

# **Untersuchungen zur Darstellung von Radioliganden aus der Reihe der Kaliumkanalöffner vom Benzopyran-Typ**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
**Sabine Plücker**  
aus Schwelm

Düsseldorf 2004

Gedruckt mit der Genehmigung der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. H. Weber  
Korreferent: Prof. Dr. U. Kuckländer  
Tag der mündlichen Prüfung: 09. Juli 2004

Meiner Familie



## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Ionenkanäle .....	1
1.2	Kaliumkanäle .....	1
1.2.1	Einteilung der Kaliumkanäle.....	2
1.2.2	K <sub>ATP</sub> -Kanäle .....	2
1.2.2.1	Aufbau der K <sub>ATP</sub> -Kanäle .....	3
1.2.2.2	Die Kir6.x-Proteine .....	4
1.2.2.3	Der Sulfonylharnstoff-Rezeptor (SUR) .....	4
1.2.2.4	Kombinierte Isoformen der Kir- und SUR-Proteine .....	5
1.2.3	Regulation der K <sub>ATP</sub> -Kanäle.....	6
1.2.3.1	Kaliumkanal-Antagonisten und -Agonisten.....	7
1.3	Struktur-Wirkungsbeziehungen der Benzopyrane .....	10
1.4	Pharmakologische Untersuchungen .....	11
1.4.1	Relaxationsstudien .....	11
1.4.2	Kompetitionsbindungsstudien.....	12
1.4.3	Vergleichende Analyse von Radioligandbindung und Relaxationsexperimenten	13
1.5	Problematik der Bindungsstudien mit <sup>3</sup> H-P1075 .....	14
1.6	Problematik der radioaktiven Markierung .....	15
<b>2</b>	<b>Thema der Arbeit .....</b>	<b>18</b>
2.1	Wirkstärke .....	18
2.2	Art und Kinetik des Strahlers .....	21
2.3	Strategie zur Einführung der Radioisotope auf einer möglichst späten Reaktionsstufe .....	21
2.4	Aufgabenstellung .....	23
<b>3</b>	<b>Allgemein Chemischer Teil .....</b>	<b>24</b>
3.1	Aufbau des Benzopyrangrundgerüsts.....	24
3.2	Versuche zur Synthese iodierter Benzopyrane.....	25
3.2.1	Synthese von <b>22</b> .....	26
3.2.2	Synthese von <b>24</b> .....	27
3.2.3	Iodierungsversuche.....	27
3.2.3.1	Iodierung von <b>24</b> .....	28
3.2.3.2	Synthese von „6-Iod-Bimakalim“ ( <b>28</b> ) aus iodierten Vorstufen.....	32

---

3.2.3.3	Versuche zur direkten Iodierung von <b>22</b> .....	35
3.3	Versuche zur Synthese der in 2-Position ungesättigten Benzopyran- carbothioamide .....	36
3.3.1	Darstellung des Carbothioamids <b>41</b> .....	36
3.3.1.1	Spektroskopische Eigenschaften von <b>36</b> und <b>36a</b> .....	38
3.3.1.2	Röntgenstrukturanalyse von <b>41</b> .....	50
3.3.1.3	Versuche zur Darstellung des ungesättigten Chromens <b>48</b> (s. S. 56) über den Propargylether-Weg .....	54
3.3.1.4	Darstellung von <b>51</b> .....	57
3.4	Einführung eines ungesättigten Restes in 4-Position der Benzopyran- carbothioamide .....	60
3.4.1	Synthese der Vergleichssubstanz <b>57</b> .....	65
3.5	Weitere Versuche zur Darstellung von ungesättigten Alkylsubstituenten in der 2-Position .....	67
3.5.1	Acetophenonweg .....	67
3.5.2	Versuche zur Darstellung von <b>67</b> .....	71
3.5.3	Versuche zur Einführung eines ungesättigten 2-Substituenten am 4-Oxo- benzopyran <b>72</b> .....	73
<b>4</b>	<b>Pharmakologischer Teil</b> .....	<b>80</b>
4.1	Material und Methoden .....	80
4.1.1	Kompetitionsbindungsstudien .....	80
4.1.1.1	Versuche an Rezeptormembranen aus Rattenherzen .....	81
4.1.1.2	Versuche an glatten Muskelzellen der Rattenaorta (RASMC) .....	82
4.1.2	Versuchsauswertung .....	82
4.1.2.1	Substanzübersicht .....	83
4.1.2.2	Vergleich der Verbindungen <b>22</b> , <b>32</b> und <b>28</b> mit Bimakalim <b>13</b> .....	84
4.1.2.3	Vergleich der Bindungsstudien an Herzmuskelzellen und glatten Muskelzellen der Rattenaorta .....	85

---

<b>5</b>	<b>Ausblick.....</b>	<b>87</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>90</b>
<b>7</b>	<b>Experimenteller Teil .....</b>	<b>96</b>
7.1	Allgemeine Angaben.....	96
7.2	Verzeichnis der Abkürzungen.....	97
7.3	Chemikalien .....	98
7.4	Darstellung und Charakterisierung der Substanzen .....	100
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>141</b>



# 1 Einleitung

## 1.1 Ionenkanäle

Ionenkanäle sind porenbildende, in der Regel oligomere Proteine. Im aktivierten Zustand ermöglichen sie die Passage von Ionen durch die Zellmembran entlang des elektrochemischen Gradienten und steuern somit wichtige physiologische Vorgänge im lebenden Organismus. Die Öffnung der Kanäle erfolgt durch Konformationsänderungen der entsprechenden Kanalproteine. Man teilt Ionenkanäle sowohl nach ihrer Ionenspezifität als auch nach der für die Öffnung verantwortlichen Steuermechanismen ein. Zur ersten Gruppe gehören z.B. Natrium-, Kalium-, Chlorid- und Calciumkanäle, zur zweiten spannungsabhängige, G-Protein-gekoppelte und ligandgesteuerte Ionenkanäle. Zur letzteren Gruppe gehört auch der ATP-sensitive Kaliumkanal ( $K_{ATP}$ -Kanal), der Angriffspunkt für die in dieser Arbeit behandelte Substanzklasse der Benzopyrane ist.

## 1.2 Kaliumkanäle

Die Rolle der Kaliumkanäle hat seit 1902, als Julius Bernstein<sup>1</sup> zum ersten Mal eine selektive Kaliumpermeabilität von Zellen postulierte, stark an Bedeutung gewonnen. Kaliumkanäle machen die größte und vielseitigste Gruppe der Ionenkanäle aus. Sie sind ubiquitär und spielen eine wichtige Rolle bei zellulären Regulationsmechanismen.

---

<sup>1</sup> Bernstein, J., *J. Investigation of Thermodynamics of Bioelectric Current, Part 1. Pflugers Arch.*, **1902**, 92, 521-562.

### 1.2.1 Einteilung der Kaliumkanäle

Kaliumkanäle werden aufgrund der Anzahl ihrer transmembranären Domänen in drei große Familien eingeteilt (Tab. 1).

**Tab. 1:** Einteilung der Kaliumkanäle<sup>2</sup>.

Familie	Anzahl transmembranärer Domänen	Anzahl der Poreinheiten
spannungsabhängige		
K-Kanäle	6	1
Kir (inward rectifier)	2	1
„Twin-pore“-Kanäle	4	2

Die ATP-sensitiven Kaliumkanäle ( $K_{ATP}$ -Kanäle) gehören zur Familie der Kir (Kalium-inward-rectifier), der Einwärtsgleichrichter, die ihrerseits aus verschiedenen Unterfamilien (Kir1.0 bis Kir6.0) besteht.

### 1.2.2 $K_{ATP}$ -Kanäle

Der erste ATP-sensitive Kaliumkanal wurde 1983 von Noma<sup>3</sup> in der Herzmuskulatur entdeckt, aber erst 1990 wurde von Gasser und Vaughan-Jones<sup>4</sup> dessen Funktion aufgeklärt. Seitdem wurden sie in verschiedenen anderen Geweben gefunden: In Herz- und Skelettmuskulatur regulieren sie die Aktionspotentialdauer, in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas steuern sie die Insulinsekretion und in Neuronen regeln sie Aktionspotential und Neurotransmitterfreisetzung. Im Ruhezustand ist die Kaliumionenkonzentration außerhalb der Zelle ca. 25mal geringer als im Zellinneren. Die Öffnung des Kanals bedeutet somit Ausstrom von Kalium-Ionen, also eine Verschiebung des Membranpotentials in Richtung Ruhepotential (je nach Gewebe ca. – 60 bis – 80 mV). Damit wirken Kaliumkanalöffner der durch den Einstrom von Natrium- oder Calcium-Ionen bzw. Ausstrom von Chlorid-Ionen

<sup>2</sup> Coghlan, M.J., Carroll, W.A., Gopalakrishnan, M., *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 1627-1653.

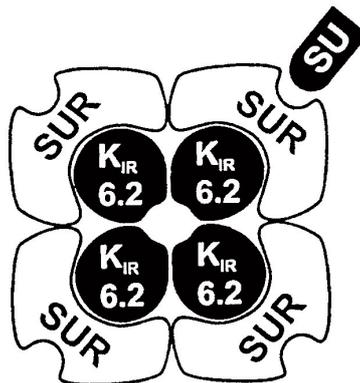
<sup>3</sup> Noma, A., *Nature*, **1983**, 147-148.

<sup>4</sup> Gasser, R., Vaughan-Jones, R.D., *J. Physiol.*, **1990**, *431*, 713-741.

hervorgerufenen Depolarisation der Zellmembran entgegen. Sie bewirken demnach über die Öffnung ATP-sensitiver Kaliumkanäle eine Hyperpolarisation der Zellmembran und führen somit zu einer verminderten Erregbarkeit der Zelle. Kaliumkanalblocker dagegen bewirken eine Abnahme des Membranruhepotentials von  $-70$  mV auf etwa  $-30$  mV, was die Öffnung von spannungsabhängigen Calciumkanälen und somit den Einstrom von  $\text{Ca}^{2+}$  in die Zelle zur Folge hat. Daraus resultieren z. B. die Exkretion von Insulin im Falle der  $\beta$ -Zellen, Kontraktion der Herz- und Skelettmuskulatur sowie der glatten Muskulatur der Gefäße und die Reduzierung der Aktionspotentialfrequenz in Neuronen.

### 1.2.2.1 Aufbau der $\text{K}_{\text{ATP}}$ -Kanäle

Der für diese Arbeit interessante Typ der  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -sensitiven Kaliumkanäle gehört zur Kir6.0-Unterfamilie, die als sog. schwache inward-rectifier mit einer regulatorischen Untereinheit, dem SUR-Protein, assoziiert sind. Sie bewirken, dass bei kontrolliertem Membranpotential die einwärtsgerichtete Leitfähigkeit größer ist als die nach außen gerichtete. Auf diese Weise tragen die Kir in großem Maße zur Aufrechterhaltung des Membranruhepotentials bei. Beide Teile der funktionellen Einheit liegen unmittelbar benachbart im Sarkolemm eingebettet und assoziieren sich zu einem Octamer der Zusammensetzung  $(\text{Kir6.x} + \text{SUR})_4$ .<sup>5</sup> Es sind mehrere Isoformen von beiden Proteinen bekannt.



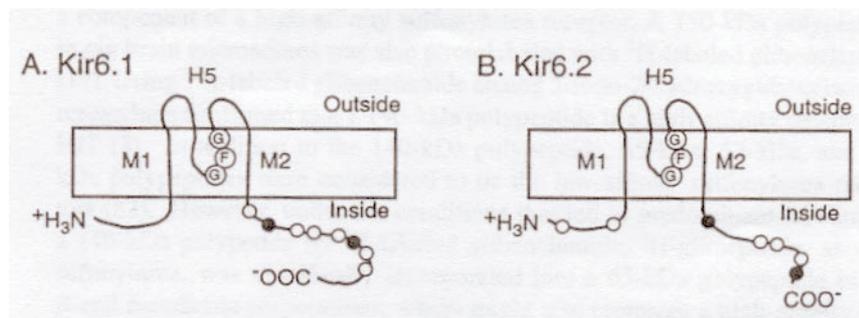
**Abb. 1:** Schematischer Aufbau des  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -Kanals<sup>6</sup>

<sup>5</sup> Clement, J. P., Kunjilwar, K., Gonzáles, G., Schwanstecher, M., Panten, U., Aguilar-Bryan, L., Bryan, J., *Neuron*, 18, **1997**, 827-838; Shyng, S., Nichols, C. G., *J. Gen. Physiol.*, **1997**, 110, 655-664.

<sup>6</sup> Dörschner, H., Brekardin, E., Uhde, I., Schwanstecher C. u. M., *Mol. Pharmacol.*, **1999**, 55, 1060-1066.

### 1.2.2.2 Die Kir6.x-Proteine

Die beiden bisher bekannten Kir6.x-Proteine bestehen aus je ca. 400 Aminosäuren (Kir6.1: 424, Kir6.2: 390) mit einer Sequenzhomologie von ca. 70 %. Sie bilden mit den zwei transmembranären Segmenten M1 und M2 die „performing unit“, die mit einer extrazellulären Region (H5) verbunden ist, die die hohe Kaliumionen-Selektivität determiniert. Das für andere K<sup>+</sup>-Kanäle typische Motiv -Gly-Tyr-Gly- (G-Y-G) in der Porenregion ist bei den Kir6.x durch -Gly-Phe-Gly- (G-F-G) ersetzt. C- und N-Termini befinden sich intrazellulär, wobei die C-terminale Region bei Kir6.1 zwei PKA-abhängige und sechs PKC-abhängige Phosphorylierungsstellen aufweist; bei Kir6.2 sind es zwei PKA- und fünf PKC-abhängige Phosphorylierungsstellen.



**Abb. 2:** Aufbau Kir6.1 und Kir6.2 nach Seino<sup>7</sup>, M1 und M2 stellen die transmembranären Segmente dar, als H5 wird hier die Porenregion bezeichnet und intrazellulär liegen potentielle Proteinkinase-A- (○) und Proteinkinase-C- (●) Phosphorylierungsstellen.

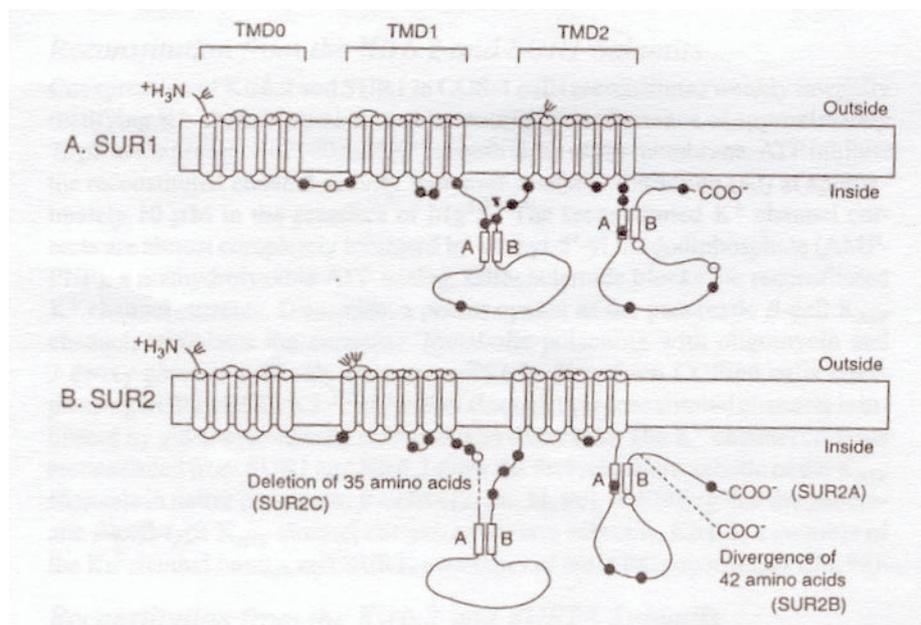
### 1.2.2.3 Der Sulfonylharnstoff-Rezeptor (SUR)

Die SUR-Proteine bestehen aus ca. 1600 Aminosäuren und weisen stets 17 transmembranäre Segmente auf.<sup>8</sup> Sie stellen die Zielproteine für Kaliumkanalagonisten und -antagonisten (z.B. Sulfonylharnstoffe) dar und können somit als steuerbare Substrukturen der K<sub>ATP</sub>-Kanäle

<sup>7</sup> Seino, S., *Annu. Rev. Physiol.*, **1999**, 61, 337-362.

<sup>8</sup> Tusnády, G. E., Bakos, E., Varadi, A., Sarkadi, B., *FEBS Lett.*, **1997**, 402, 1-3.

angesehen werden. Sie gehören zur Familie der ABC-Proteine (ATP-binding cassete). SUR-Proteine finden sich in unterschiedlichen Geweben als verschiedene Untereinheiten (SUR1, SUR2A, SUR2B und SUR2C). Die transmembranären Helices sind in drei transmembranäre Domänen (TMD0-2) aufgeteilt, wobei eine aus 5 Segmenten (TMD0) und die anderen beiden aus je 6 Segmenten (TMD1, TMD2) bestehen. Letztere besitzen zwei große intrazelluläre Loops mit den beiden charakteristischen Walker-Motiven A und B<sup>9</sup>, die Bindungstaschen für Nucleosidphosphate ausbilden. Diese Nucleotidbindungsstellen (NBFs = nucleotid binding folds) sind zwischen den intrazellulären Loops zwischen TMD1 und TMD2 lokalisiert.



**Abb. 3:** Schematischer Aufbau von SUR1 und SUR2 nach Tusnady<sup>8</sup> (  $\psi$  = Glycosylierungsstellen, potentielle Proteinkinase-A- (•) und Proteinkinase-C- (o) Phosphorylierungsstellen).

#### 1.2.2.4 Kombinierte Isoformen der Kir- und SUR-Proteine

Je nach Organ und Zelltyp findet man verschiedene Kombinationen der Isoformen der Kir- und SUR-Proteine (Tab. 2), die fur die unterschiedliche Empfindlichkeit der Rezeptoren gegenuber Nucleotiden und pharmakologisch wirksamen Substanzen verantwortlich sind (Tab. 2).

<sup>9</sup> Walker, J. E., Saraste, M., Runswick, M., Gay, N. J., *EMBO J.*, **1982**, 1, 945-951.

**Tab. 2:** Verteilung der SUR und Kir<sup>2</sup>-Proteine

Vorkommen	Subtypen
β-Zellen des Pankreas	SUR1, Kir6.2
Kardiomyocyten	SUR2A, Kir6.2
glatte Muskelzellen	SUR2B, Kir6.1 und Kir6.2
neuronale Gewebe	SUR2A und SUR2B, Kir6.2

Die SUR-Proteine zeigen unterschiedliche Affinität zu den verschiedenen Substraten.<sup>10</sup> SUR1 hat hohe Affinität zu Sulfonylharnstoffen und geringe Affinität zu den meisten KCOs, während für SUR2 das Gegenteil der Fall ist.

### 1.2.3 Regulation der K<sub>ATP</sub>-Kanäle

Adenosintriphosphat und Nukleosiddiphosphate stellen die wichtigsten regulatorischen endogenen Substanzen für den K<sub>ATP</sub>-Kanal dar. Dadurch wird die elektrische Aktivität mit dem metabolischen Status der Zelle verknüpft. Durch zunehmende intrazelluläre ATP-Konzentration wird die K<sub>ATP</sub>-Kanalaktivität gehemmt. Die Bindung von ATP an das Kir-Protein hat das Schließen des Kanals zur Folge, wobei dieses durch freies ATP wie auch durch MgATP hervorgerufen werden kann. Die halbmaximale Hemmung der K<sub>ATP</sub>-Kanäle im Herzmuskel wird durch 20-30 μM ATP<sub>i</sub> (freies ATP oder MgATP) erreicht. In β-Zellen dagegen bewirkt die Anwesenheit von Mg<sup>2+</sup>-Ionen eine Verschiebung der halbmaximalen Hemmung von 4 zu 26 μM<sup>11</sup>, während in glattmuskulären Zellen MgATP als Inhibitor keine Wirkung zeigt.

Außerdem ist ATP für die Aufrechterhaltung der Kanalaktivität notwendig. Setzt man Kaliumkanalproteine einer ATP-freien Lösung aus, führt dieses zu einer Öffnung und anschließend zum „run-down“ der Kanäle. In diesem Zustand bewirkt MgATP eine Reaktivierung. Dieser Effekt gelingt nicht durch alleinige Zugabe von freiem ATP und auch nicht durch alleinige Zugabe nicht-hydrolysierbarer Nukleotide, also in Abwesenheit von Mg<sup>2+</sup>. Hier werden verschiedene Phänomene diskutiert, wie z.B. Phosphorylierungs- und

<sup>10</sup> Schwanstecher, M., Sieverding, C., Dörschner, H., Gross, I., Aguilar-Bryan, L., Schwanstecher, C., Bryan, J., *EMBO J.*, **1998**, *17*, 5529-5535.

<sup>11</sup> Ashcroft, F. M., Kakei, M., *J. Physiol. (Lond.)*, **1989**, *416*, 349-367.

Dephosphorylierungsprozesse<sup>12</sup> und eine dadurch hervorgerufene Konformationsänderung des Kanalproteins oder Hydrolyse anionischer Phospholipide<sup>13</sup>, die zur Stabilisierung des Kanals im operativen Zustand verantwortlich gemacht werden könnten.

Die Nucleosiddiphosphate dienen ebenfalls der Regulation der K<sup>+</sup>-Kanäle. Sie konkurrieren mit ATP um dessen Bindungsstelle am Kir und schwächen somit dessen inhibitorische Wirkung ab. Andererseits kann nach erfolgtem „run-down“ ADP in Anwesenheit von Magnesiumionen den Kanal wieder in den operativen Zustand versetzen. Es zeigt sich also, dass das Verhältnis von ATP zu ADP entscheidend ist für die Regulation der K<sub>ATP</sub>-Kanal-Aktivität.<sup>14</sup>

Neben den Effekten durch ATP und NDPs gibt es Hinweise darauf, dass die Kanalaktivität ebenfalls durch weitere Faktoren wie pH, NO, Fettsäuren, Hormone (z.B. Somatostatin), Acetylcholin u.a. beeinflusst werden kann.<sup>15, 16</sup>

### 1.2.3.1 Kaliumkanal-Antagonisten und -Agonisten

*K<sub>ATP</sub>-Blocker* (Abb. 4) setzen die Öffnungswahrscheinlichkeit der Kaliumkanäle herab. Hierzu zählen die als orale Antidiabetika eingesetzten Sulfonylharnstoffderivate Glibenclamid (**1**) und Tolbutamid (**2**) sowie der Nicht-Sulfonylharnstoff Repaglinid (**3**). Eine Schließung der Kaliumkanäle hat eine Depolarisation der Zellmembran zur Folge, die die Öffnung spannungsabhängiger Calciumkanäle ermöglicht. Die Zunahme an intrazellulär-zytosolischem Ca<sup>2+</sup> führt im Fall der β-Zellen des Pankreas zur Sekretion von Insulin .

---

<sup>12</sup> Terzic, A., Jahangir, A., Kuraci, Y., *Am. J. Physiol.*, **1995**, C525-C545.

<sup>13</sup> Hilgemann, D.W., Ball, R., *Science*, **1996**, 273, 956-959.

<sup>14</sup> Dunne, M.J., Petersen, O.H., *FEBS Lett.*, **1986**, 208, 59-62.

<sup>15</sup> Forestier, C., Depresle, Y., Vivaudou, M., *FEBS Lett.*, **1993**, 325, 276-280.

<sup>16</sup> Kim, D., Clapham, D.E., *Science*, **1989**, 244, 1174-1176.

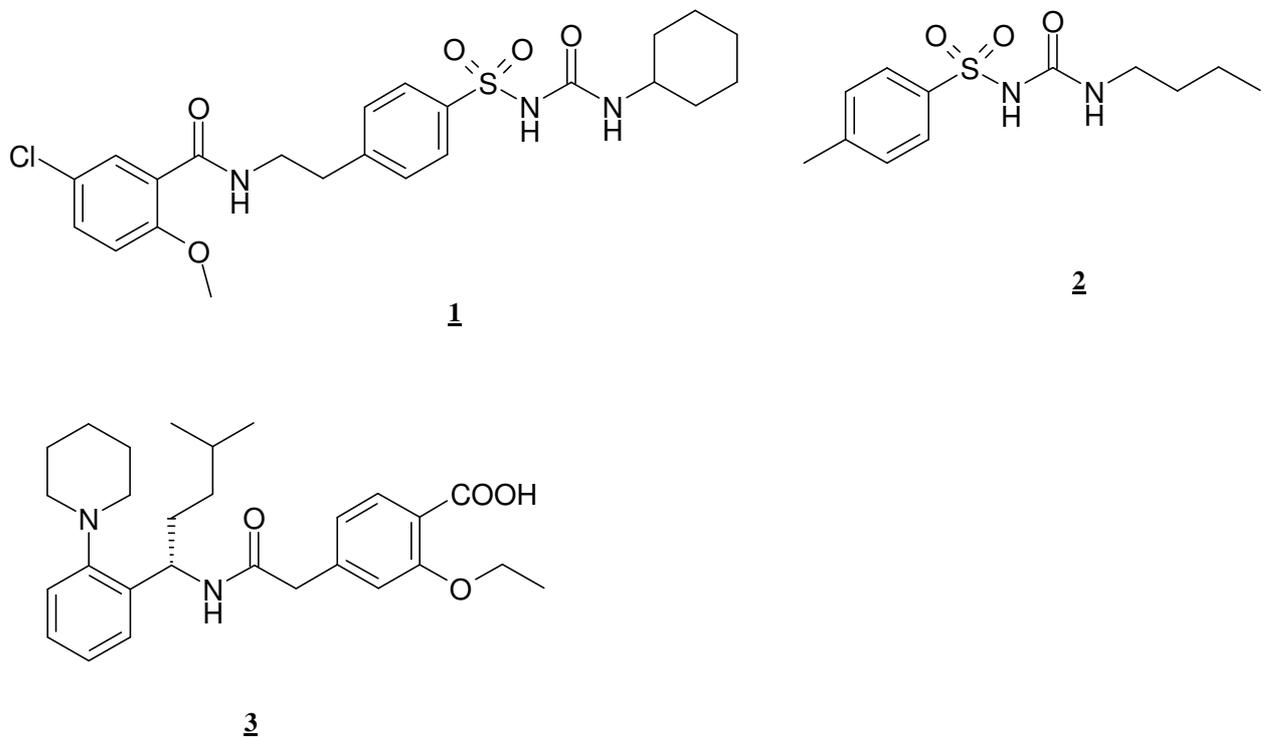


Abb. 4: K<sub>ATP</sub>-Blocker.

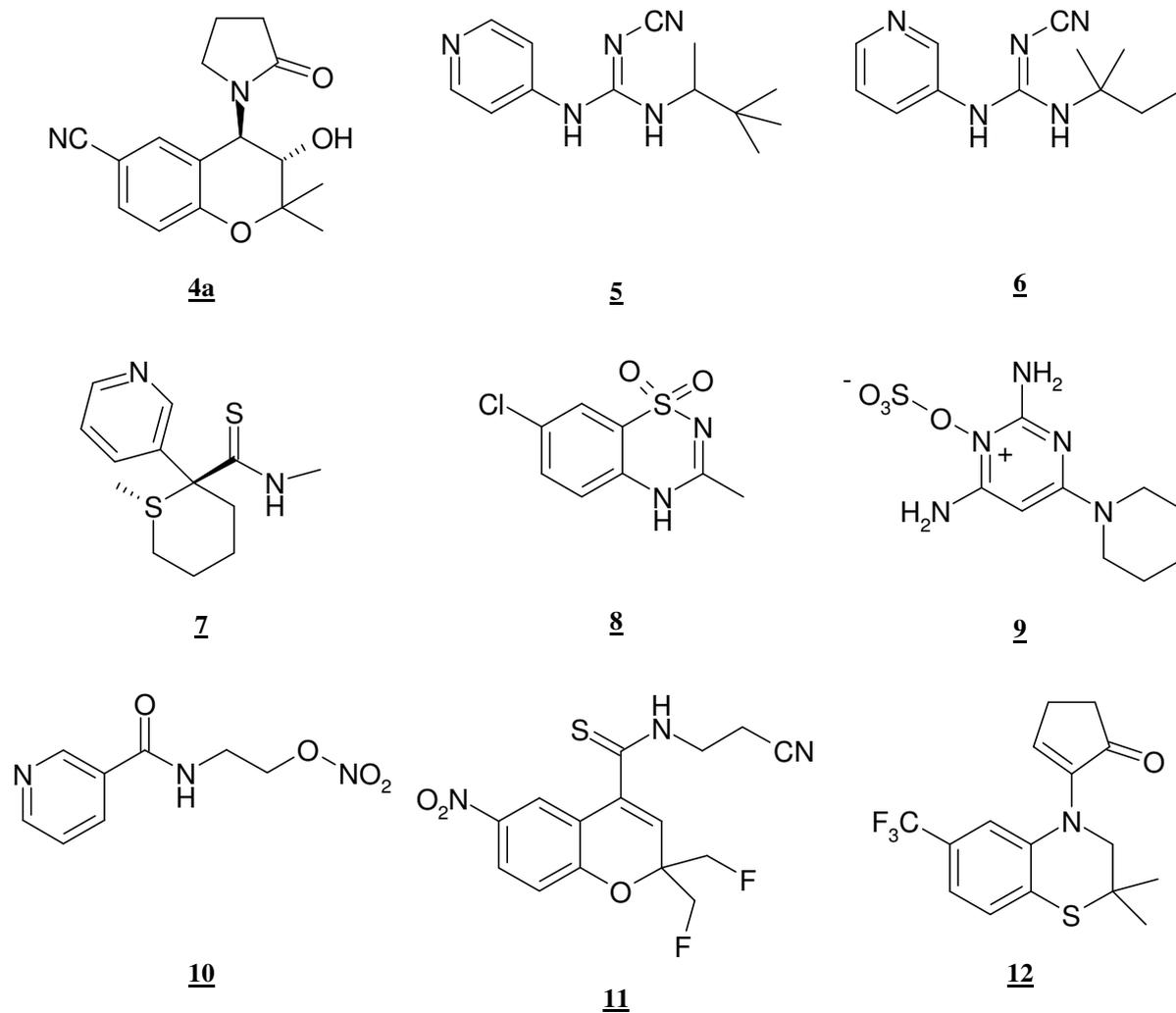
*K*<sub>ATP</sub>-Aktivatoren (Kaliumkanalöffner = KCO) (Tab. 3, Abb. 5) dagegen bewirken durch eine Öffnung der Kaliumkanäle eine Hyperpolarisation der Zellmembran und setzen somit die Erregbarkeit der Zelle herab. Hierbei handelt es sich um eine chemisch sehr heterogene Wirkstoffklasse.<sup>17, 18</sup>

<sup>17</sup> Evans, J. M., Longman S. D., *Ann. Rep. Med. Chem.*, **1991**, 26, 73-82

<sup>18</sup> Atwal, K. S., *J. Card. Pharm.*, **1994**, 24, S12-S17

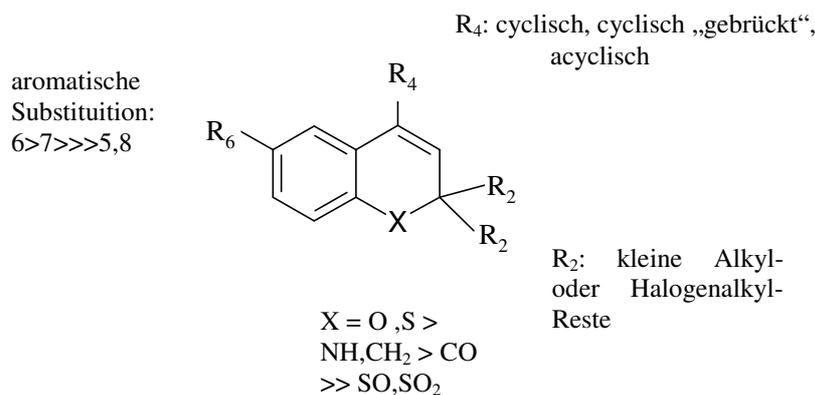
Tab. 3: K<sub>ATP</sub>-Aktivatoren.

Chemische Grundstruktur	Verbindungen
Benzopyrane	Cromakalim ( <b>4</b> ), Lemakalim 3S, 4R ( <b>4a</b> )
Cyanoguanidine	Pinacidil ( <b>5</b> ), P1075 ( <b>6</b> )
Spirocarbothioamide	Aprikalim ( <b>7</b> )
Benzothiadiazine	Diazoxid ( <b>8</b> )
Pyrimidinsulfate	Minoxidil ( <b>9</b> )
Pyridylnitrate	Nicorandil ( <b>10</b> )
Carbothioamide	KC 399 ( <b>11</b> )
Benzothiazine <sup>19</sup>	( <b>12</b> )

Abb. 5: K<sub>ATP</sub>-Aktivatoren.

Alle  $K_{ATP}$ -Öffner führen zu einer Relaxation glatter Gefäßwandmuskeln und somit zu einer Verminderung des vaskulären Widerstandes. Diazoxid hat neben seiner vaskulären Wirkung auch eine ausgeprägte Affinität zur  $\beta$ -Zelle mit dem Effekt einer Hemmung der Insulinfreisetzung. Es findet deshalb, außer zur Blutdrucksenkung, Einsatz bei der sehr seltenen Erkrankung PHHI (Persistant Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia of Infancy), einem genetischen Defekt am  $K_{ATP}$ -Komplex, der zu einem chronischen Schluß dieser Ionenkanäle führt. Die dadurch dauerdepolarisierte  $\beta$ -Zelle sezerniert bedarfsunabhängig laufend Insulin mit der Folge schwerer Hypoglykämien.<sup>20, 21</sup>

### 1.3 Struktur-Wirkungsbeziehungen der Benzopyrane



Wie schon früher beschrieben (Derix, 1998), zeigen Schwefel und Sauerstoff an 1-Position des Benzopyransystems die beste Wirksamkeit, genau so wie kleine elektronenziehende Substituenten in 6-Position. In 4-Position sind drei Variationen möglich: neben cyclischer Substitution sind auch gebrückt<sup>22</sup> cyclische oder acyclische Substituenten möglich. Kleine Alkyl- oder Halogenalkyl-Substituenten in 2-Position haben sich in Kombination mit den meisten cyclischen 4-Substituenten als optimal erwiesen (Bimakalim **13**). Dagegen konnte die Wirkung bei den 4-Carbothioamiden durch den Ersatz einer 2-Methylgruppe durch einen

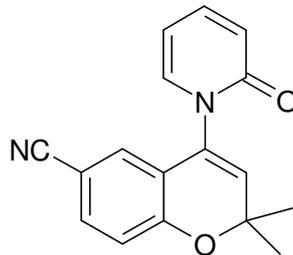
<sup>19</sup> Cechetti, V, Calderone, V., Tabarrini, O., et al, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 3670-3679.

<sup>20</sup> Francesconi, M., *J. Kardiolog.*, **2003**, 10 (Suppl. C), 6-10.

<sup>21</sup> Thomas, P..M., Cote, G. J., Wohlik, N., et al, *Science*, **1995**, 268, 426-429.

<sup>22</sup> Der Begriff „gebrückte“ Substituenten wird für Verbindungen gebraucht, deren cyclischer 4-Substituent über ein Heteroatom (i.d.R. Sauerstoff oder Stickstoff) an den Benzopyranring geknüpft ist.

größeren Alkylsubstituenten oder durch einen 2,2-Cycloalkylrest verbessert werden. Für die vorliegende Arbeit war die letzte Gruppe von größtem Interesse, da sich hier die bis heute wirksamsten Verbindungen finden.



**13**

## 1.4 Pharmakologische Untersuchungen

In vorangegangenen Arbeiten (Derix, 1998; Weichel, 1999; Salamon, 2001) wurden die synthetisierten Verbindungen in Relaxationsstudien an Präparaten der Aorten und Tracheen männlicher Wistar-Ratten sowie in Kompetitionsbindungsstudien an Rezeptormembranen aus Rattenherzen getestet.

### 1.4.1 Relaxationsstudien

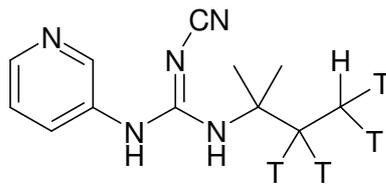
Mit Hilfe einer Meßapparatur nach Blinks<sup>23</sup> kann die isometrische Kraftentwicklung glattemuskulärer Präparate gemessen werden (s. Salamon S. 50 ff). Durch Gabe von 25 mmol/L KCl zu den Aortenpräparaten bzw. 0.6 µmol/L Carbachol zu den Trachealpräparaten wurden die Gewebe zunächst kontrahiert, um später durch kumulative Gabe steigender Dosen der Testsubstanzen diese Organe wieder sukzessive zu relaxieren.

---

<sup>23</sup> Blinks, J., *J. Appl. Physiol.*, **1965**, 20, 755-757

### 1.4.2 Kompetitionsbindungsstudien

Die Kompetitionsbindungsstudien werden zur Charakterisierung von KCOs an myokardialen Rezeptormembranen und glatten Muskelzellen von Rattenaorten (RASMC) durchgeführt. Hierfür wird das Pinacidil-Derivat  $^3\text{H}$ -P1075 (**6a**) als Radioligand verwendet, dessen spezifische Aktivität bei 117 Ci / mmol liegt.<sup>24</sup>



$^3\text{H}$ -P1075 (**6a**)

Durch geeignete Reaktionsbedingungen (s. S. 78) und unter der Annahme eines gemeinsamen Rezeptors lassen sich Affinitätswerte für die unmarkierten Verbindungen ermitteln. Bei konstanter Konzentration des Radioliganden ( $\sim 1$  nmol / L) wird die KCO-Konzentration variiert. Als Dissoziationskonstante für  $^3\text{H}$ -P1075 wurde ein Wert von  $\sim 3$  nmol / L ermittelt. Halblogarithmische Auftragung der Konzentration gegen die spezifische Bindung liefert sigmoide Kurven, die durch folgende Gleichung beschrieben werden (Gl. 1).<sup>25</sup>

$$B_S ([L]) = B_0 - B \frac{[L]}{[L] + IC_{50}} \quad (\text{Gl. 1})$$

- $B_S$  spezifische Bindung von  $^3\text{H}$ -P1075 in Anwesenheit von KCO  
 $B_0$  spezifische Bindung von  $^3\text{H}$ -P1075 in Abwesenheit von KCO  
 $[L]$  Konzentration des KCO  
 $IC_{50}$  Wendepunkt der sigmoiden Kurve

<sup>24</sup> Manley, P. W., Quast, U., Bray, K., *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 2004-2010.

<sup>25</sup> Ehle, B., Lemoine, H., Kaumann, A. J., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **1985**, 331, 52-59.

Der Wendepunkt der resultierenden Kurve beschreibt die KCO-Konzentration, bei der 50 % des Radioliganden aus seiner Bindung verdrängt wurden ( $IC_{50}$ ). Mit Hilfe der Gleichung nach Cheng-Prusoff (Gl. 2) läßt sich die Dissoziationskonstante ( $K_D$ ) für die zu untersuchenden Verbindungen (KCO) berechnen.

$$K_D = \frac{IC_{50}}{1 + [L]^* / K_L^*} \quad (\text{Gl. 2})$$

- $K_D$  Dissoziationskonstante des KCO  
 $IC_{50}$  Wendepunkt der sigmoiden Kurve  
 $[L]^*$  Konzentration von  $^3\text{H-P1075}$   
 $K_L^*$  Dissoziationskonstante von  $^3\text{H-P1075}$

### 1.4.3 Vergleichende Analyse von Radioligandbindung und Relaxationsexperimenten

Für den direkten Vergleich der beiden Methoden wurden die  $pEC_{50}$ -Werte aus den Relaxationsexperimenten an der Aorta mit den durch die Kompetitionsstudien an kultivierten glatten Muskelzellen der Rattenaorta ermittelten Dissoziationskonstanten  $pK_D$  korreliert.<sup>26</sup> Die Regressionsgerade weist jedoch eine Verschiebung von ca. 0.4 Einheiten zugunsten des physiologischen Effekts auf, was einer 2.5fach höheren Aktivität der KCO im Relaxationsmodell entspricht. Es ergibt sich folgende Beziehung (Gl. 3):

$$pEC_{50} = 0.971 \times pK_D + 0.584 \quad (\text{Gl. 3})$$

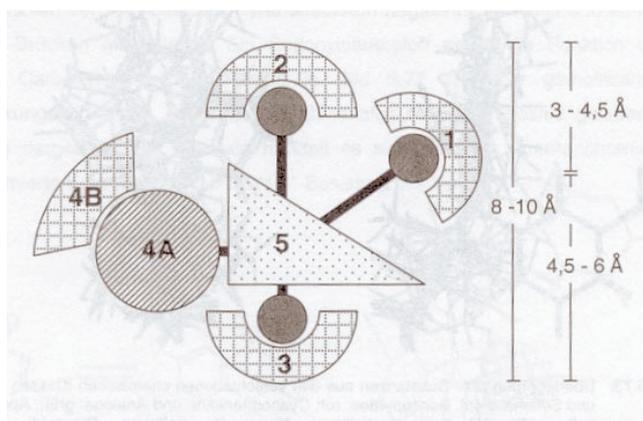
$$r = 0.955 \quad s = 0.323 \quad F = 176$$

mit  $r$  = Korrelationskoeffizient,  $s$  = Standardabweichung,  $F$  = Fisher-Wert (Statistik).

<sup>26</sup> Salamon, E., *Dissertation* Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2001**, S. 79-80.

## 1.5 Problematik der Bindungsstudien mit $^3\text{H}$ -P1075

Voraussetzung für die korrekte Ermittlung von  $K_D$ -Werten für die untersuchten KCOs in den Wettbewerbsbindungsstudien mit dem Radioligand ist die Annahme eines gemeinsamen Rezeptors für beide Wirkstoffe. Im konkreten Fall werden diese Untersuchungen jedoch mit zwei völlig unterschiedlichen chemischen Strukturen durchgeführt. Als Radioligand dient ein spezielles Cyanoguanidin aus der Pinacidil-Reihe (**6a**), während die überwiegende Mehrzahl der zu charakterisierenden KCOs aus der Benzopyranreihe stammt. In einem von Uhrig<sup>27</sup> entwickelten Pharmakophormodell wurden fünf pharmakophore Elemente identifiziert (Abb. 6), von denen mindestens drei im Wirkstoffmolekül für eine Wirkung essentiell sind. In den Bereichen 1, 2, 3, 4B ist ein negatives MEP (molekulares elektrostatisches Potential) für die Wechselwirkung mit dem Rezeptor günstig, wobei 4B essentiell zu sein scheint, wenn die Substanz ein planares aromatisches System 4A besitzt. Dieses aromatische System geht eine Charge-Transfer-Wechselwirkung mit dem Rezeptor ein. Bereich 1 muß hinter der Papierebene liegen. Bereich 5 kennzeichnet die Region, in der die Substanzen eine aliphatische Struktur aufweisen, so dass in der Bindungsstelle eine hydrophobe Höhle vorhanden sein könnte, die durch diese Elemente ausgefüllt würde. Die Substanzen aus den unterschiedlichen strukturellen Klassen weisen jedoch verschiedene pharmakophore Elemente auf.



**Abb. 6:** Schematische Darstellung der identifizierten pharmakophoren Gruppen für KCOs nach Uhrig.<sup>27</sup> Halbbögen: neg. MEP, schraffierter Kreis: planares Ringsystem, Dreieck: aliphatische Gruppen.

<sup>27</sup> Uhrig, U., *Dissertation* Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 1999, S. 136ff.

**Tab. 4:** Zuordnung der pharmakophoren Gruppen.

Chemische Klasse	Beispiel	vorhandene pharmakophore Elemente
Benzopyran	Bimakalim ( <b>13</b> )	1, 3, 4A+B, 5
	KC399 ( <b>11</b> )	2, 3, 4A+B, 5
Cyanoguanidin	Pinacidil ( <b>5</b> )	1, 2, 5

Am Beispiel der hier interessierenden KCOs (Benzopyrane vs. Cyanoguanidine, Tab. 4) zeigt sich, dass für die verschiedenen Substanzklassen unterschiedliche Bindungsstellen am Rezeptor vorliegen können. Für Kompetitionsbindungsstudien sollten deshalb Radioliganden mit ähnlicher Struktur der zu testenden Substanzen verwendet werden. Daraus ergab sich die Notwendigkeit, einen Radioliganden mit Benzopyranstruktur und möglichst hoher Wirkstärke zu entwickeln.

## 1.6 Problematik der radioaktiven Markierung

Von den in Tab. 5<sup>28</sup> aufgeführten, aus chemischer Sicht wichtigsten Typen von radioaktiven Zerfallsprodukten eignen sich nur wenige für den Nachweis und das Auszählen mit entsprechenden Detektorsystemen. Dabei werden die elektrischen Impulse gezählt, die auftreten, wenn diese Partikel oder Photonen auf einen Strahlungsdetektor treffen.

**Tab. 5:** Eigenschaften häufiger radioaktiver Zerfallsprodukte<sup>28</sup>.

Produkt	Symbol	Ladung
Alpha-Teilchen	$\alpha$	+2
Beta-Teilchen		
Elektronen	$\beta^-$	-1
Positronen	$\beta^+$	+1
Gamma-Strahlen	$\gamma$	0
Röntgenstrahlen	$\chi$	0
Neutron	$n$	0
Neutrino	$\nu$	0

<sup>28</sup> Skoog, D. A., Leary, J. J., *Instrumentelle Analytik*, Springer Verlag Berlin, 1996, S. 435.

Für den Einbau in die Struktur eines Wirkstoffes kommen nur solche radioaktiven Isotope in Betracht, die die chemischen und biologischen Eigenschaften des unmarkierten („kalten“) Wirkstoffs möglichst nicht verändern. Damit eignen sich praktisch nur noch einige wenige Isotope vom  $\beta$ -Strahlungstyp für diesen Zweck, die in Tab. 6<sup>29</sup> aufgelistet sind.

**Tab. 6:** Zur Markierung in Frage kommende radioaktive Isotope.

Kern	Strahlungstyp	Halbwertszeit
$^3\text{H} = \text{T}$	$\beta$	12.26 a
$^{14}\text{C}$	$\beta$	5730 a
$^{32}\text{P}$	$\beta$	14.3 d
$^{35}\text{S}$	$\beta$	88 d
$^{125}\text{I}$	$\gamma$	60 d
$^{131}\text{I}$	$\beta, \gamma$	8.07 d

Betrachtet man die Struktur der bis heute bekannten hochwirksamen KCOs vom Benzopyrantyp, so scheidet auch  $^{32}\text{P}$  aus, da in diesen Verbindungen kein Phosphor vorkommt.

**Tritium** ist ein geeignetes Radioisotop und wird oft zur Markierung von Verbindungen benutzt (z. B. P-1075). So ist es möglich, durch Einführung von zwei bis vier Tritiumatomen in die Struktur eines Radioliganden Verbindungen herzustellen, deren spezifische Aktivität in der für die Praxis geeigneten Größenordnung liegt. Zur Markierung mit Tritium stehen HTO und auch  $\text{T}_2$  zur Verfügung. Wichtig für diese Arbeit ist die Darstellung der markierten Verbindungen mit Hilfe der katalytischen „Hydrierung“, wobei Tritium an Doppel- oder Dreifachbindungen addiert wird. Die markierten Verbindungen weisen eine spezifische Aktivität von 30 – 100 Ci / mmol auf.

Als primärer Ausgangsstoff für  $^{14}\text{C}$ -markierte Verbindungen dient  $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$  mit einer spezifischen Aktivität von 62 mCi / mmol.<sup>30, 31</sup> Hieraus werden weitere anorganische Verbindungen hergestellt, die als Ausgangsstoffe für chemische Synthesen dienen (z.B.  $^{14}\text{CO}_2$ ,  $\text{Na}_2^{14}\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}^{14}\text{CN}$  usw.). Die spezifische Aktivität von  $^{14}\text{C}$ -markierten Verbindungen

<sup>29</sup> Voet, D., Voet, J. G., *Biochemie*, Wiley-VCH Weinheim, **2002**, S.402.

<sup>30</sup> Münze, *Isotopentechnik, Grundlagen und Anwendungen*, Fachbuchverlag Leipzig, **1991**, S. 196ff.

<sup>31</sup> Majer, V., *Grundlagen der Kernchemie*, Carl Hauser Verlag München, **1982**, S. 704ff.

ist sehr gering. Nur an einer Stelle markierte Verbindungen weisen eine spezifische Aktivität von etwa 50-60 mCi / mmol auf. Im Vergleich dazu ist es möglich, mit Hilfe von Tritium Verbindungen herzustellen, deren spezifische Aktivität um zwei bis drei Größenordnungen höher ist. Zur Darstellung zweifach-markierter Substanzen dient in der Regel  $\text{Ca}^{14}\text{C}_2$ . Die Markierung mit  $^{14}\text{C}$  scheidet somit auch aus. Zum einen aufgrund der niedrigen Aktivität, zum anderen aufgrund der Tatsache, daß die Anforderung an eine Markierung zu einem möglichst späten Zeitpunkt der Synthese nicht erfüllt werden kann, und die zur Verfügung stehenden Ausgangsprodukte nicht für die KCO-Synthese geeignet sind.

Für die Markierung mit  $^{35}\text{S}$  dienen als Ausgangsverbindungen L- $^{35}\text{S}$ -Methionin und L- $^{35}\text{S}$ -Cystein, welche mit Hilfe von  $^{35}\text{S}$  und Mikroorganismen gewonnen werden und der Markierung von Proteinen dienen. Hier sind Verbindungen mit spezifischen Aktivitäten von bis zu 1000 Ci / mmol darstellbar. Beide Verbindungen sind relativ instabil. Es kommt durch Bildung freier Radikale sehr leicht zu chemischer Zersetzung. Aus diesen Gründen wurde eine Markierung mit  $^{35}\text{S}$  im Rahmen dieser Arbeit ebenfalls ausgeschlossen.

Das am häufigsten für Bindungsstudien verwendete radioaktive Iod-Isotop ist  $^{125}\text{I}$ , während für Nuklearpharmaka auch die Isotope  $^{123}\text{I}$ ,  $^{128}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  und  $^{132}\text{I}$  eingesetzt werden. Als Ausgangssubstanzen verwendet man  $\text{Na}^*\text{I}$ ,  $\text{K}^*\text{I}$ ,  $^*\text{I}_2$  und  $^*\text{ICl}$  mit spezifischen Aktivitäten von 2000 Ci / mmol. Der Vorteil von  $^{125}\text{I}$ -substituierten Verbindungen ist ihre relativ hohe Stabilität und damit gute Lagerfähigkeit.

Zur Synthese eines Radioliganden unter den im nächsten Kapitel besprochenen Voraussetzungen bleiben somit nur die beiden am häufigsten eingesetzten Methoden der Iodierung mit Hilfe von  $^{125}\text{I}$  und der katalytischen Hydrierung geeigneter Vorstufen mit  $^3\text{H}_2$  (= Tritium,  $\text{T}_2$ ).

## 2 Thema der Arbeit

Wie in der Einleitung beschrieben, werden die Kompetitionsbindungsstudien der verschiedenen KCOs weltweit mit dem radioaktiven Pinacidil-Abkömmling P1075 (**6a**, S. 12) durchgeführt. Dabei ist unklar, ob der Radioligand an der gleichen Bindungsstelle wie die jeweils getesteten KCOs angreift.

Wegen der großen Bedeutung der KCOs aus der Gruppe der Benzopyrane und der dargelegten Problematik im Hinblick auf das Cyanoguanidin P1075 (**6a**), besteht seit langem großes Interesse an einem potenten Radioliganden aus der Benzopyranreihe. Eine solche Substanz musste allerdings zwei essentiellen Anforderungen genügen: Sie sollte eine hohe Wirkstärke besitzen und bei deren Darstellung sollte die Einführung der entsprechenden Radioisotope (Iod oder Tritium) möglichst im letzten Syntheseschritt erfolgen.

### 2.1 Wirkstärke

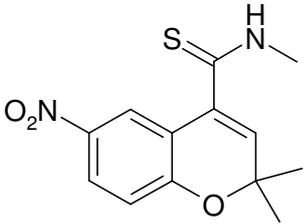
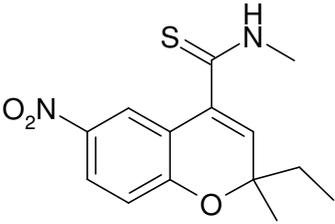
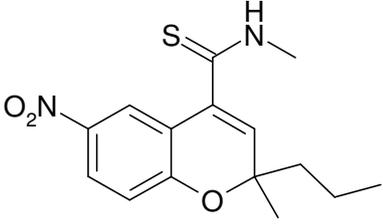
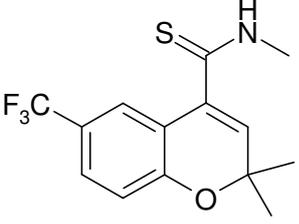
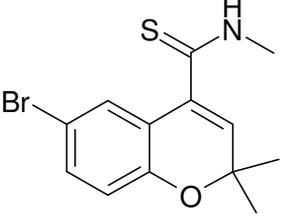
Der Pinacidil-Abkömmling  $^3\text{H}$ -P1075 (**6a**) weist einen  $\text{pEC}_{50}$ -Wert von 8.36 auf. Innerhalb der Benzopyranreihe zeigen die 4-Carbothioamide die höchsten Wirkstärken, z.B. KC 399 (**11**, S. 9) mit  $\text{pEC}_{50} = 9.52$ .

In Tab. 7 sind verschiedene Variationen der 4-Carbothioamide und die zugehörigen  $\text{pEC}_{50}$ -Werte aufgeführt.<sup>32</sup> Es zeigt sich hier, dass die Verlängerung einer Methylgruppe in der 2-Position eine deutliche Verbesserung der Wirkstärke mit sich bringt, wobei das Optimum bei einer Propylgruppe liegt. Auch der Ersatz der Nitrogruppe in 6-Position durch einen Trifluormethyl- oder Bromsubstituenten führt zu Derivaten, die noch eine vergleichsweise hohe Wirkstärke aufweisen.

---

<sup>32</sup> Ohta, M., Koga, H., Sato, H., Ishizawa, T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1994**, 2903-2906.

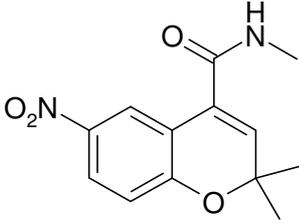
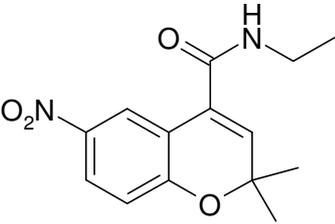
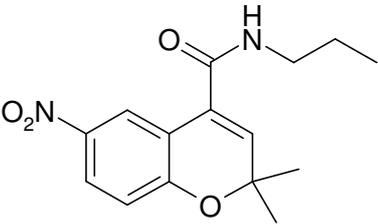
**Tab. 7:** Wirkstärke verschiedener KCOs aus der 4-Carbothioamidreihe<sup>33</sup>.

Substitutionsmuster	pEC <sub>50</sub>
	8.87
	9.74
	10.77
	8.69
	8.03

<sup>33</sup> Koga, H., Sato, H., et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1993**, Vol. 3, No. 12, 2627-2630.

In der analogen Carbonamidreihe<sup>34</sup> (Tab. 8) mit einer fixen Dimethylsubstitution in 2-Position bewirkt eine Verlängerung der N-Methylgruppe auf N-Ethyl ebenfalls eine deutliche Verbesserung der Wirksamkeit, die beim N-Propylderivat nur unwesentlich absinkt.

**Tab. 8:** Wirkstärke verschiedener KCOs aus der Carbonamidreihe.

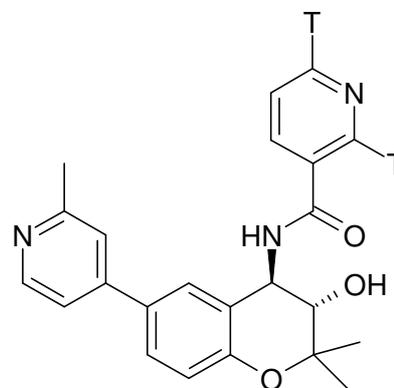
Substitutionsmuster	pEC <sub>50</sub>
	7.97
	8.34
	8.24

<sup>34</sup> Koga, H., Sato, H., Ishizawa, T., et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1993**, Vol. 3, No. 6, 1111-1114.

## 2.2 Art und Kinetik des Strahlers

Wie in der Einleitung diskutiert, kamen für den angestrebten Zweck nur die beiden Radioisotope  $^{125}\text{I}$  und  $^3\text{H}$  (Tritium) in Frage.

An dieser Stelle kann nicht unerwähnt bleiben, dass während der Erstellung dieser Arbeit von Manley et al. ein tritiiertes  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -Öffner **14** synthetisiert wurde,<sup>35</sup> der in Bindungsstudien allerdings nur einen  $\text{pKD}_{50}$  – Wert von 7.5 aufweist (entspricht einem  $\text{pEC}_{50}$  – Wert von ca. 8) und demnach eine der wichtigsten Anforderungen an einen potenten Radioliganden nur unzureichend erfüllt.



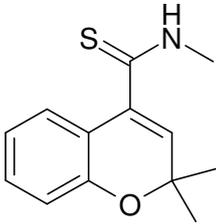
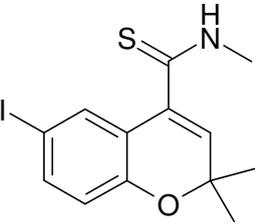
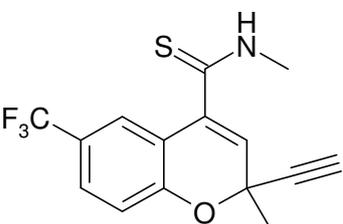
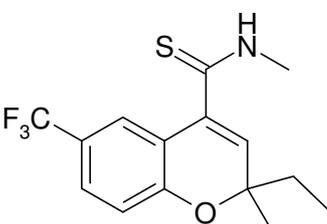
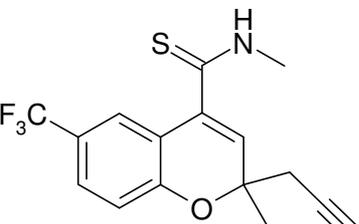
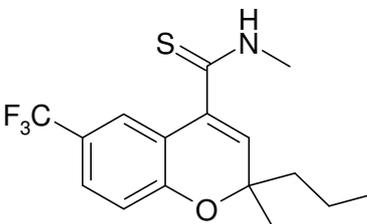
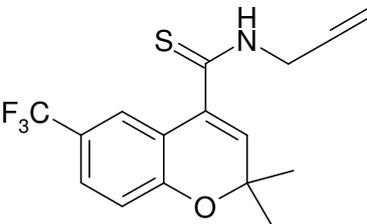
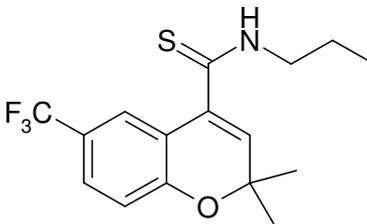
**14**

## 2.3 Strategie zur Einführung der Radioisotope auf einer möglichst späten Reaktionsstufe

Um nicht über mehrere Stufen mit radioaktiver Substanz arbeiten zu müssen, sollte die Markierung, d. h. der Einbau der Radioisotope im letzten Syntheseschritt erfolgen. In Kombination mit der Auswertung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen in der Reihe der Benzopyrancarbothioamide ergaben sich somit die in Tab. 9 aufgeführten Zielstrukturen **a - b**, die entweder durch direkte Iodierung oder durch Hydrierung erst in die „kalten“ Radioliganden überführt werden sollten. Die so erhaltenen Produkte sollten zunächst analytisch charakterisiert und biologisch getestet werden, um danach zu entscheiden, welche der zugänglichen Verbindungen evtl. für die Umsetzung mit den radioaktiv markierten Reagenzien geeignet wären. Wie bereits mehrfach erwähnt, sind möglichst kleine, elektronenziehende Substituenten in 6-Position der Benzopyrane für eine hohe Wirkstärke essentiell. Deshalb wurde die Nitrogruppe durch eine Trifluormethylgruppe ersetzt, da der Unterschied der Wirkstärke vernachlässigbar ist ( $\text{pEC}_{50}(\text{NO}_2) = 8.87$ ,  $\text{pEC}_{50}(\text{CF}_3) = 8.69$ , s. Tab. 7, S. 19), und die Trifluormethylgruppe eine katalytische Hydrierung unverändert überstehen sollte.

<sup>35</sup> Manley, P.W., Löffler-Walz, C., Russ, U., Hambrock, A., Moenius, T., Quast, U., *British J. Pharm.*, **2001**, *133*, 275-285.

**Tab. 9:** Zielstrukturen zur Darstellung der „kalten“ Radioliganden durch Iodierung bzw. Hydrierung.

	Zielstruktur	Liganden
<b>Iodierung</b>	 <p><b>a</b></p>	 <p><b>a-I</b></p>
	 <p><b>b</b></p>	 <p><b>b-H<sub>4</sub></b></p>
<b>Hydrierung</b>	 <p><b>c</b></p>	 <p><b>c-H<sub>4</sub></b></p>
	 <p><b>d</b></p>	 <p><b>d-H<sub>2</sub></b></p>

## 2.4 Aufgabenstellung

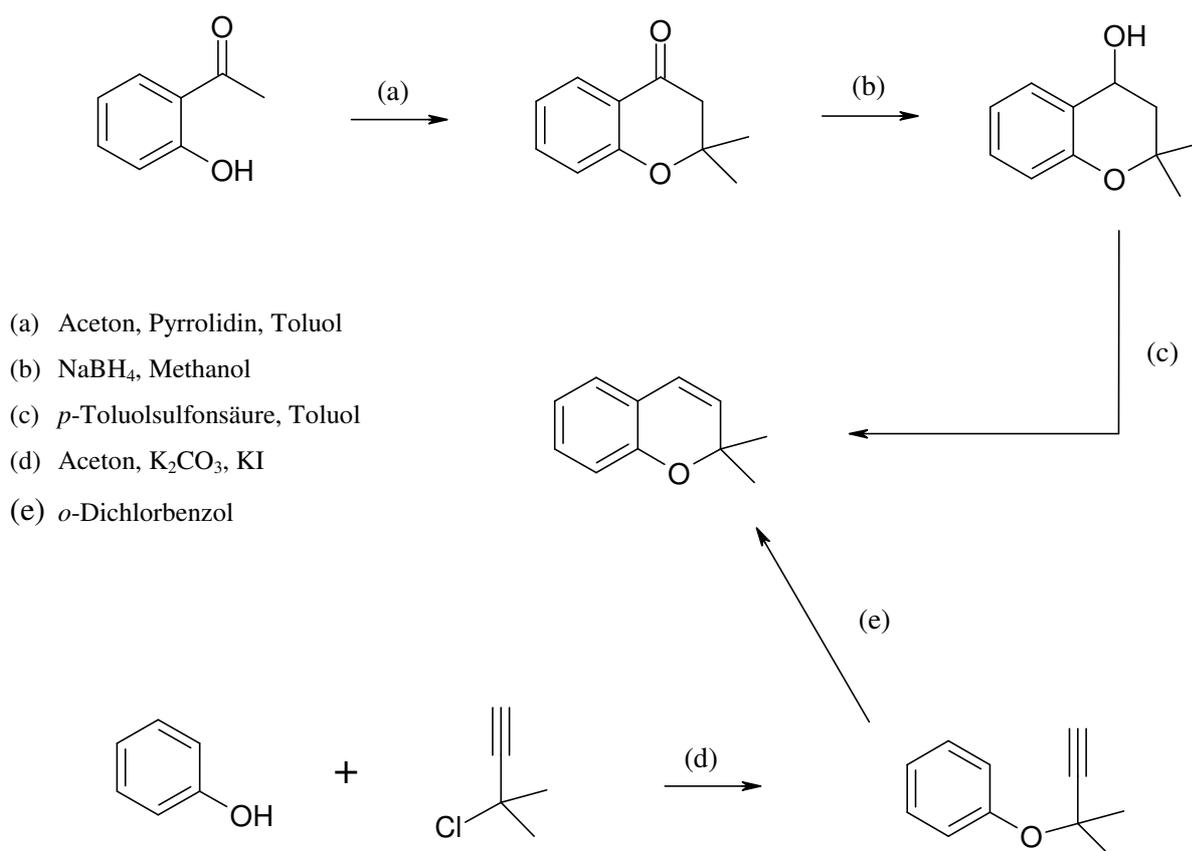
Damit ergaben sich folgende Aufgaben für die Arbeit:

- Ausarbeitung von Darstellungsmethoden für die Zielstrukturen **a – d**
- Charakterisierung der Zielstrukturen
- Versuche zur Herstellung von **a-I**, **b-H<sub>4</sub>**, **c-H<sub>4</sub>**, **d-H<sub>2</sub>** und deren analytische Charakterisierung
- Biologische Prüfung der verfügbaren Verbindungen

### 3 Allgemein Chemischer Teil

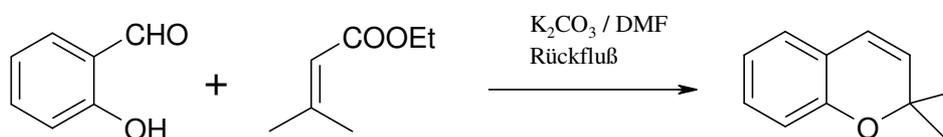
#### 3.1 Aufbau des Benzopyrangrundgerüsts

In der Literatur sind drei unterschiedliche Verfahren für die Darstellung 2,2-dimethylsubstituierter 2*H*-Chromene beschrieben. Kabbe et al. (s. auch S. 68) erhielten durch Erhitzen von 2-Hydroxyacetophenon und Aceton unter Zusatz von Pyrrolidin in Toluol ein 4-Chromanon, welches nach Reduktion zum Alkohol und Wasserabspaltung das Chromen lieferte. Evans et al. (s. auch S. 37) setzten Phenol mit 3-Chlor-3-methylbutin in Gegenwart von Kaliumcarbonat und Kaliumiodid zum Propargylether um, der sich in *o*-Dichlorbenzol thermisch zum Chromen cyclisieren ließ (Schema 1).



**Schema 1:** Darstellung von 2,2-Dimethylchromen nach Kabbe und Evans.

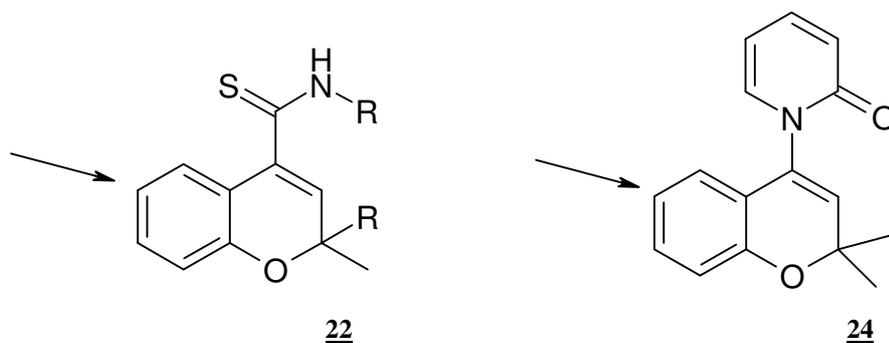
Das dritte Verfahren nach Kawase (s. S. 26) stellt eine Einstufensynthese dar, wobei Salicylaldehyd und 3,3-Dimethylacrylsäureethylester direkt zum Chromen cyclisiert werden (Schema 2).



**Schema 2:** Darstellung von 2,2-Dimethylchromen nach Kawase.

### 3.2 Versuche zur Synthese iodierter Benzopyrane

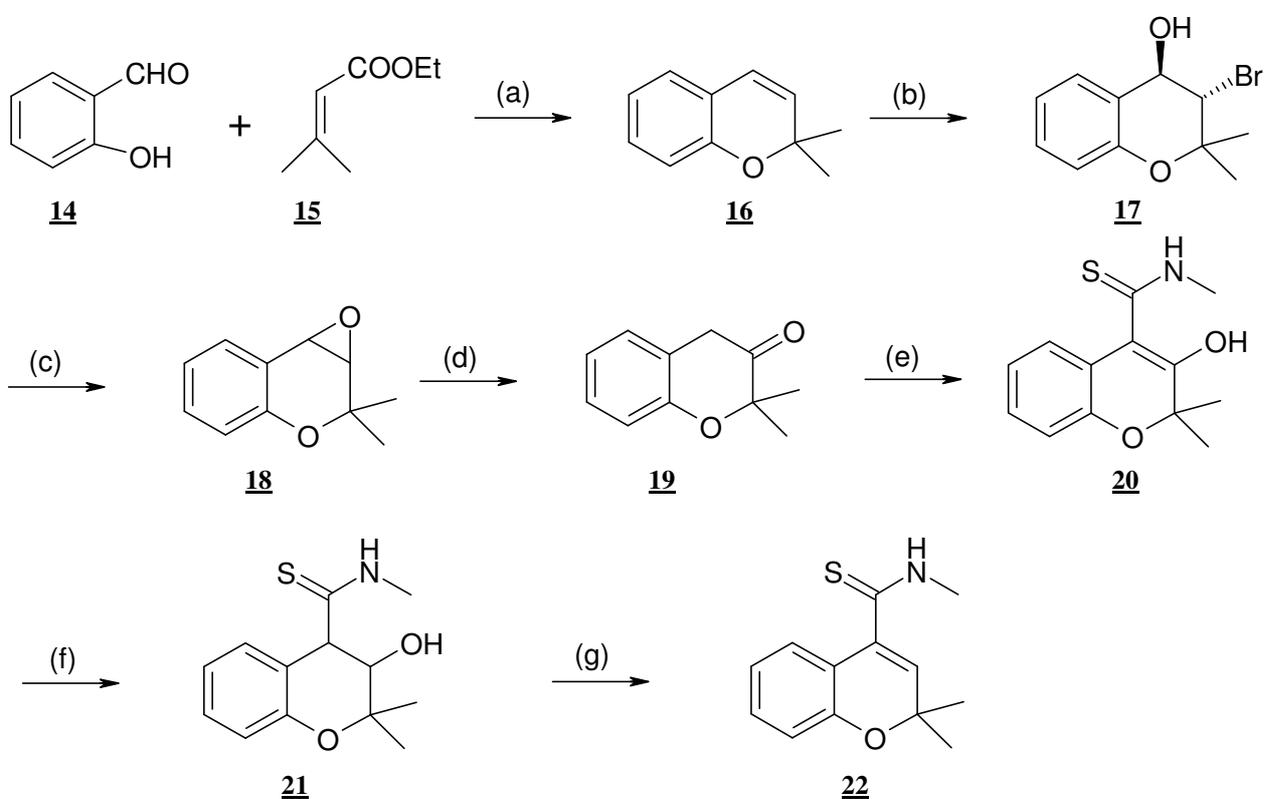
Erste Überlegungen erfolgten dahingehend, ein in 6-Position unsubstituiertes Benzopyran-4-carbothioamid **22** herzustellen, um daraus das 6-Iod-Derivat zugänglich zu machen. Parallel dazu wurde versucht, das bei früheren Arbeiten als Zwischenprodukt erhaltene „6-Nor-Bimakalim“ **24** gezielt in 6-Position zu iodieren.



**Abb. 7:** Edukte für eine direkte Iodierung in 6-Position.

### 3.2.1 Synthese von 22

Als Edukt für die geplante Iodierung in 6-Position diene zunächst die Verbindung 22, deren Synthese am besten nach Kawase<sup>36</sup> über das Epoxid 18 erfolgt. Dieses setzt man zunächst mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure zum entsprechenden Keton 19 um,<sup>37</sup> das mit N-Methylisothiocyanat in absolutem THF unter Zusatz von Kalium-*tert.*-butylat in das Enol-Derivat 20<sup>38</sup> umgewandelt wird. Reduktion mit Natriumborhydrid liefert den Alkohol 21, der nach Wasserabspaltung mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure das Endprodukt 22 in sehr geringer Ausbeute ergibt.



(a)  $K_2CO_3$ , DMF, Rückfluß, 8 h (b) NBS, DMSO /  $H_2O$ , Raumtemperatur, 30 min (c) KOH-Pellets, Diethylether, Raumtemperatur, 4 Tage, (d) *p*-TsOH, Toluol abs., (e) KO-*t*-Bu, SCN- $CH_3$ , THF, (f)  $NaBH_4$ , Methanol, (g) *p*-TsOH, Toluol abs.

**Schema 3:** Gesamtsynthese des Benzopyrancarbothioamids 22.

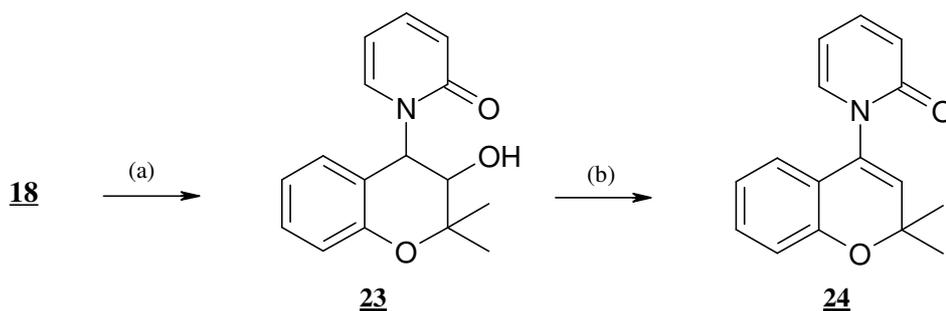
<sup>36</sup> Kawase, Y., Yamaguchi, S., Horita, H., Takeno, J., Kameyama, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1982**, 55, 1153-1155.

<sup>37</sup> Patent Smith Kline Beecham, EP 366 273, **1990**.

<sup>38</sup> Arch, J. R. S., Buckle, D. R., *J. Med.Chem.*, **1991**, 34, 2588-2594.

### 3.2.2 Synthese von **24**

Die Synthese des „6-Nor-Bimakalim“ **24** erfolgt bis zum Epoxid **18** analog zu Schema 3. Das Epoxid wird dann mit 2-Hydroxypyridin in Toluol unter Zusatz von Kaliumcarbonat zum Chromanol **23** umgesetzt. Die Wasserabspaltung mittels NaOH auf Asbest in siedendem Dioxan oder alternativ mit Kaliumcarbonat in DMF bei 150°C ergibt in guter Ausbeute das Chromen **24**.



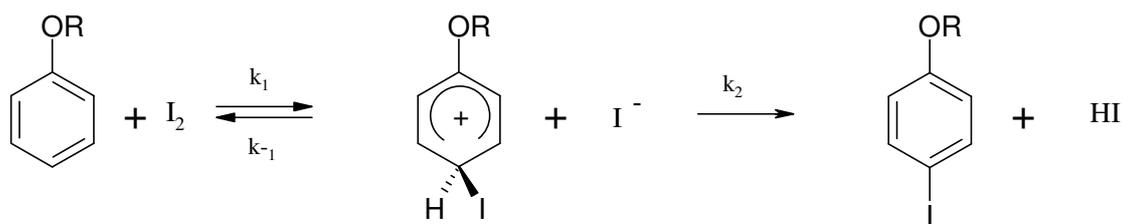
(a) 2-Hydroxypyridin,  $K_2CO_3$ , Toluol, Rückfluß, 2h, (b)  $K_2CO_3$ , DMF, Rückfluß, 8h

**Schema 4:** Synthese von „6-Nor-Bimakalim“.

### 3.2.3 Iodierungsversuche

Bei der Iodierung aktivierter Aromaten mit elementarem Iod zeigt sich ein kinetischer Effekt (Schema 5).<sup>39</sup> Normalerweise ist bei einer Chlorierung oder Bromierung die Bildung der Bindung zwischen dem Elektrophil und dem Aromaten der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, gefolgt von einem schnellen, nicht-limitierenden Bruch der C-H-Bindung. Im Falle der Iodierung ist jedoch die Bildung des  $\sigma$ -Komplexes reversibel, da  $k_{-1} > k_2$  ist.

<sup>39</sup> Sykes, P., *Reaktionsmechanismen der Organischen Chemie*, 9. Aufl., VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1988. S. 159ff.



**Schema 5:** Iodierung am aktivierten Aromaten

Durch Basen oder Oxidationsmittel, die HI entfernen und dadurch das Gleichgewicht nach rechts verlagern, wird die Iodierung begünstigt. Oxidationsmittel können auch  $I^+$  oder Iodkomplexe mit positiviertem Iod erzeugen, die stärkere Elektrophile sind als  $I_2$  selbst.

### 3.2.3.1 Iodierung von 24

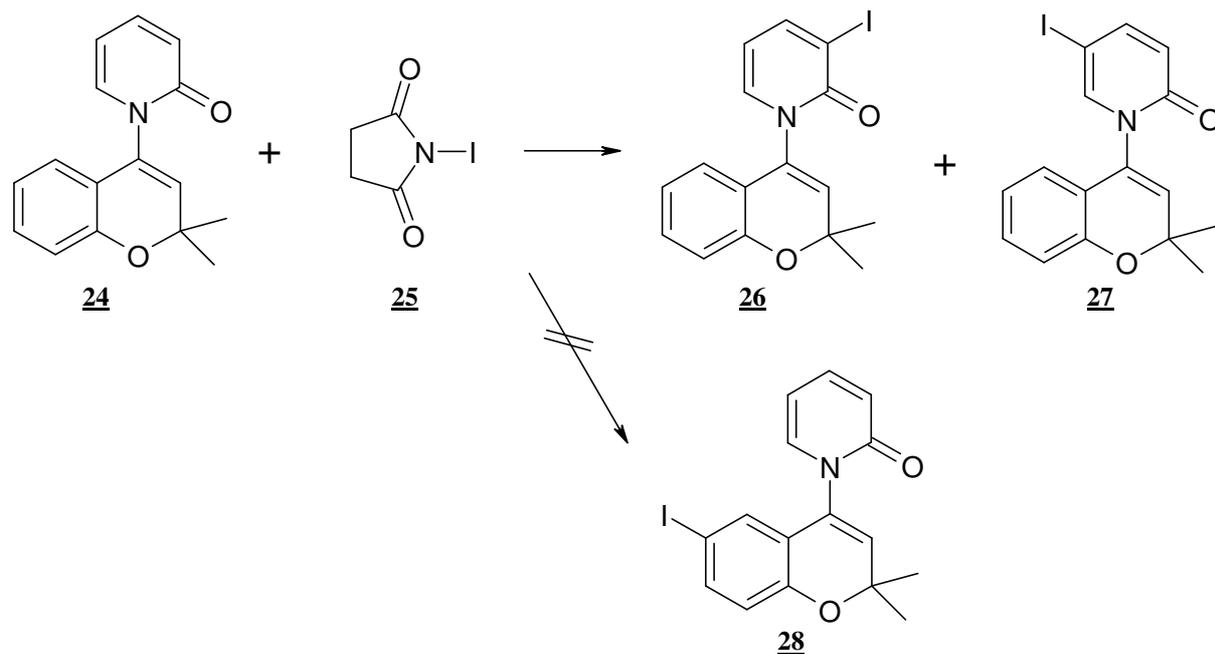
Da die Verbindung 24 in größerer Menge zur Verfügung stand, sollte zunächst deren Verhalten bei der direkten Iodierung untersucht werden.

#### **Methode A: Reaktion mit N-Iodsuccinimid**

Bei mehrstündigem Erhitzen der Ausgangssubstanz 24 mit N-Iodsuccinimid (25) in verschiedenen Lösungsmitteln wurden Gemische der 3'- und 5'- Iodderivate 26 und 27 in sehr geringen Ausbeuten erhalten (Schema 6). Damit erwiesen sich die 3'- und 5'-Position im Pyridonring und nicht die 6-Position des Benzopyrans als die nukleophilsten Zentren im Molekül.

#### **Methode B: Reaktion mit Iod und rotem Quecksilberoxid**

Nach Kochen der Verbindung 24 in Chloroform mit Iod und rotem Quecksilberoxid im Überschuß fand keine Reaktion statt. Die Ausgangssubstanz wurde zu 100 % zurückgewonnen.

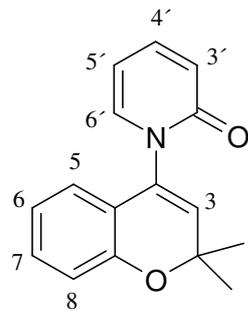
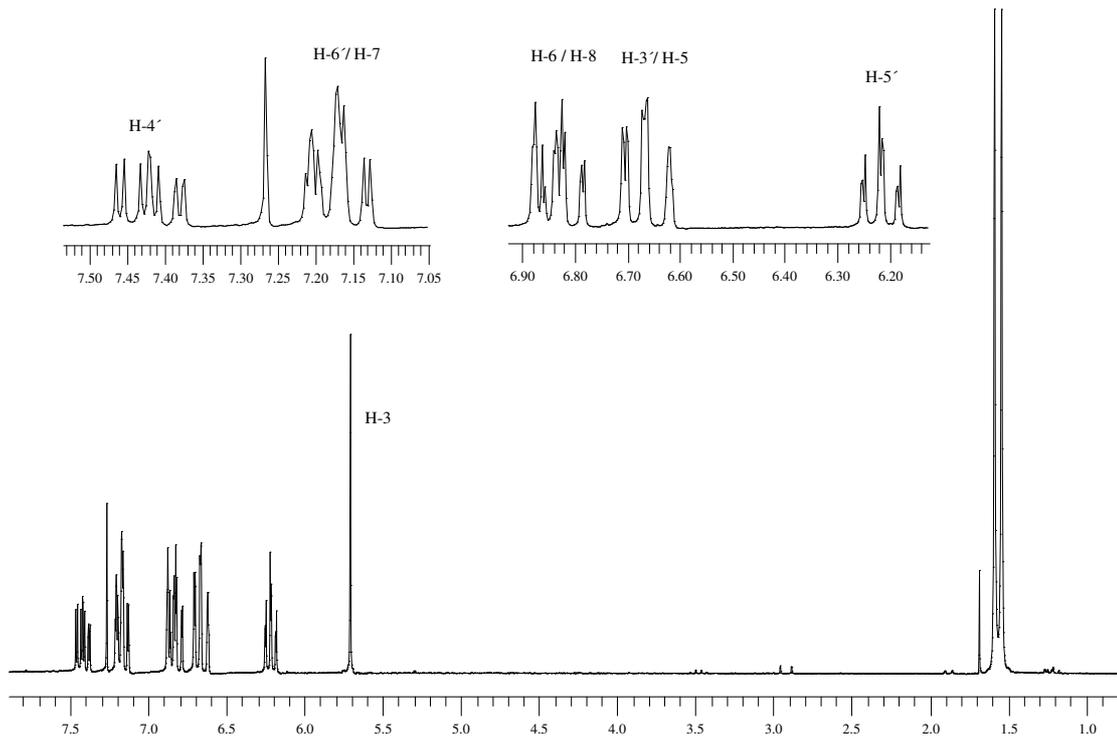


**Schema 6:** Iodierungsversuche am „6-Nor-Bimakalim“.

### 3.2.3.1.1 $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie der Verbindungen **26** und **27** im Vergleich zu **24**

Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindungen **26** und **27** zeigen deutlich, dass die Iodierung im Pyridonring erfolgt ist. Beide weisen die typischen Signale der vier aromatischen Protonen des Benzopyrangrundgerüsts auf, während jeweils eines der Pyridon-Protonen im Vergleich zu **24** (Abb. 8) fehlt. Im Spektrum von **26** (Abb. 9) erkennt man die für 3-substituierte 2-Pyridone typischen Signale für H-4', H-5' und H-6', während bei **27** das für 5-substituierte 2-Pyridone charakteristische Aufspaltungsmuster der drei Pyridon-Protonen gut zu sehen ist.<sup>40</sup>

<sup>40</sup> Möhrle, H., Weber, H., *Chem. Ber.*, **1971**, *104*, 1478-1489.

**24****Abb. 8:** 200 MHz  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **24** in  $\text{CDCl}_3$ .

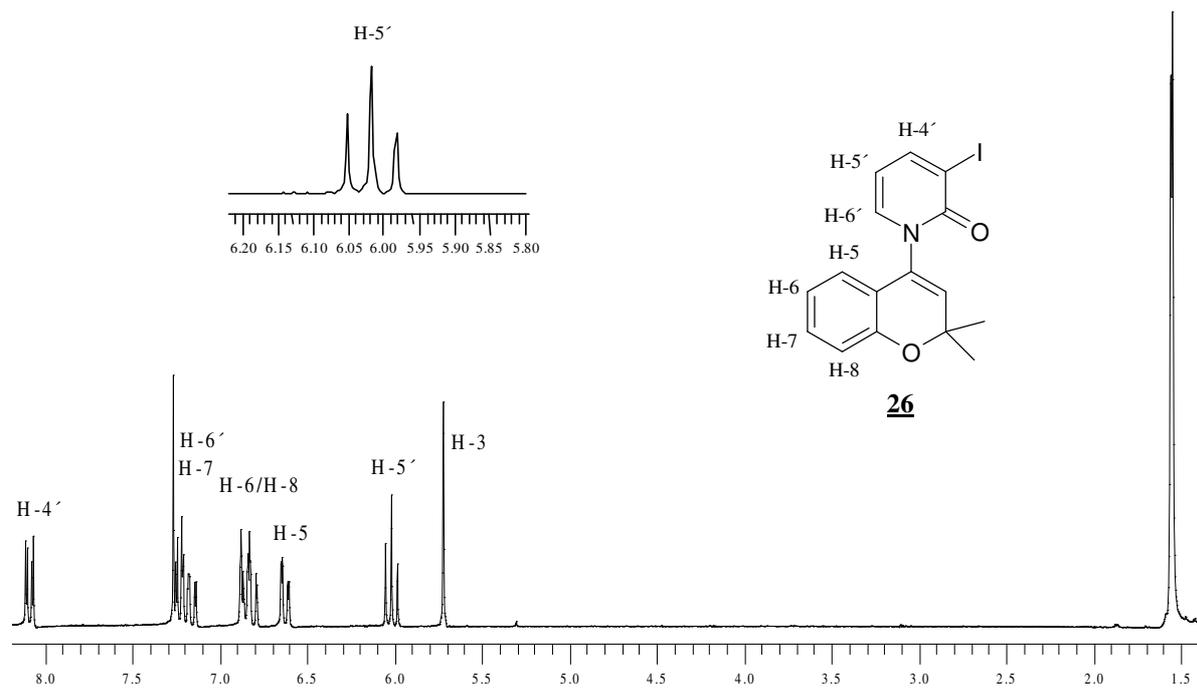


Abb. 9: 200 MHz  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **26** in  $\text{CDCl}_3$ .

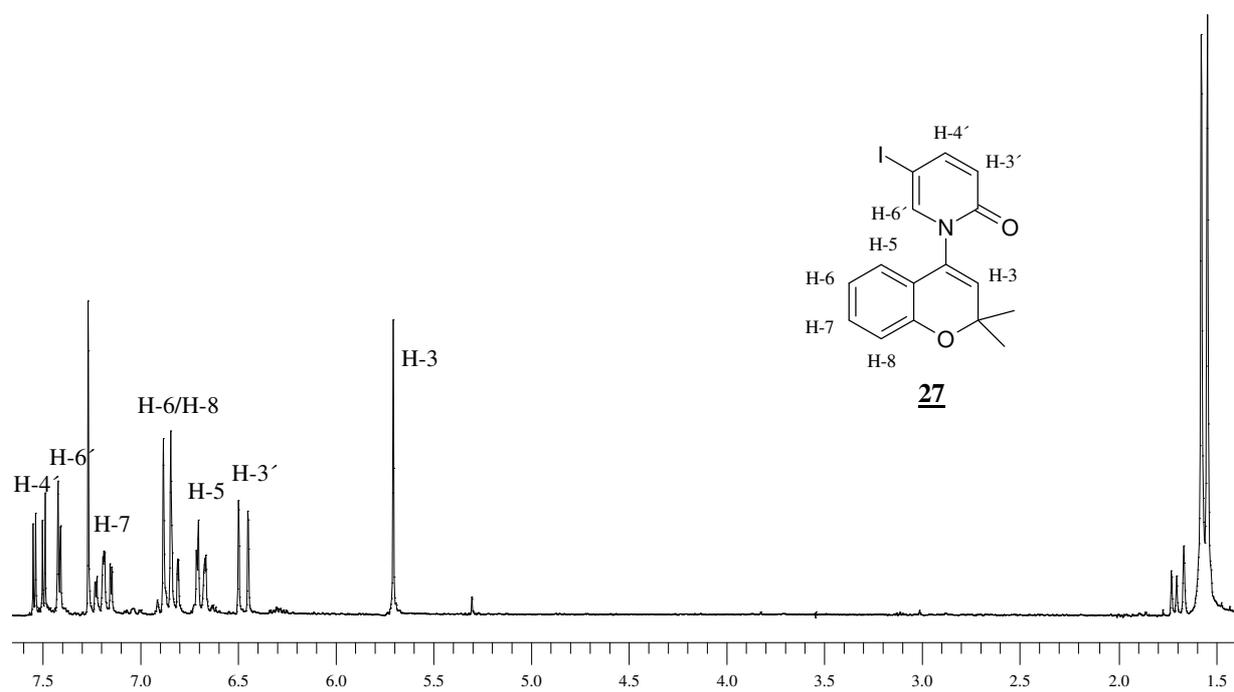
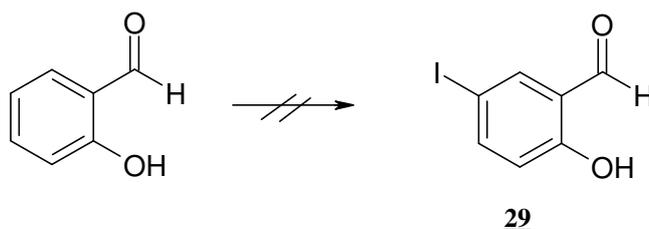


Abb. 10: 200 MHz  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **27** in  $\text{CDCl}_3$ .

### 3.2.3.2 Synthese von „6-Iod-Bimakalim“ (**28**) aus iodierten Vorstufen

Obwohl die Synthese von **28** durch Iodierung von **24** nicht möglich war, schien es interessant zu sein, diese Verbindung auf anderem Wege zugänglich zu machen, um deren unbekannte Eigenschaften zu untersuchen. Deshalb wurde eine Darstellung über entsprechend iodierter Vorstufen ins Auge gefaßt.

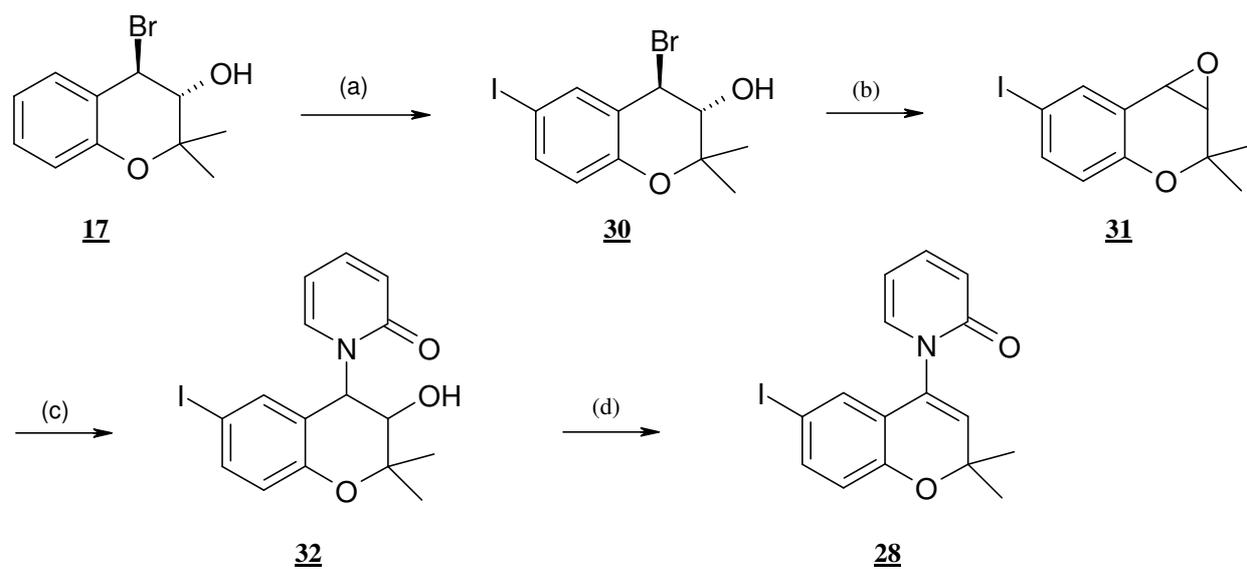
Der als Edukt für eine solche Synthese in Frage kommende 5-Iod-Salicylaldehyd (**29**) ist zwar in der Literatur<sup>41</sup> beschrieben, doch war es nicht möglich, diese Verbindung durch direkte Iodierung von Salicylaldehyd in reiner Form darzustellen. Versuche mit elementarem Iod in verschiedenen Lösungsmitteln oder mit Iod und Quecksilberoxid bzw. mit N-Iodsuccinimid führten in insgesamt sehr schlechter Ausbeute nur zu Gemischen verschiedener isomerer Iodderivate, die präparativ nicht zu trennen waren.



**Schema 7:** Iodierungsversuch von Salicylaldehyd.

Deshalb wurde versucht, das in genügender Menge vorhandene Bromhydrin (**17**) zu iodieren, um damit die Synthese von **28** durchzuführen. Die besten Ergebnisse lieferte die Reaktion von **17** mit Iod und überschüssigem rotem Quecksilberoxid in wasserfreiem Chloroform. Das 6-Iodbromhydrin (**30**) wurde in einer Ausbeute von 55 % erhalten (Schema 8). Nach der Behandlung von **30** mit einem Überschuß an Kaliumhydroxid-Pellets in absolutem Ether resultierte das Epoxid **31** in fast quantitativer Ausbeute, das wegen seiner Instabilität sofort mit einem Überschuß an 2-Hydroxypyridin und Kaliumcarbonat in absolutem Toluol weiter umgesetzt wurde. Das Chromanol **32** (77 %) wurde dann mit fein verteiltem NaOH in Dioxan in das gewünschte Iodchromen **28** überführt.

<sup>41</sup> Pavia, M. R., Cohen, M. P., Dilley, G. J., Dubuc, G. R., Durgin, T. L., Forman, F. W., Hediger, M. E., Milot, G., Powers, T. S., Sucholeiki, I., Zhou, S., Hangauer, D. G., *Bioor. Med. Chem.*, **1996**, 4, No. 5, 659-666.



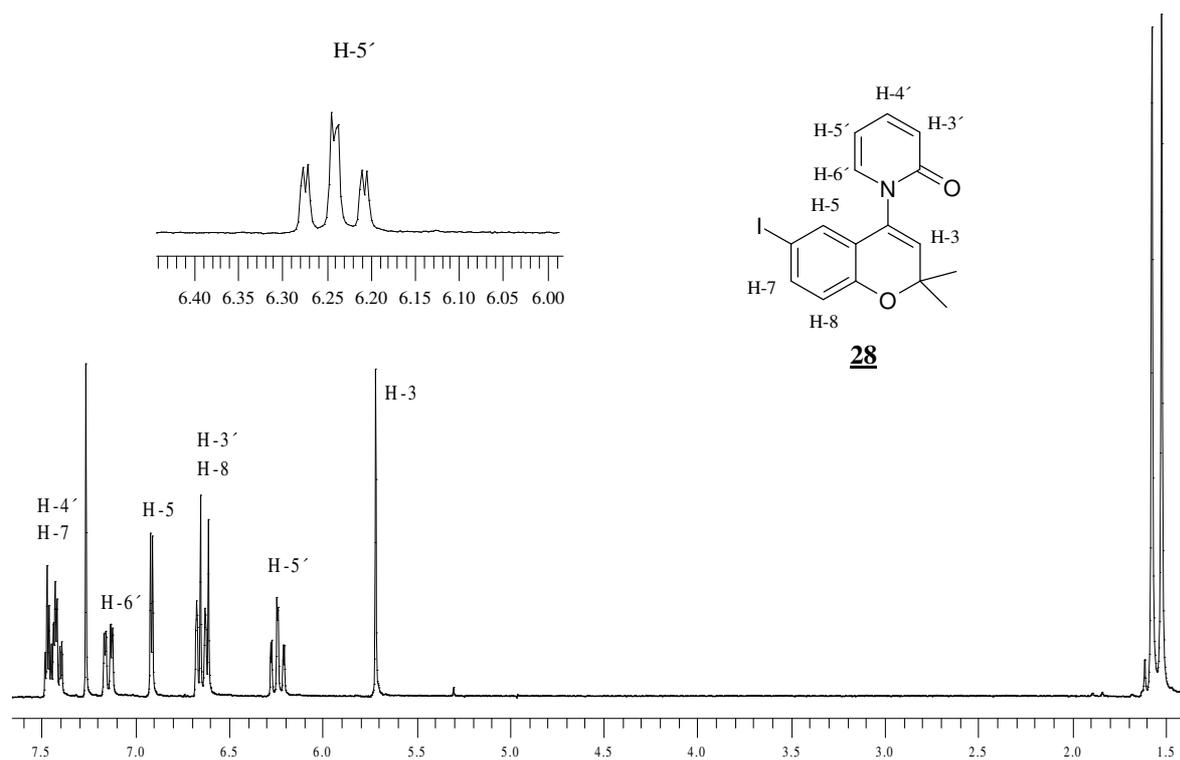
(a)  $I_2/HgO$  (rot), abs. Chloroform, (b) KOH, abs. Ether, (c) 2-Hydroxypyridin,  $K_2CO_3$ , Rückfluß, 2 h,

(d) NaOH auf Träger, Dioxan, Rückfluß, 5 h

**Schema 8:** Synthese von **28**.

Spektroskopische Eigenschaften:

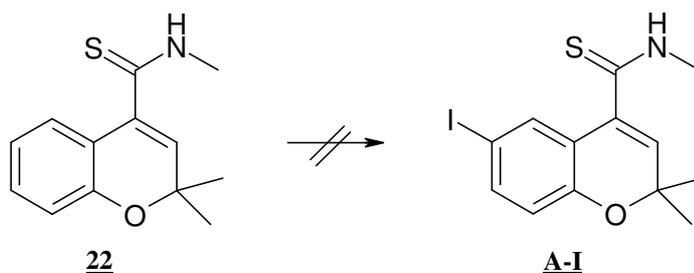
Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **28** (Abb. 11) bestätigt die Struktur: hier sind – wenn auch teilweise überlagert – die vier typischen Signale der Pyridon-Protonen zu erkennen, wobei das Signal von H-5' durch die typischen Kopplungen mit den übrigen drei Pyridonprotonen zu einem charakteristischen Multipllett aufgespalten wird, wie es auch im Spektrum von **24** (Abb. 8, S. 30) zu sehen ist. Die 6-Position des Iodsubstituenten wird nicht nur durch das signifikante Kopplungsmuster von H-5, H-7 und H-8, sondern auch durch deren chemische Verschiebung belegt. Die ortho-ständigen Protonen werden im Vergleich zu **26** und **27** (S. 31) wie erwartet nur ca. 0.2 ppm paramagnetisch, das meta-ständige H-8 dagegen um ca. 0.1 ppm diamagnetisch verschoben.



**Abb. 11:** 200 MHz  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **28** in  $\text{CDCl}_3$ .

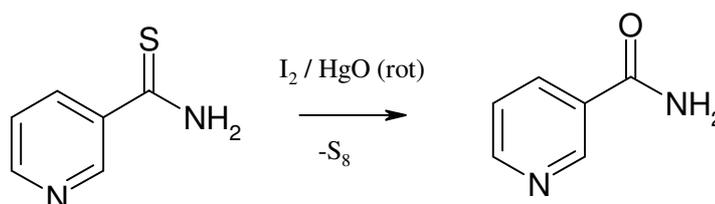
### 3.2.3.3 Versuche zur direkten Iodierung von 22

Alle Versuche zur direkten Iodierung des unsubstituierten Thioamids 22 schlugen fehl. Da nur äußerst geringe Mengen an 22 zur Verfügung standen, ließen sich aus den Ansätzen keine definierten Produkte isolieren, doch war das Edukt weitgehend zersetzt.



**Schema 9:** Iodierungsversuche von 22.

Da in der Literatur keine Angaben zum Reaktionsverhalten von Thioamiden unter den Bedingungen einer direkten Iodierung zu finden waren, wurde exemplarisch das zur Verfügung stehende Thionicotinamid unter den bei 3.2.3.1 (S. 28) angegebenen Bedingungen eingesetzt. Dabei konnte neben elementarem Schwefel nur Nicotinamid isoliert werden (Schema 10).



**Schema 10:** Iodierungsversuche von Thionicotinamid.

Überträgt man diese Erkenntnis auf die Iodierung von 22, so hätte dies zur Folge gehabt, dass man selbst bei erfolgter Iodierung des Benzopyrans das entstandene Carbonamid mit Hilfe von *Lawessons*-Reagenz wieder in ein Thioamid hätte überführen müssen, was aber aufgrund der geringen Mengen an Ausgangssubstanz nicht möglich gewesen wäre. Aus diesem Grund wurden die Versuche zur Iodierung von 22 an dieser Stelle abgebrochen.

### 3.3 Versuche zur Synthese der in 2-Position ungesättigten Benzopyran-carbothioamide

#### 3.3.1 Darstellung des Carbothioamids **41**

Zunächst sollte versucht werden, das Carbothioamid **41** (Formel s. S. 40) zugänglich zu machen, um damit präparative Erfahrungen zu sammeln und darüber hinaus die biologische Wirkung der Substanz mit den im eigenen Labor zur Verfügung stehenden, etablierten Methoden überprüfen zu können (physiologische Tests, Bindungsstudien). Die Verbindung **41** ist zwar in der Literatur<sup>42, 43</sup> erwähnt, jedoch erscheint sie dort nur in einer tabellarischen Auflistung mit den pEC<sub>50</sub>-Werten zur Relaxation an der Rattenaorta. Dagegen sind jedoch weder eine detaillierte Versuchsbeschreibung noch Angaben zu den physikochemischen Eigenschaften (Spektren, Schmelzpunkt etc.) zu finden. Es bot sich aber die dort gegebene Variante zum Aufbau des Benzopyrangrundgerüsts nach Evans<sup>44</sup> (Propargylether-Methode) als vorteilhaft an, da andere Methoden (s. S. 24 ff) entweder gänzlich versagen oder nachteilig sind.

Bei der Synthese des Propargylethers **35** erwies es sich jedoch als vorteilhaft, anstelle des vorgeschlagenen 3-Chlor-3-methylbutins<sup>45</sup> direkt das Butinol **33** zu verwenden und dieses *in situ* als Trifluoracetat zu aktivieren. Der Zusatz von Kupfer(I)-Salzen (Schema 11) erhöht Ausbeute und Reinheit des Produktes vor allem dann, wenn Phenole (ArOH) mit elektronenziehenden Substituenten als Reaktionspartner eingesetzt werden. Es wird folgender Mechanismus postuliert<sup>46</sup>:

---

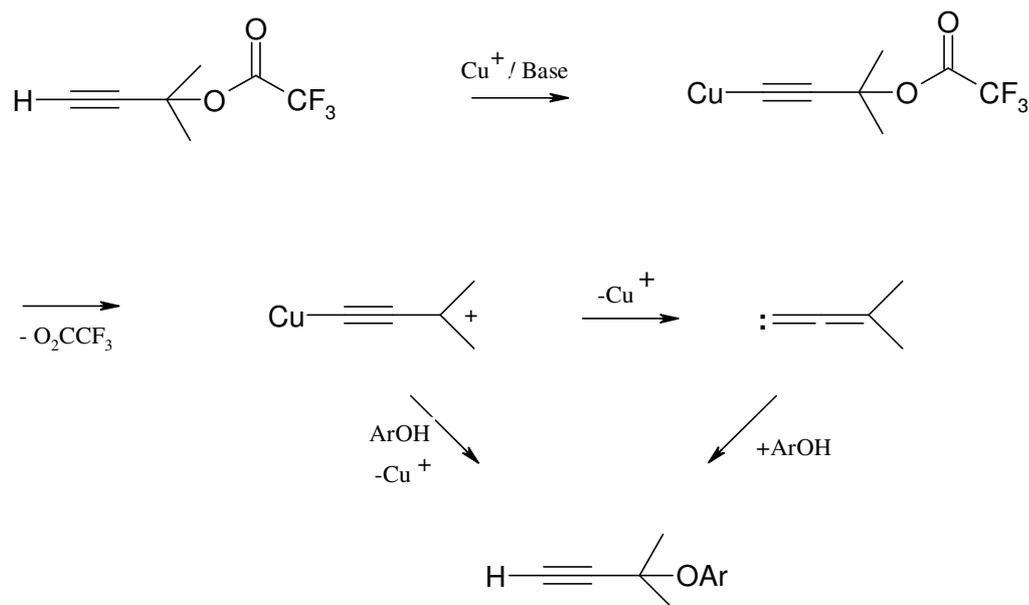
<sup>42</sup> Koga, H., Sato, H., Ishizawa, T., Kuromaru, K., Makino, T., Taka, N., Takahashi, T., Sato, T., Nabata, H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1993**, 3, No. 6, 1111-1114.

<sup>43</sup> Arch, J. R. S., Buckle, D. R., Carey, C., Parr-Dobrzanski, H., Faller, A., Foster, K. A., Houge-Frydrych, C. S. V., Pinto, I. L., Smith, D. G., Tailor, S. G., *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 2588-2594.

<sup>44</sup> Evans, J.M., Fake, C.S., Hamilton, T.C., Poyser, R.H., Watts, E.A., *J. Med. Chem.*, **1983**, 26, 1582-1589.

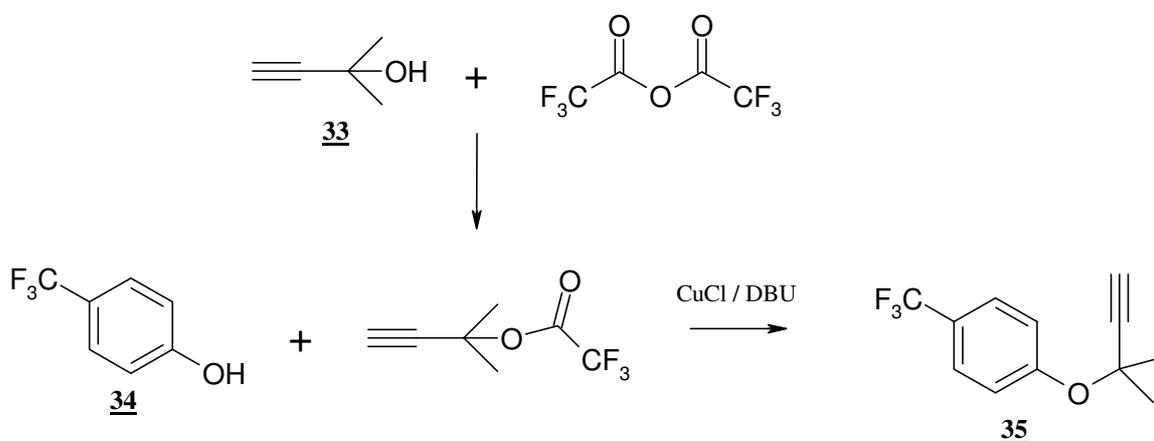
<sup>45</sup> Godfrey, J. D., Jr., Müller, R. H., Sedergran, T.C., Soundararajan, N., Colandera, V. J., *Tetrahedron Letters*, **1994**, 5, 35, 6405-6408.

<sup>46</sup> D. Bell, M.R. Davis, G.R. Geen, I.S. Mann, *Synthesis*, **1995**, 707-712.



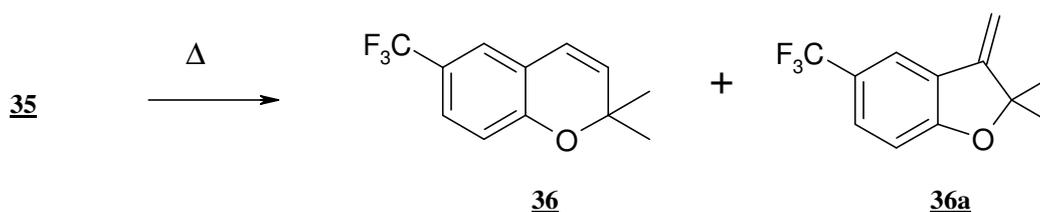
**Schema 11:** Die Rolle des Kupfersalzes bei der Synthese von Propargylethern.

Zu einer Lösung von 2-Methyl-3-butin-2-ol (**33**) in wasserfreiem Acetonitril wurden bei  $-5^\circ\text{C}$  DBU und Trifluoressigsäureanhydrid zugegeben (Schema 12). Diese Mischung wurde 30 min bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt, bevor sie zu einer Lösung von *p*-Trifluormethylphenol (**34**) in wasserfreiem Acetonitril mit DBU und katalytischen Mengen Kupfer(I)-chlorid langsam unter Eiskühlung hinzutropft wurde. Nach der Aufarbeitung erhielt man durch Destillation den entsprechenden Propargylether **35**, der durch dreistündiges Kochen in *o*-Dichlorbenzol zum Chromen **36** cyclisiert.



**Schema 12:** Synthese nach Evans.

Nach dieser Eintopfreaktion konnte **36** in einer Ausbeute von 63 % analysenrein erhalten werden. Neben dem erwarteten Chromen **36** war zu ca. 20 % ein weiteres Reaktionsprodukt entstanden, dem nach der Auswertung der spektroskopischen Daten die Struktur des 3-Methylenfurans **36a** zukommt. Die Trennung der beiden Isomeren konnte säulenchromatographisch über Kieselgel durch Elution mit einem Gemisch aus Dichlormethan und Petrolether 6+8 erfolgen, wobei zunächst das Methylen-Derivat ( $R_f = 0.50$ ) und dann das Chromen ( $R_f = 0.41$ ) eluiert werden konnte.



**Schema 13:** Cyclisierung von **35** in siedendem Dichlorbenzol.

### 3.3.1.1 Spektroskopische Eigenschaften von **36** und **36a**

Die größten Unterschiede zeigen die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Isomeren: beim Furan **36a** fehlen die für Chromene typischen Signale der Protonen an C-3 und C-4 im Bereich um 6 ppm. Statt dessen erscheint ein für Methylen-Protonen charakteristisches AB-Signal mit einer Kopplungskonstante von  $^2J = 2$  Hz. Der große Unterschied der chemischen Verschiebung ( $\Delta\delta > 0.3$  ppm) lässt sich plausibel mit der magnetischen Anisotropie des Aromaten erklären, dessen entschirmender Ringstromeffekt nur  $H_A$  erreicht (Abb. 12, Abb. 13).

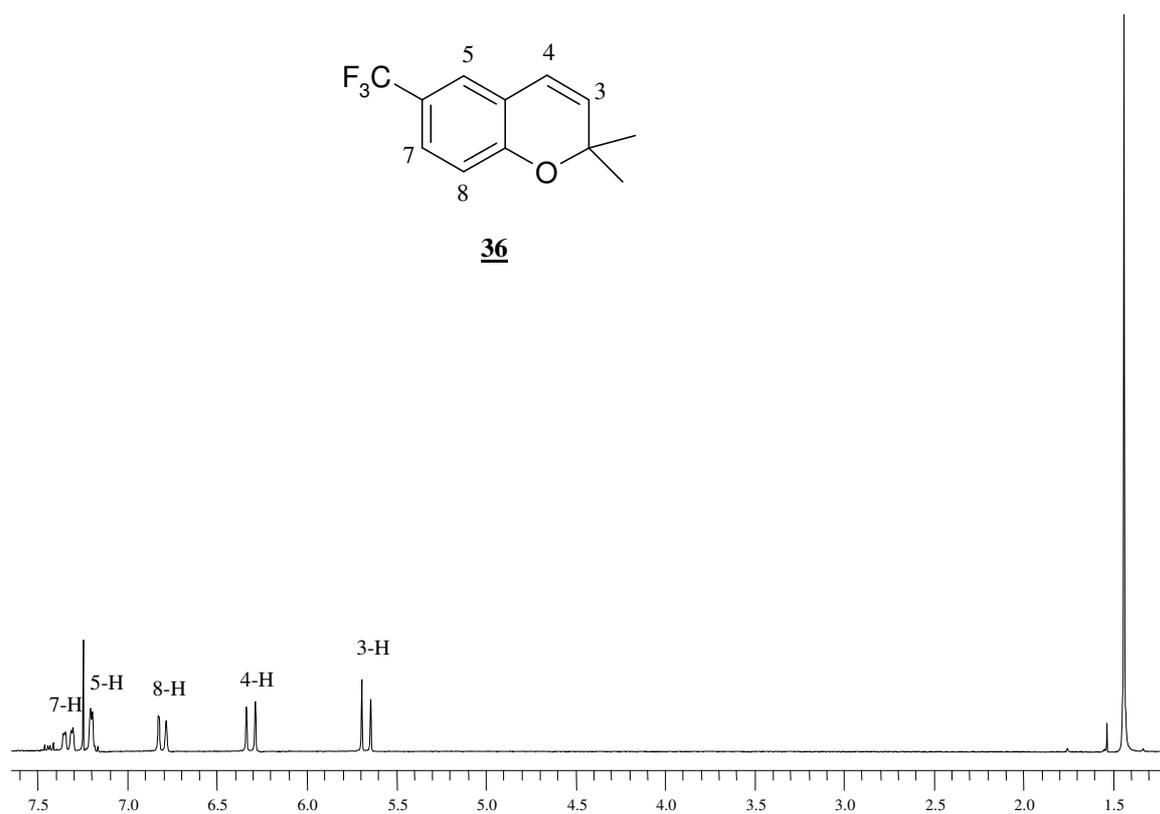


Abb. 12: 200 MHz  $^1H$ -NMR-Spektrum von **36** in  $CDCl_3$ .

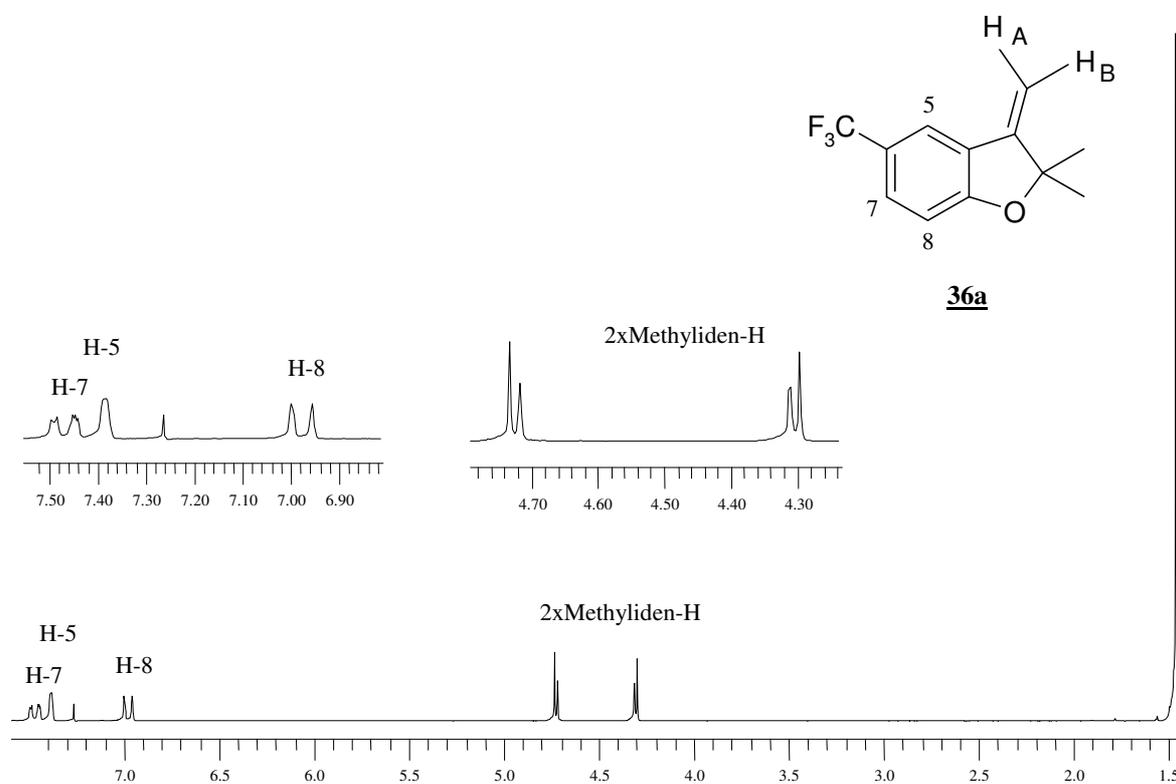
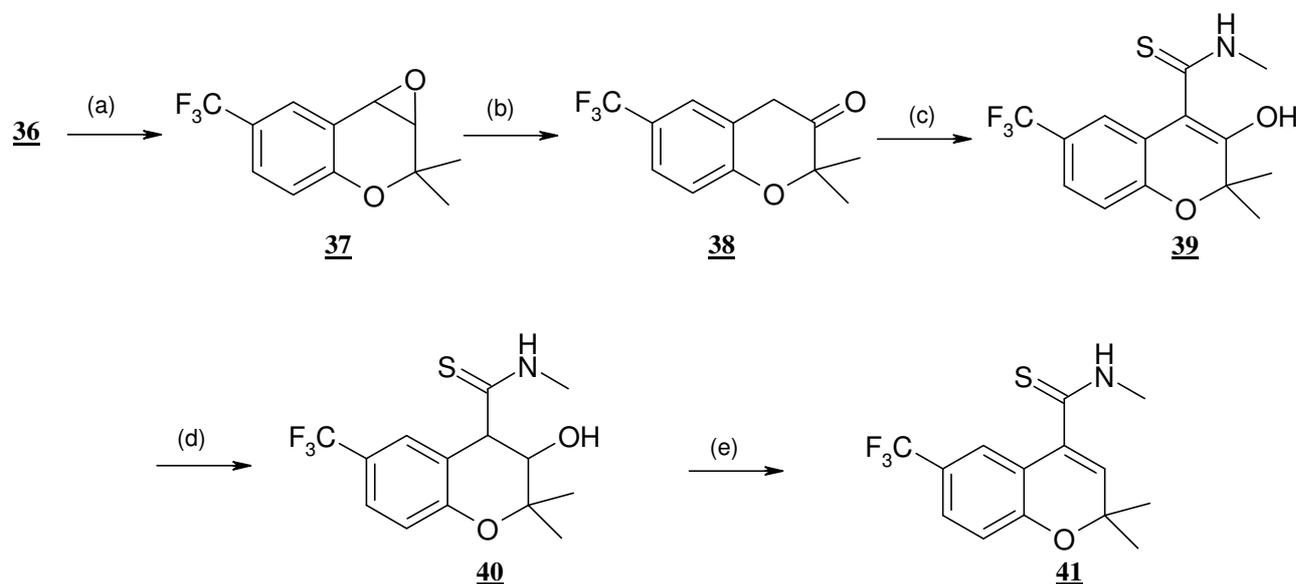


Abb. 13: : 200 MHz  $^1H$ -NMR-Spektrum von **36a** in  $CDCl_3$ .

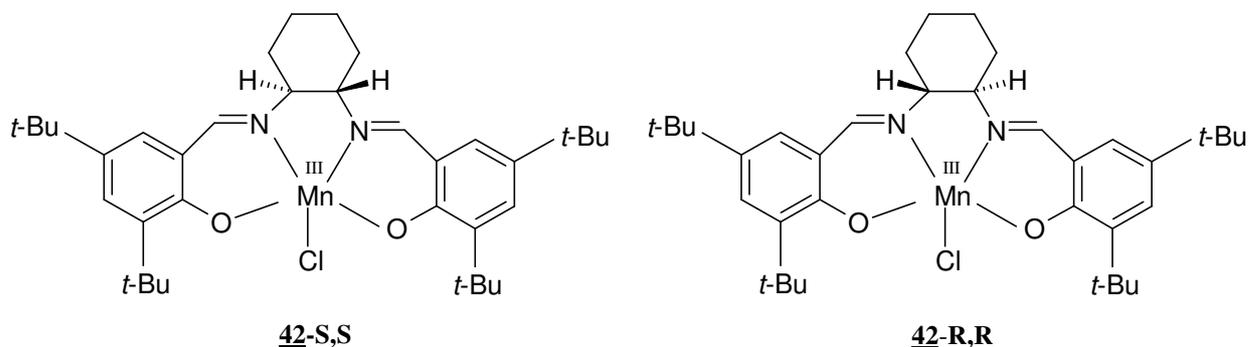
Anschließend wurde das Chromen **36** gemäß Schema 14 zur gewünschten Verbindung **41** umgesetzt.



(a) 3-Chlorperbenzoesäure, Chloroform oder *Jacobson*-Katalysator,  $\text{H}_2\text{O}_2$  (b) *p*-Toluolsulfonsäure, Toloul abs., Rückfluß (c)  $\text{SCN-CH}_3$ , DMF,  $\text{KO-}t\text{-Bu}$  (d) MeOH,  $\text{NaBH}_4$  (e) *p*-Toluolsulfonsäure, Toloul abs.

**Schema 14:** Synthese von **41** ausgehend vom Chromen **36**.

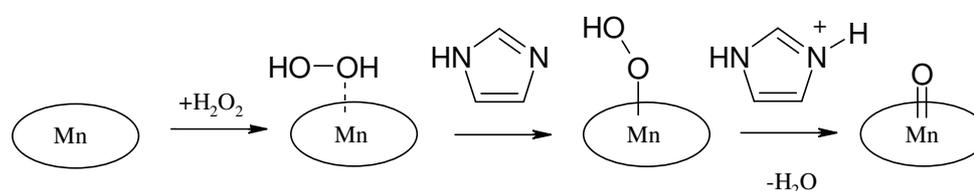
Für die Darstellung des Epoxids **37** gibt es grundsätzlich verschiedene Möglichkeiten. Aus der Literatur<sup>47</sup> war bekannt, dass sich mit Hilfe chiraler Salen-Mangan(III)-Komplexe (*Jacobson*-Katalysatoren, Abb. 14) Chromene selektiv und in sehr guter Ausbeute nahezu enantiomerenrein epoxidieren lassen.



**Abb. 14:** *Jacobson*-Katalysatoren

<sup>47</sup> Sun, H., Hua, W., Chen, L., Peng, S., *Soc. Chim. Belg.*, **1997**, 106, 47-49.

Hierbei koordiniert Mn(III) ein Molekül Wasserstoffperoxid, das durch heterolytische Spaltung in eine Salen-Mn(V)-Oxo-Spezies übergeht (Abb. 15). Diese Mn(V)-Oxo-Verbindung kann nun ein Molekül Sauerstoff auf das Substrat übertragen, wobei das Mangan wieder in die in Mn(III) übergeht und so erneut mit Wasserstoffperoxid reagieren kann. Der zugesetzte Co-Katalysator (hier Imidazol) dient nicht nur als Base zur Begünstigung der heterolytischen gegenüber der homolytischen Bindungsspaltung im Peroxid, sondern fungiert als zusätzlicher „axialer“ Ligand des hochreaktiven Mn(V)-Oxo-Komplexes. Dieser stellt eine starke Lewissäure dar, die eine Ringöffnung des Epoxides katalysieren könnte. Durch Koordination mit dem Co-Katalysator wird die Lewis-Acidität herabgesetzt und die Epoxidausbeute gesteigert.



**Abb. 15:** Diskutierter Mechanismus für die Oxidation mittels Salen-Mangan-Katalysatoren (die weiteren Liganden sind aus Gründen der Übersichtlichkeit als Ellipse angeordnet)<sup>48</sup>.

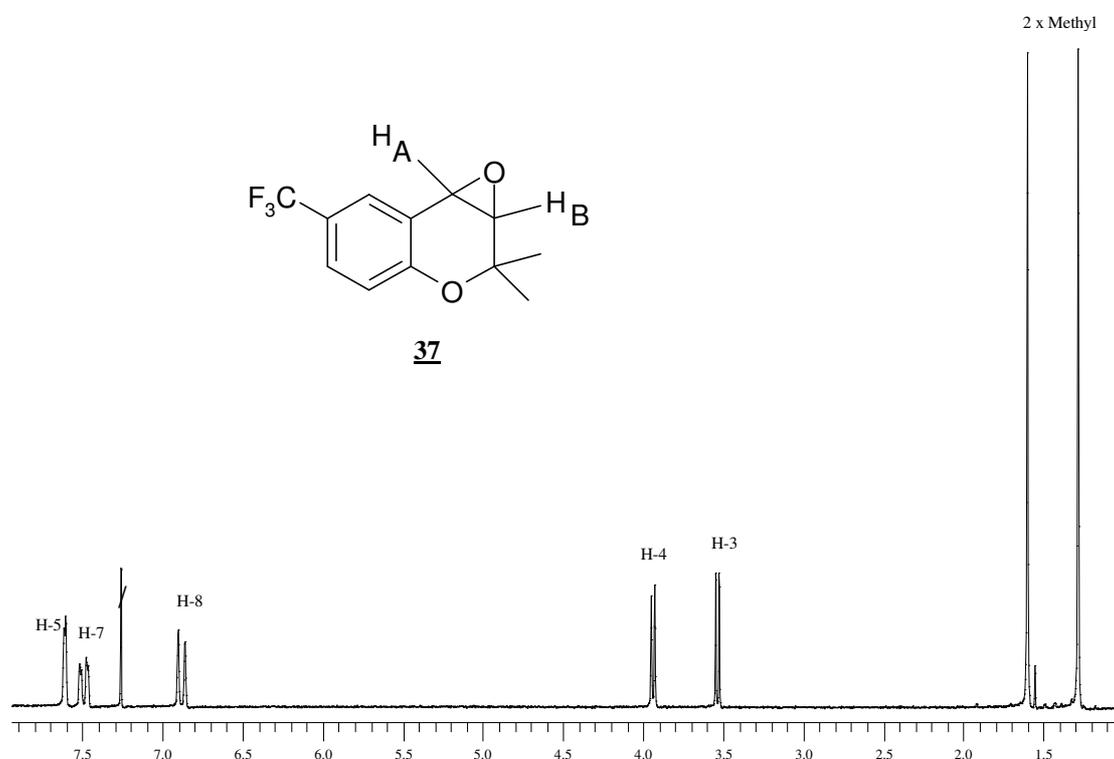
Die stereoselektive Epoxidierung der Chromene mit Hilfe der *Jacobson*-Katalysatoren ist allerdings nur dann von Nutzen, wenn im weiteren Verlauf der Synthese die chiralen Zentren an C-3 und C-4 erhalten bleiben. Dieses ist im Fall der Reaktion von **37** zu **38** jedoch nicht gegeben, so dass nach einer kostengünstigeren Möglichkeit der Epoxidierung von **36** gesucht wurde.

Hier erwies sich die Reaktion mit überschüssiger *m*-Chlorperbenzoesäure<sup>49</sup> in absolutem Chloroform als die beste Methode. Auf diese Weise erhielt man das analysenreine Epoxid **37** als farblose Nadeln nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 62 %. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Abb. 16) erscheint das typische AB-Signal für die beiden Protonen des Oxiranringes bei 3.54 ppm und 3.95 ppm mit einer <sup>3</sup>J-Kopplung von 4.3 Hz. Die

<sup>48</sup> Dingwerth, B., *Dissertation* Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Mangankomplexe mit N,O-Chelatliganden als innovative Epoxidierungskatalysatoren) **2002**, S. 66

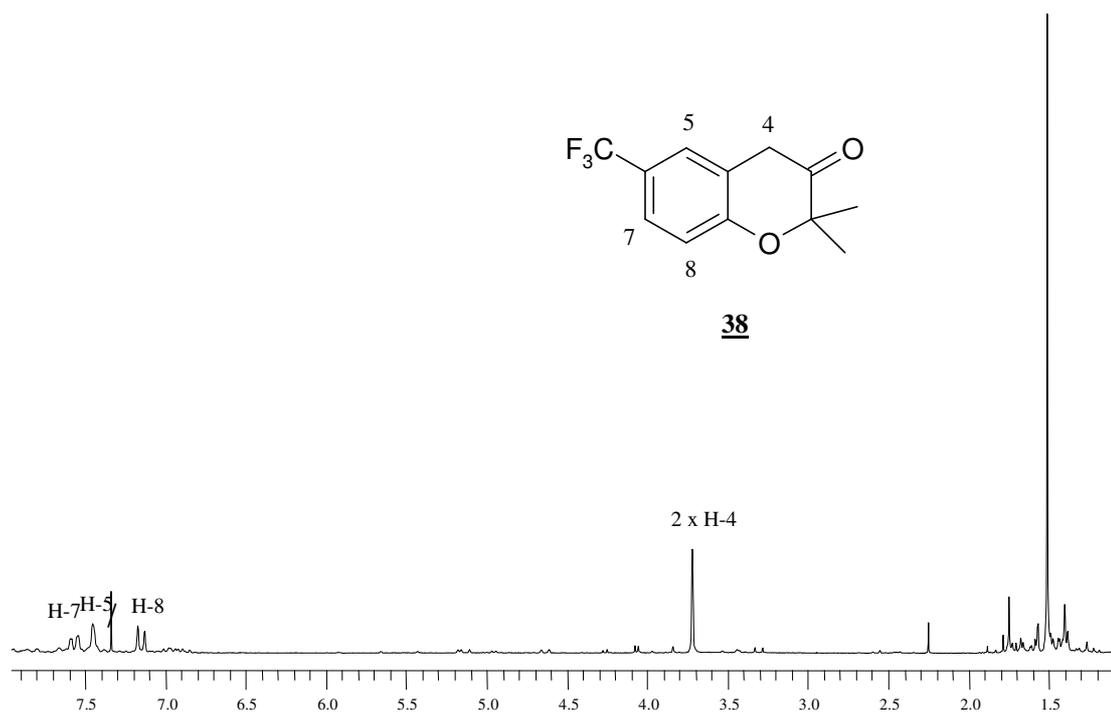
<sup>49</sup> Bergmann, R., Gericke, R., *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 492-504

beiden Methylgruppen an C-2 sind hier aufgrund der benachbarten Epoxidgruppe nicht äquivalent und erscheinen jeweils als Singulett bei 1.28 ppm und 1.59 ppm.



**Abb. 16:** 200 MHz  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **37** in  $\text{CDCl}_3$ .

Das Epoxid wurde anschließend mit der ca. 3-fachen Menge *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und in absolutem Toluol 1.5 Stunden zum Sieden erhitzt. Obwohl das Epoxid nach DC-Prüfung vollständig umgesetzt war, konnte das Keton **38** nicht in zufriedenstellender Ausbeute isoliert werden. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 17) des Rohextraktes zeigte zwar deutlich die Signale aller erwarteten Protonen, doch traten auch eine Reihe weiterer Signale auf, die auf Verunreinigungen zurückzuführen sind. Deshalb wurde versucht, das Rohprodukt über eine Kieselgel-Säule zu reinigen, was aber zu einer vollständigen Zersetzung der Substanz führte. Auch ein Vakuumdestillation brachte kein zufriedenstellendes Ergebnis. Das NMR-Spektrum des Destillats unterschied sich nur unwesentlich von dem des Rohproduktes, so dass es ratsam war, die Toluolphase nach dem Auswaschen des sauren Katalysators mit Wasser sofort aufzuarbeiten, und den Rückstand nach dem Abziehen des Lösungsmittels direkt weiter einzusetzen.



**Abb. 17:** 200 MHz  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **38** in  $\text{CDCl}_3$  (Rohprodukt).

Der Rohextrakt des Ketons wurde in wenig absolutem DMF gelöst und mit Kalium-*t*-butylat und Methylisothiocyanat unter Eiskühlung versetzt, wobei sich die Lösung über orange nach rot-braun verfärbte. Nach dem Zusatz von 1 % iger HCl wurde aus dem Ether-Extrakt das Enol **39** nach säulenchromatographischer Aufreinigung zu ca. 30 % als gelbe, kristalline Festsubstanz rein erhalten. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 18) zeigt ein sehr stark zu tiefem Feld verschobenes, austauschbares Proton bei 13.4 ppm, welches dem Proton der enolischen Hydroxylgruppe zuzuordnen ist, die offensichtlich eine starke intramolekulare Wasserstoffbrücke mit der Thiocarbonylgruppe ausbildet, da sich die chemische Verschiebung beim Verdünnen der  $\text{CDCl}_3$ -Lösung nicht signifikant verstärkt. Ein zweites mit  $\text{D}_2\text{O}$  relativ langsam austauschbares Signal erscheint bei 7.5 ppm, wobei es sich um das NH-Proton handelt. Im aromatischen Bereich sind folgende Signale zu erkennen: ein Dublett bei 7.0 ppm für das H-8, ein Doppeldublett bei 7.4 ppm für H-7 und ein weiteres Dublett bei 7.4 ppm für H-5. Die beiden Methylgruppen in 2-Position ergeben ein Singulett bei 1.47 ppm und die Methylgruppe am Stickstoff tritt als Dublett  $\delta = 3.25$  ppm, das sich nach  $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch zum Singulett vereinfacht.

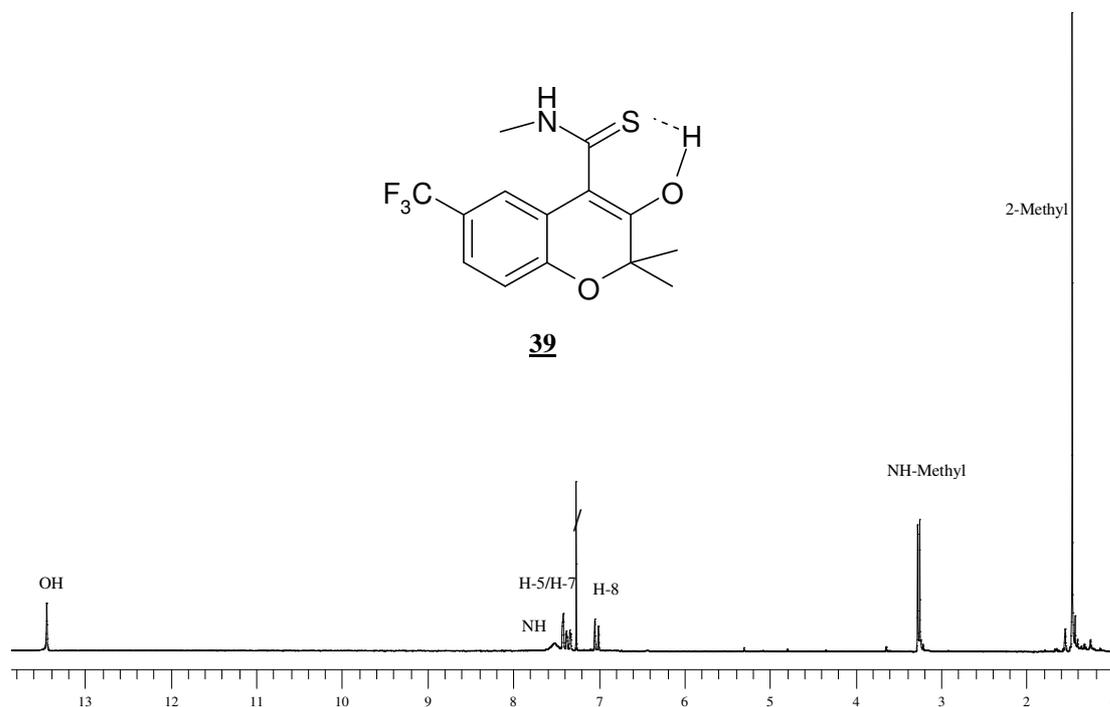
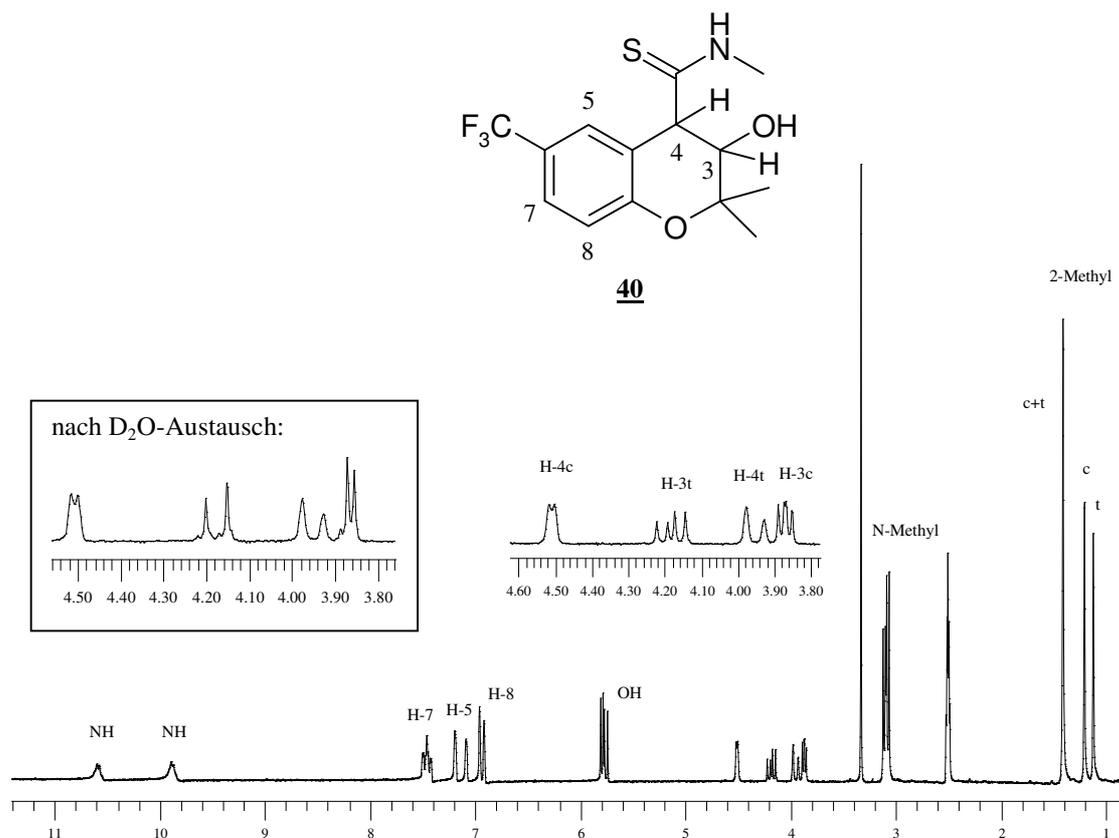


Abb. 18: 200 MHz  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **39** in  $\text{CDCl}_3$ .

Die anschließende Reduzierung mit Natriumborhydrid in absolutem Methanol ergab nach säulenchromatographischer Aufreinigung den Alkohol **40** als schwach gelbe kristalline Substanz in einer Ausbeute von ca. 30 %. Schon bei der normalen DC-Prüfung war an der Form der Flecken aufgefallen, dass **40** offensichtlich keine einheitliche Substanz war. Auch eine versuchte Optimierung des Fließmittels und die Verwendung von HPTLC-Platten mit Konzentrierungszone führte nicht zu einer vollständigen Auftrennung, doch zeigte sich hierbei, dass es sich um ein Gemisch von zwei Verbindungen im Verhältnis von etwa 1:1 handelte.

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 19) bestätigte diese Vermutung und zeigte ein Gemisch der beiden denkbaren Diastereomeren 3,4-*cis*-(**40**) und 3,4-*trans*-(**40**). Mit Ausnahme des Dubletts für H-8 bei 6.9 ppm erscheinen alle anderen Signale der Isoformen mehr oder weniger deutlich getrennt von einander. Den größten Unterschied in der chemischen Verschiebung zeigen erwartungsgemäß die NH-Protonen, sowie die Signale von H-3, H-4, H-5 und die zwei Methylgruppen die in der Nähe der Stereozentren liegen. Nach dem  $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch der NH- und OH-Protonen vereinfachen sich nicht nur die Signale der N-Methylprotonen (zwei Singulets bei 3.07 ppm und 3.11 ppm), sondern auch die Multipletts der Protonen an C-3, die nunmehr jeweils als Dubletts erscheinen. Die vicinale Kopplungskonstante ( $^3J_{3,4}$ ) betragen für die *cis*-Verbindung ca. 3.2 Hz und für die *trans*-Verbindung ca. 10 Hz. Danach lassen sich auch die Kopplungskonstanten für die H-3, OH-Kopplungen in erster Näherung aus den Spektren entnehmen. Sie betragen 4.3 Hz für die *cis*-Verbindung und 5.9 Hz für die *trans*-Verbindung. Vor dem Hintergrund dieser Daten zeigen Modellbetrachtungen, dass H-3 und H-4 jeweils einen Winkel von ca.  $170^\circ$  (*trans*-**40**) bzw. ca.  $50^\circ$  (*cis*-**40**) einnehmen. Damit nimmt die OH-Gruppe eine bevorzugt pseudoaxiale Position am Oxacyclohexenring ein.



**Abb. 19:** 200 MHz  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **40** in  $\text{DMSO-d}_6$  (c: *cis*-, t: *trans*-Verbindung).

Nach dem Zusatz von  $\text{D}_2\text{O}$  verschwinden die Signale der austauschbaren NH-Protonen bei 9.9 ppm und 10.6 ppm sowie die der Hydroxylprotonen im Bereich von 5.7 ppm. Es ist ebenfalls gut zu erkennen, dass die Signale der 3-Protonen hier aufgrund des jetzt fehlenden Kopplungspartners weniger komplex sind.

Aus dem Ansatz der Borhydrid-Reduktion von **39** konnten nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel mit einem Gemisch aus Petrolether / Ethylacetat (2+8) geringe Mengen zweier Nebenprodukte eluiert und isoliert werden. Zum einen handelte es sich um Octaschwefel- $\text{S}_8$ , der im Massenspektrum charakteristische Bruchstücke aus Vielfachen der Masse 32 zeigt (Abb. 20).

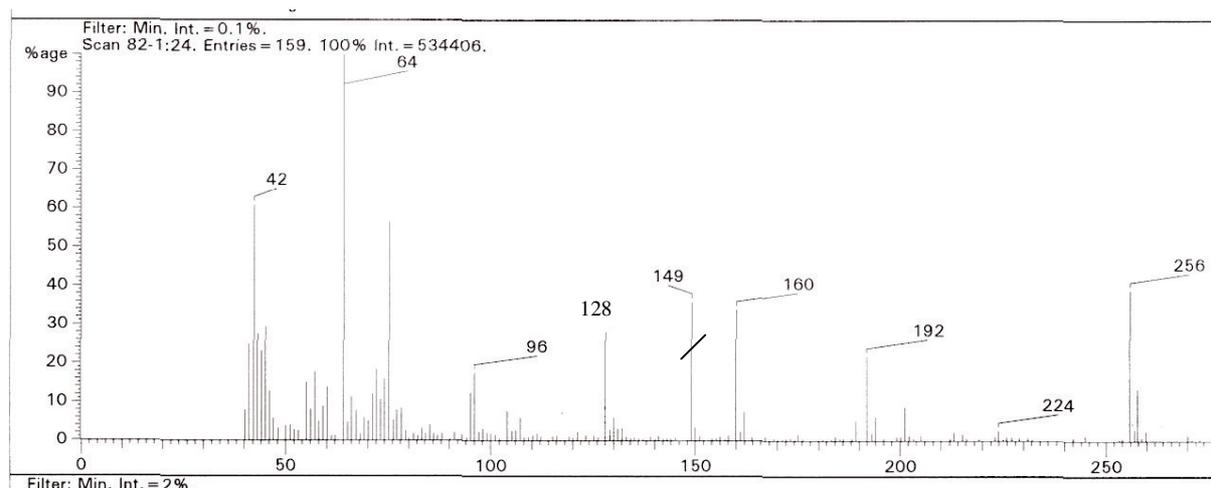
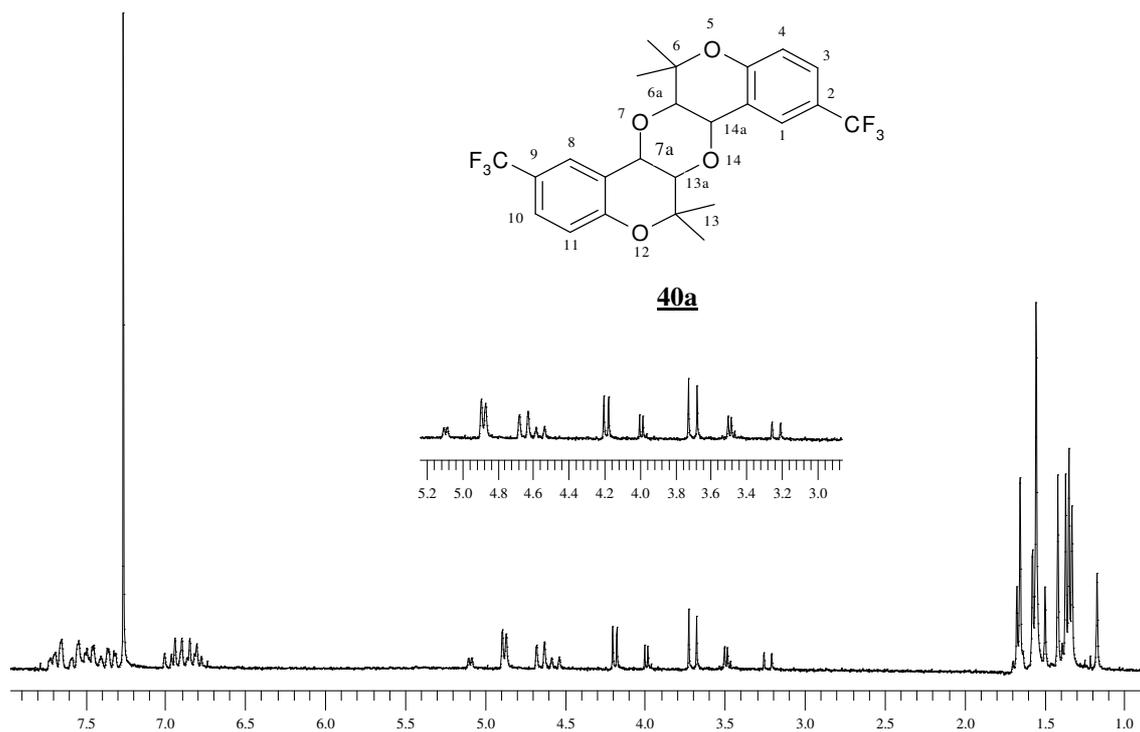


Abb. 20: Massenspektrum eines Nebenproduktes bei der Synthese von **40**.

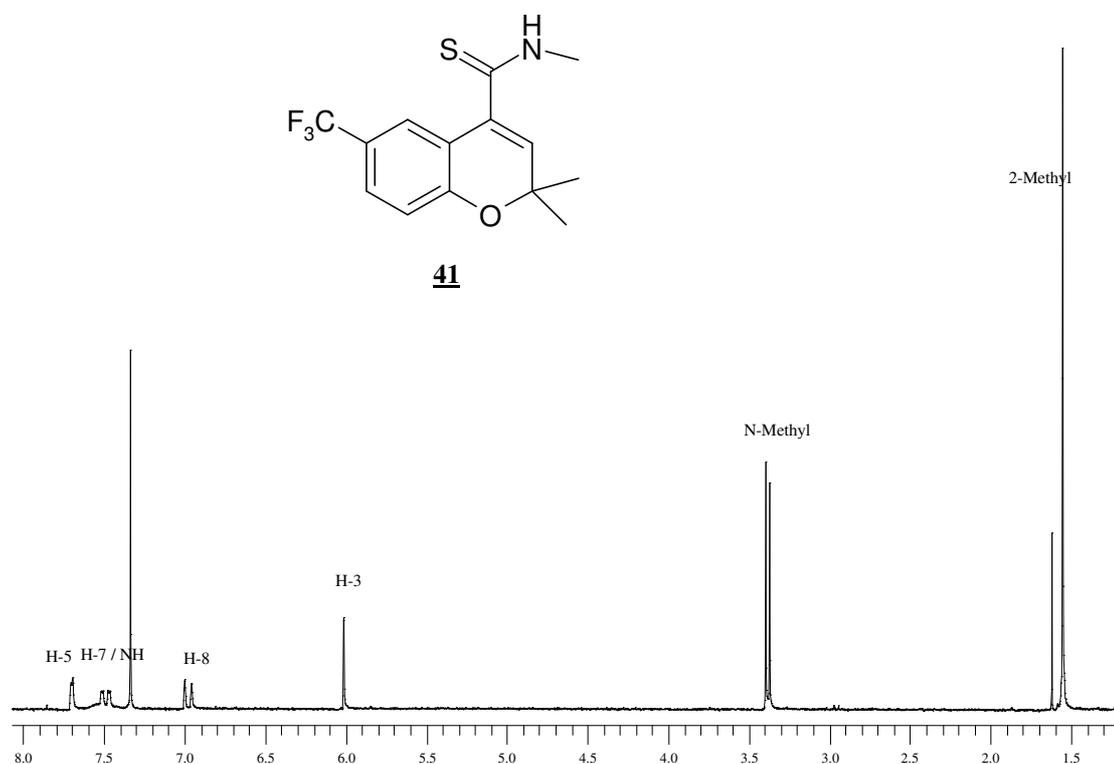
Das zweite Nebenprodukt mit einer molekularen Masse von 489 ließ sich nach Auswertung der spektroskopischen Daten als ein Dimerisierungsprodukt **40a** identifizieren. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist sehr komplex und läßt sich dahingehend interpretieren, dass **40a** nicht einheitlich ist, sondern mindestens aus drei verschiedenen Diastereomeren besteht (Abb. 21). So können die Benzopyranringe am zentralen Dioxan entweder *cis* oder *trans* anelliert sein, was zu einer charakteristischen Aufspaltung der Protonen an den Verknüpfungsstellen führt. Eine solche Verbindung wurde auch von Weichel<sup>50</sup> beschrieben, wobei sie hier unter sauren Bedingungen beim Dehydratisierungsversuch einer entsprechenden 3,4-Dihydroxyverbindung des Benzopyrans entstand. Aus der Existenz dieser Nebenprodukte ergibt sich die Instabilität der Carbothioamidstruktur des Edukts, die offensichtlich nicht nur dethiolisiert sondern unter den Reaktionsbedingungen auch z. T. komplett abgespalten wird.

<sup>50</sup> Weichel, C., *Dissertation* Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **1999**, S. 29-30.



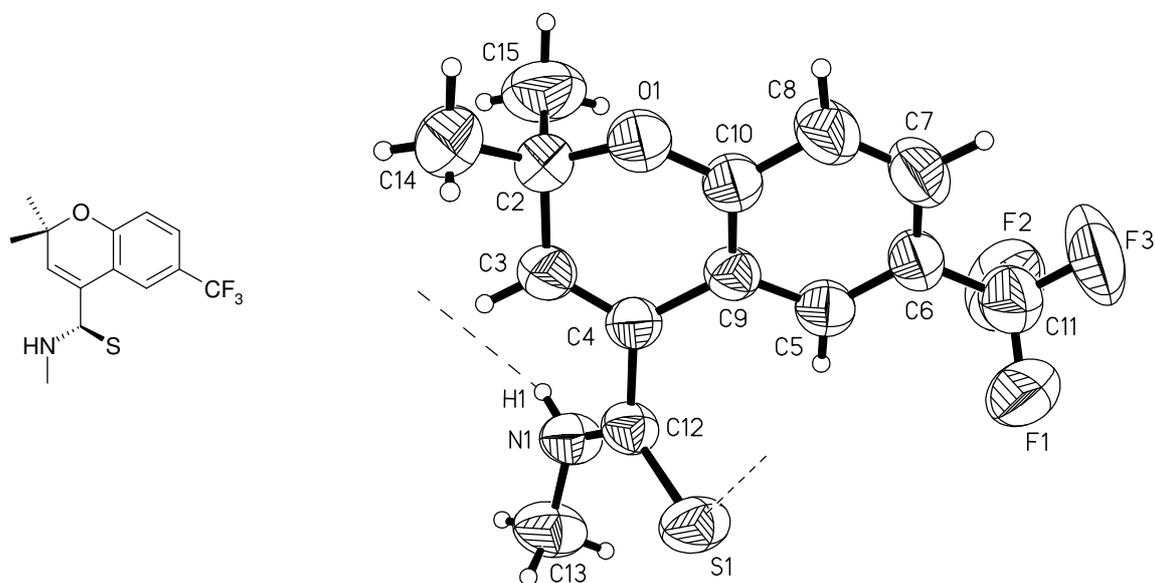
**Abb. 21:** 200 MHz  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **40a** in  $\text{CDCl}_3$ .

Die Dehydratisierung des Chromanols **40** erfolgte in absolutem Toluol mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure durch fünfstündiges Kochen unter Rückfluß. Nach Entfernen der *p*-Toluolsulfonsäure durch Waschen der organischen Phase mit Wasser, ergab die anschließende säulenchromatographische Trennung über Kieselgel die Verbindung **41** mit einer Ausbeute von 38 % als analysenreine, gelbe, kristalline Substanz. Die spektroskopischen Daten stehen in Einklang mit der Struktur (Abb. 22). Die Protonen der 2-Methylgruppen ergeben ein Singulett bei 1.5 ppm, die Protonen der N-Methylgruppe erscheinen bei 3.3 ppm und zeigen eine Kopplung mit NH mit einer Kopplungskonstante von  $J = 4.8$  Hz. Die aromatischen Protonen ergeben ein Dublett bei 6.9 ppm für H-8, ein Doppeldublett für H-7 bei 7.4 ppm und ein weiteres Dublett bei 7.7 ppm, das H-5 zuzuordnen ist. Das NH-Proton ist als breites Signal mit schwacher Intensität bei ca. 7.5 ppm zu erkennen.



**Abb. 22:** 200 MHz <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **41** in CDCl<sub>3</sub>.

### 3.3.1.2 Röntgenstrukturanalyse von **41**



**Abb. 23:** Kristallstruktur des Benzopyranthioamides **41**.

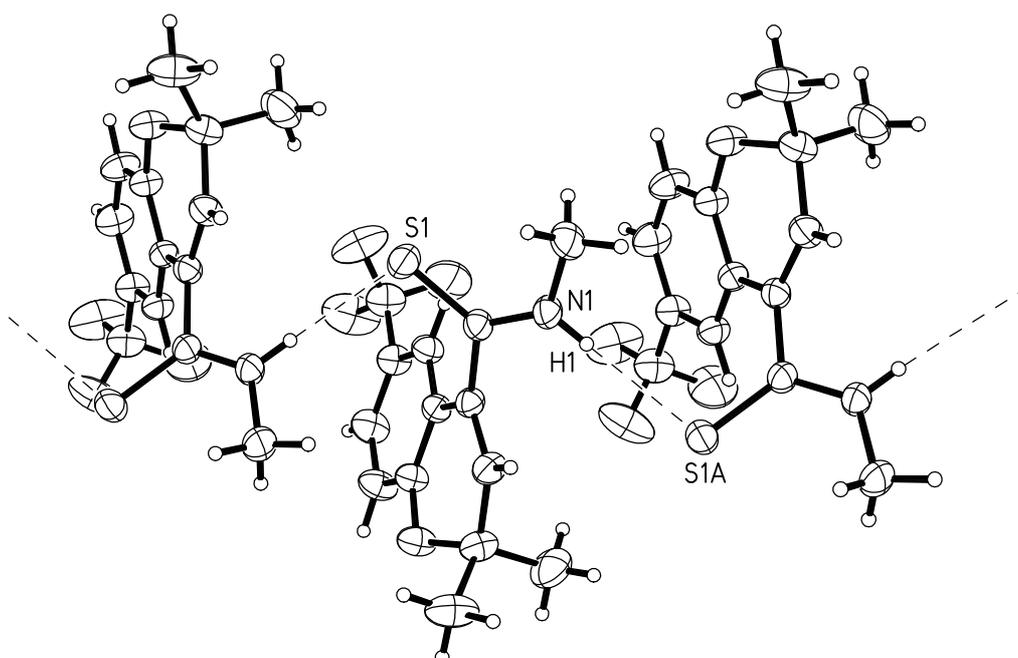
Bereits bei früheren Arbeiten zur Struktur-Wirkungsanalyse von KCO's aus der Benzopyranreihe war aufgefallen, dass entsprechende Carbothiosäureamide im Vergleich zu den analogen Carbonamiden eine deutliche Erhöhung der Wirkstärke aufweisen (s. S. 19 und 20). Trotz intensiver Bemühungen konnte dieser Effekt bislang theoretisch nicht befriedigend erklärt werden (s. auch Uhrig)<sup>27</sup>. Deshalb wurde versucht, von **41** ein entsprechendes Kristallmaterial zu gewinnen, um eine Röntgenstrukturanalyse durchzuführen, die Hinweise auf unerkannte Besonderheiten erbringen sollte.

Durch langsames Auskristallisieren aus Petrolether 60 / 80 erhält man farblose, prismatische Kristalle von **41**. Die Abb. 23 zeigt einen Ausschnitt aus der Kristallstruktur der Verbindung **41**. Die Substanz kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe P2<sub>1</sub>/c. Die Trifluormethylgruppe an 6-Position des Benzopyrans ist aufgrund der freien Drehbarkeit fehlgeordnet. Abb. 24 zeigt, daß es zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen H1 und S1 benachbarter Moleküle (A/B/C) kommt. Ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel sind Tab. 10 bzw. Tab. 11 zu entnehmen.

**Tab. 10:** Ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel von **41**.

Bindungslängen [Å]		Bindungswinkel [°]	
C12-N1	1.322	C13-N1-C12-C4	173.65
C12-S1	1.674	C13-N1-C12-S1	3.1
C4-C12	1.512	C9-C4-C12-S1	48.0 (3)
C13-N1	1.466	C9-C4-C12-N1	135.27 8(19)
		C3-C4-C12-S1	126.89 (19)
		C12-C4-C9-C5	17.0 (3)

Abb. 24 zeigt die Anordnung der einzelnen Moleküle im Kristall. Hier ist zu erkennen, dass die Ringsysteme parallel zueinander liegen und über Wasserstoffbrücken zwischen H1 und S1 miteinander verknüpft sind. Der Grund für die bessere Wirksamkeit der Carbothioamide im Vergleich zu den entsprechenden Amiden (s. S. 19 / 20) liegt wahrscheinlich zum einen in der Tatsache, dass die Bindung C12 - S1 aufgrund der höheren Atommasse sowie des größeren Atomradius des Schwefels länger ist als die C-O-Bindung einer Carbonylgruppe und deshalb besser in die Bindungstasche des Rezeptors passt, zum anderen an der höheren Polarisierbarkeit des Schwefels, so dass Wasserstoffbrücken zu Rezeptormolekülen besser ausgebildet werden können.

**Abb. 24:** Anordnung dreier Moleküle in der Kristallstruktur von **41**.

**Tab. 11:** Wasserstoff-Brücken in **41**.

N-H ... S	N-H [Å]	H ... S [Å]	N ... S [Å]	N-H ... S [°]
N1-H1 ... S1A	0.860	2.530	3.3568 (18)	161.56

A: x, -y+3/2, z+1/2

Abb. 24 zeigt die Anordnung der einzelnen Moleküle in der Kristallstruktur von **41**. Hier ist zu erkennen, dass die Benzopyranringe parallel zueinander versetzt gestapelt sind und über intramolekulare Wasserstoffbrücken zwischen dem Amid-NH (H1) des einen und dem Thiocarbonyl (S1) des benachbarten Moleküls miteinander verknüpft sind. Durch diese relativ starke Wechselwirkung wird die in sich fast planare Carbothioamidgruppe aus der „Ebene“ des 2H-1-Benzopyrans herausgedreht, so dass sich der Schwefel der Thiocarbonylgruppe auf die gleiche Seite wie die pseudoäquatoriale 2-Methylgruppe, jedoch in Richtung der Trifluormethylgruppe orientiert (Tab. 10, Abb. 23).

Aus Tab. 10 läßt sich auch die sehr lange, aber für Carbothioamide nicht ungewöhnliche C=S-Bindungslänge mit fast 1.7 Å entnehmen.

Die erhöhte Wirkstärke der Carbothioamide im Vergleich zu den entsprechenden Amiden resultiert demnach aus zwei Eigenschaften, die für die Carbonylthiogruppe charakteristisch sind:

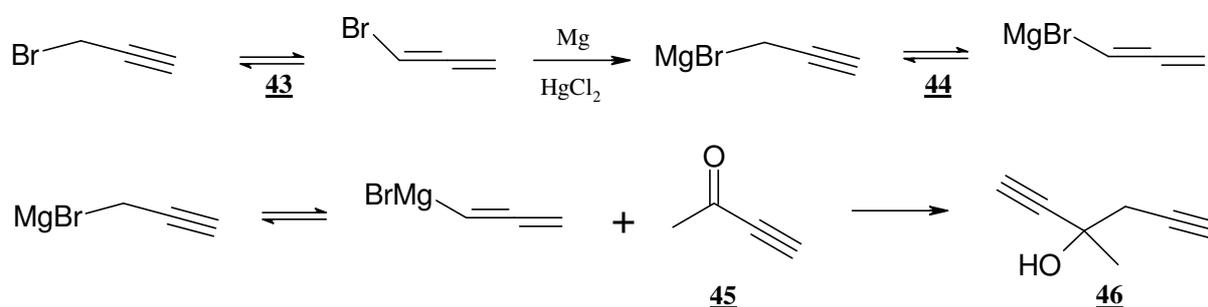
- der Carbothioamid-Schwefel erreicht viel besser als der Carbonyl-Sauerstoff einen H-Brücken-Donor tief in der Bindungstasche des Rezeptors am SUR-Protein.
- Die vergleichsweise höhere Nukleophilie und Polarisierbarkeit macht den Carbothioamid-Schwefel zu einem wesentliche effizienteren H-Brücken-Akzeptor, als es der Carbonamid-Sauerstoff sein kann (Tab. 11).

Die Tendenz des Carbothioamid-Schwefels zur Ausbildung von starken Wasserstoffbrücken erkennt man nicht nur an den intermolekularen Wechselwirkungen in der Kristallstruktur von **41**, sondern auch an der sehr intensiven intramolekularen Wasserstoffbrücke beim Chromanol **39** (S. 44). Aus der Tatsache, dass sich dieses Protonenchelat nur dann ausbilden kann, wenn die Ebenen von Carbothioamid und 2*H*-1-Benzopyran weitgehend planar zueinander angeordnet sind, könnte sich ein weiterer Grund für die hohe Wirkstärke der Carbothioamide ergeben: offensichtlich ist der gesamte Carbothioamid-Substituent um die Bindungsachse zum Benzopyran frei drehbar und kann alle Winkel von planar (0°) bis orthogonal (90°) einnehmen, wenn nur dadurch die Tendenz zur Ausbildung einer C=S---H-Brücke zum Rezeptor bei gleichzeitiger NH-Donorfunktion der sekundären Carbothioamidgruppe gewährleistet wird.

Damit lassen sich biologische Effekte gut erklären, insbesondere der Abfall der Potenz bei Vergrößerung des N-Alkylsubstituenten oder der Wirkverlust bei N,N-Dialkylcarbothioamiden.

### 3.3.1.3 Versuche zur Darstellung des ungesättigten Chromens **48** (s. S. 56) über den Propargylether-Weg

Nach den Erfahrungen mit der Darstellung des Carbothioamids **41** schien es vielversprechend, diesen Syntheseweg auch auf entsprechende „Di-inole“ zu übertragen, um danach zu Chromenen zu gelangen, die in 2-Position einen Propargylsubstituenten aufweisen. Dazu mußte zunächst das Diinol **46** hergestellt werden, dessen Synthese aus dem Keton **45** und Propargylmagnesiumbromid (**44**) möglich ist<sup>51</sup>.



**Schema 15:** Darstellung des Alkohols **46**.

Der Alkohol **46** konnte nach Vakuumdestillation in einer Ausbeute von 30 % als schwach gelbes Öl mit einem Brechungsindex von  $n_{20}^d = 1.4642$  (Literatur:  $n_{20}^d = 1.4645$ ) erhalten werden. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Abb. 25) zeigt das Signal der Hydroxylgruppe bei 2.5 ppm, das exakt mit dem Singulett des Acetylen-Protons H-1 zusammenfällt. Nach dem Zusatz von D<sub>2</sub>O verringert sich die Intensität des Signals auf die Hälfte. Desweiteren sind ein „Triplett“ um 2.18 ppm mit der Intensität von einem Proton und ein komplexes Signal im Bereich von 2.53 ppm bis 2.74 ppm mit einem Zentrum von 2.63 ppm und mit der Intensität von zwei Protonen zu erkennen. Es handelt sich hier um ein ABX-System. Das Signal des AB-Teils um 2.6 ppm ist wegen der geringen Intensitäten der Randlinien kaum noch als solches zu erkennen. Die Kopplungskonstante für die geminalen Protonen A und B beträgt 16.6 Hz. Das Signal des X-Teils erscheint als „Triplett“, da die Kopplungskonstanten  $J_{AX}$  und  $J_{BX}$  mit 2.6 Hz annähernd gleich sind.

<sup>51</sup> Ann. Chim., Serie 13, 1, **1956**, S. 90-91.

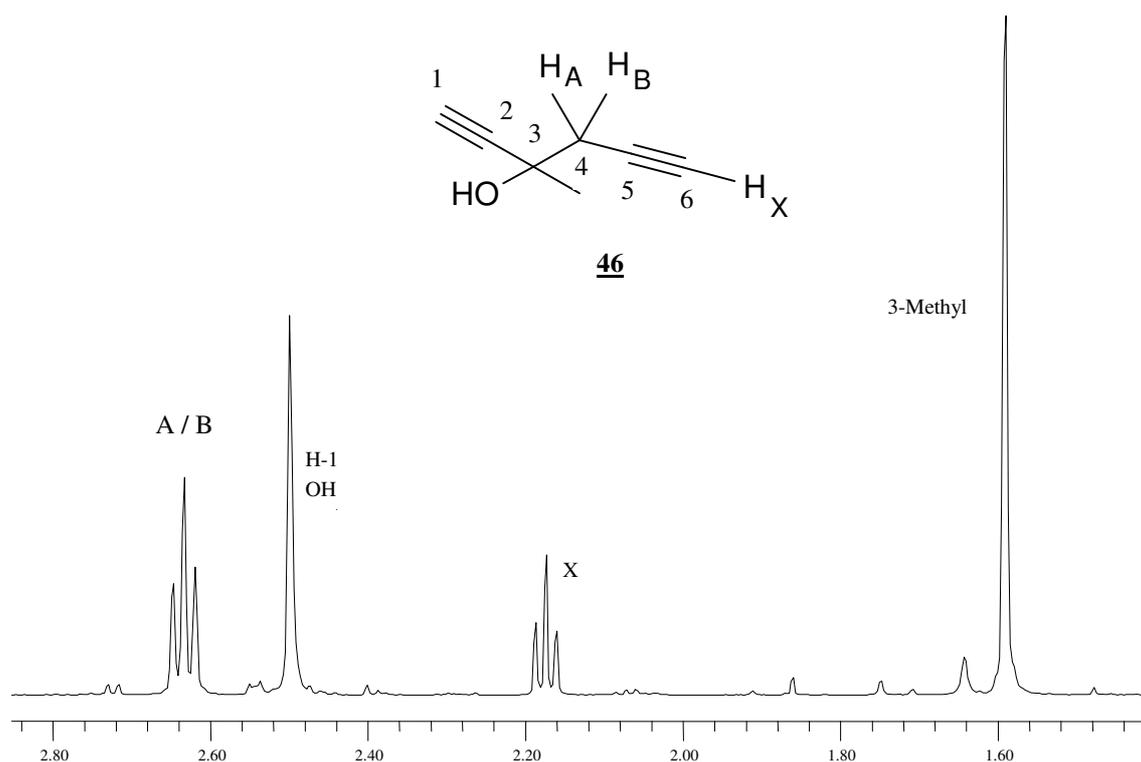
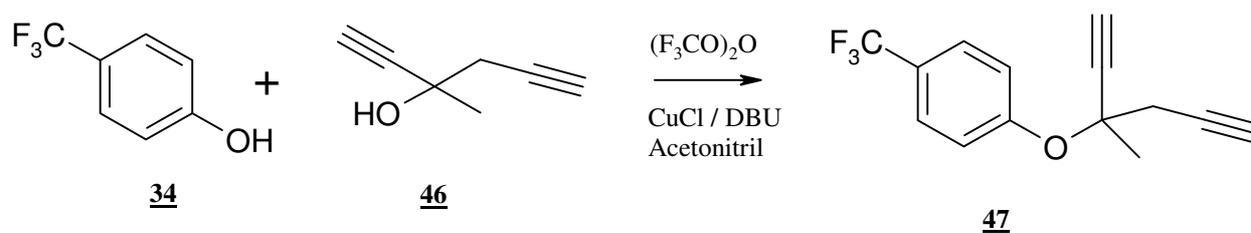


Abb. 25: 200 MHz  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **46** in  $\text{CDCl}_3$ .

Das Diinol wurde nach der unter 3.3.1 (S. 37) beschriebenen Propargylether-Methode mit 4-Trifluormethylphenol umgesetzt, um danach den gewünschten Propargylether **47** zu erhalten.



Schema 16: Darstellungsversuch des Propargylethers **47**.

Dieser konnte jedoch aufgrund seines hohen Dampfdruckes selbst über lange Kolonnen nicht vom Lösungsmittel abgetrennt werden. Versuche, das Reaktionsgemisch in Ether oder Petrolether 40 / 60 als möglichst niedrig siedende Lösungsmittel aufzunehmen, und dann durch mehrmaliges Waschen der organischen Phase mit Wasser die hydrophilen Bestandteile zu extrahieren, um anschließend die organischen Lösungsmittel destillativ zu entfernen, brachten ebenfalls keine besseren Ergebnisse. DC-Prüfungen der einzelnen Fraktionen des Destillates zeigten, dass das Produkt mit dem Lösungsmittel mitgeschleppt wird. Demzufolge wurde der Versuch unternommen, den aufgearbeiteten Rohansatz von **47** direkt mit

überschüssigem *o*-Dichlorbenzol zu versetzen und durch sukzessives Abdestillieren der Lösungsmittel an einer langen Kolonne die erforderliche Temperatur für eine Cyclisierung zum Chromen **48** zu erreichen. Die anschließende Destillation des Rückstandes am Kugelrohrföfen erbrachte jedoch nur geringste Mengen einer Substanz, die gerade ausreichend waren, um damit die Analytik durchzuführen.

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 26) zeigte, dass die Verbindung **48** tatsächlich entstanden war. Die Protonen der Methylgruppe in 2-Position erscheinen wie erwartet bei 1.6 ppm, das Acetylen- $\text{H}_X$  ergibt ein „Triplett“ bei 2.06 ppm und die beiden Methylenprotonen erscheinen als Multipllett im Bereich von 2.52 bis 2.74 ppm. Es handelt sich dabei wie im Fall von **46** um ein ABX-System mit nahezu identischen Kopplungskonstanten  $J_{AX}$  und  $J_{BX}$  (je 2.6 Hz). Der AB-Teil besteht, anders als bei **46**, jetzt aus den erwarteten 8 Linien. Daraus lassen sich die Kopplungskonstanten in erster Näherung wie folgt entnehmen:  $^2J_{AB} = 16.6$  Hz;  $^4J_{AX} = ^4J_{BX} = 2.6$  Hz. Die beiden Dubletts bei 5.85 ppm und 6.43 ppm stammen von H-3 und H-4, und die aromatischen Protonen ergeben typische Signale mit einer Aufspaltung, wie sie auch bei anderen 2,2,6-substituierten Benzopyranen üblich ist.

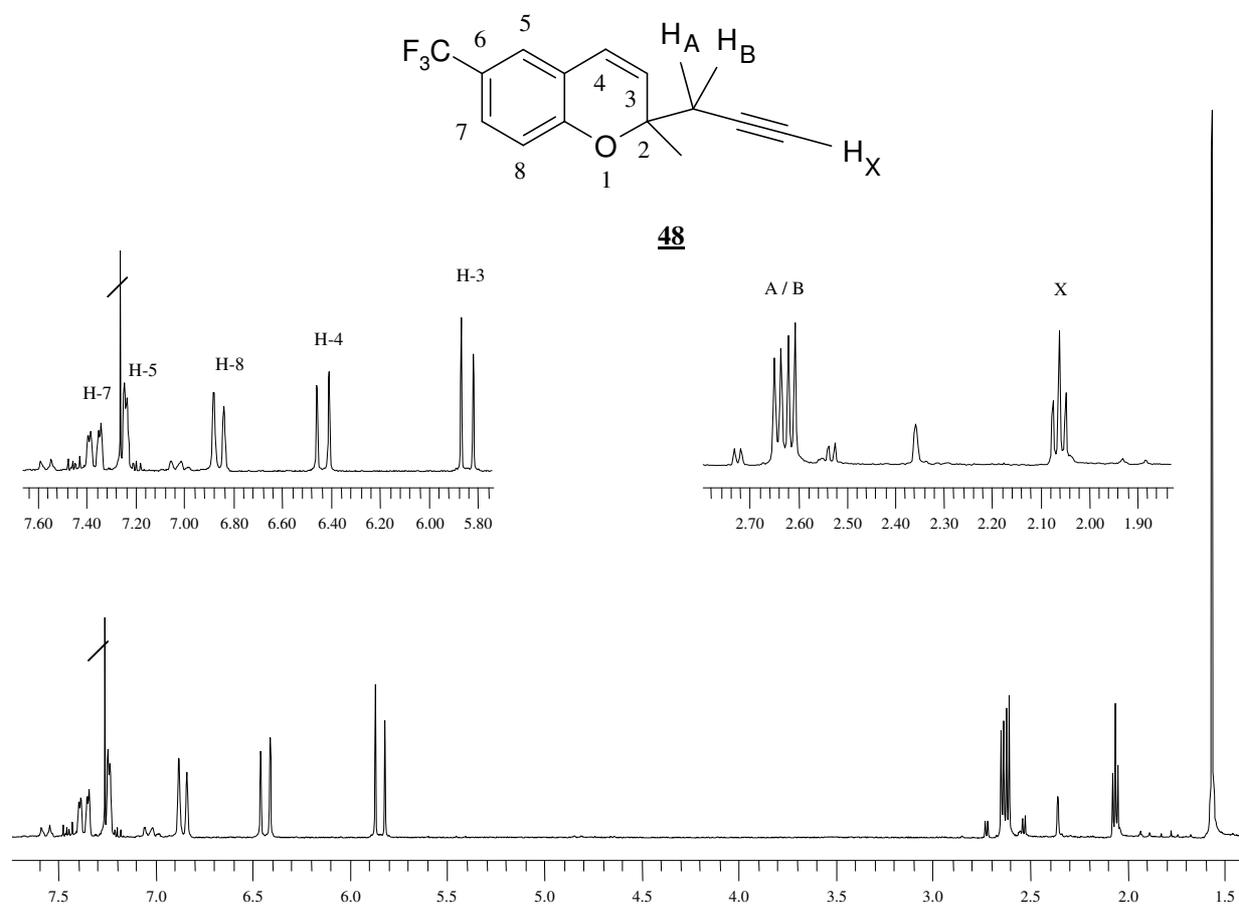
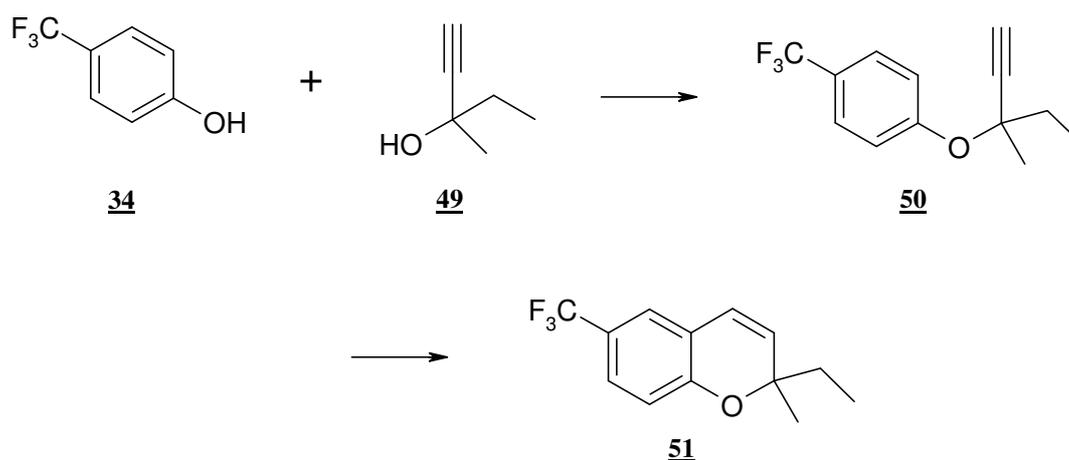


Abb. 26: 200 MHz  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **48** in  $\text{CDCl}_3$ .

Insgesamt konnte damit gezeigt werden, dass die Darstellung von **48** grundsätzlich über den Propargylether-Weg möglich ist, doch war die Ausbeute zu gering, um damit die weiteren Syntheseschritte zur Darstellung eines entsprechenden Carbothioamids erfolgreich durchzuführen.

### 3.3.1.4 Darstellung von **51**

Um zu überprüfen, ob die Reaktion generell mit Homologen des 2-Methyl-3-butin-2-ols (**33**) möglich ist, wurde als alkoholische Komponente 3-Methyl-4-pentin-3-ol (**49**) eingesetzt. Der nach der Trifluoracetanhydrid-Methode erhaltene Propargylether **50** konnte im Gegensatz zu **47** mit einer Ausbeute von 80 % zum Chromen **51** cyclisiert werden.



**Schema 17:** Darstellung des Chromen **51**.

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **50** bestätigt die Struktur des Propargylethers: Die Signale der beiden Methylgruppen erscheinen bei 1.61 ppm (s) und bei 1.11 ppm („t“). Auch das Singulett des Acetylen-Protons bei 2.6 ppm entspricht den Erwartungen. Lediglich die Methylenprotonen ergeben ein überraschend komplexes Multiplett bei 1.79-2.07 ppm, was jedoch aufgrund der Diastereotopie in Nachbarschaft zum Asymmetriezentrum am quartären Kohlenstoff plausibel wird.

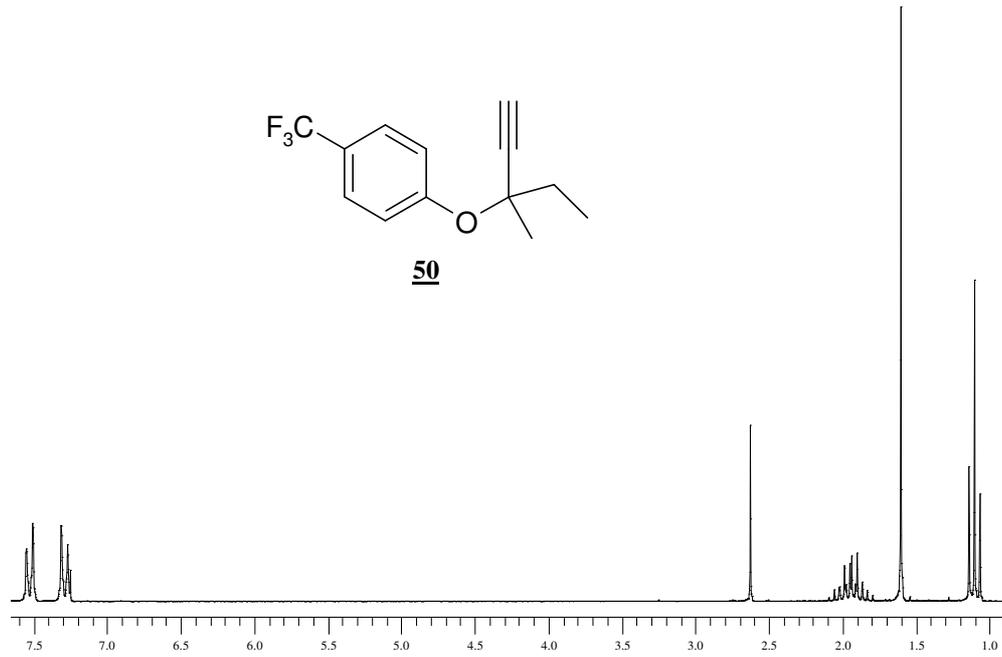


Abb. 27: 200 MHz  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **50** in  $\text{CDCl}_3$ .

Die Cyclisierung zum Chromen **51** zeigt sich u. a. im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (Abb. 28). Auch hier sind die Methylenprotonen wieder diastereotop. Charakteristisch sind außerdem die beiden Dubletts bei 5.62 ppm und 6.38 ppm für die Protonen an C-3 und C-4 mit einer Kopplungskonstante von 9.6 Hz.

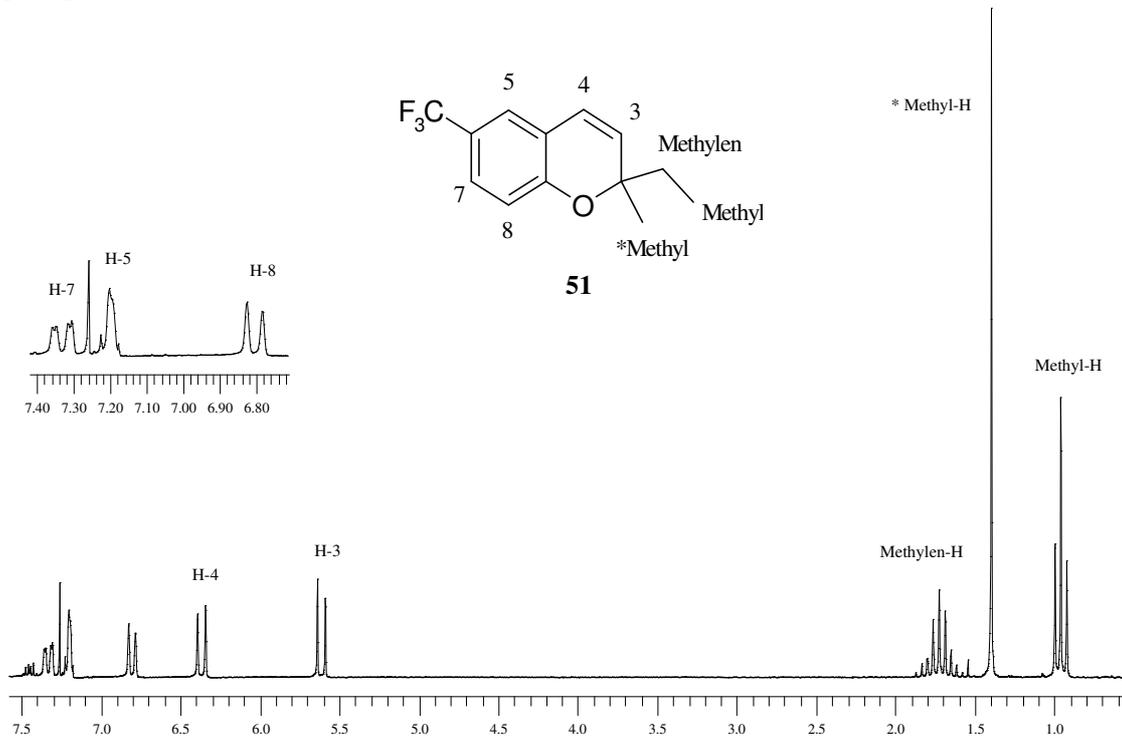


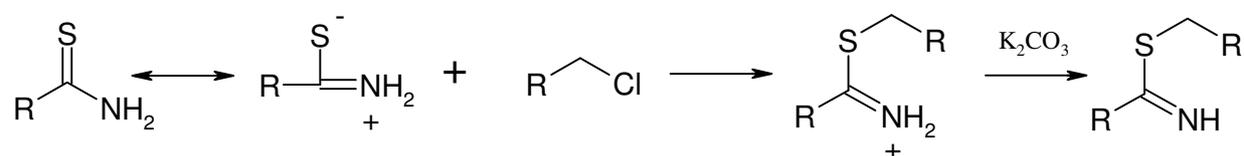
Abb. 28: 200 MHz  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **51** in  $\text{CDCl}_3$ .

---

Abschließend ist festzuhalten, dass der Propargylether-Weg zum Aufbau von Benzopyranen grundsätzlich nur mit Inolen als Reaktionspartner für das Phenol nicht aber mit Diinolen in präparativ sinnvollen Ausbeuten durchführbar ist. Deshalb wurde nach alternativen Möglichkeiten gesucht, das ungesättigte Strukturelement in eine andere als die 2-Position am Benzopyran einzuführen.

### 3.4 Einführung eines ungesättigten Restes in 4-Position der Benzopyrancarbothioamide

Als eine weitere Möglichkeit ungesättigte Strukturen in das Benzopyran einzuführen, bot sich die Substitution des Carbothioamid-Stickstoffs in der 4-Position an. Während sich primäre *Carbonamide* am Stickstoff alkylieren lassen, findet eine basenkatalysierte Alkylierung von primären *Carbothioamiden* bevorzugt am Schwefel statt. Ursache dieses unterschiedlichen Reaktionsverhaltens ist die stärkere Polarisierung der Carbothioamide im Vergleich zu den Carbonamiden,<sup>52</sup> so dass die Alkylierung mit Alkylhalogeniden unter kinetischer Kontrolle zu Thiocarbonsäure-S-Esterimiden führt.<sup>53</sup>



Auch mit Diazomethan oder Trialkyloxoniumtetrfluoroboraten als Alkylierungsmittel entstehen ausschließlich S-alkylierte Produkte.

Der ungesättigte Rest mußte deshalb bereits bei der Addition des Isothiocyanats an das Chromanon **38** (s. Kapitel 3.3.1, S. 36 ff) eingeführt werden.

Nach der Reaktion mit Allyl-Isothiocyanat erhielt man das Chromenol **52** (Schema 18, s. S. 63), das nach der Borhydrid-Reduktion in das Chromanol **53** umgewandelt werden konnte. Aufgrund der Instabilität dieser beiden Verbindungen kam es jedoch zu Schwierigkeiten bei der Aufarbeitung, so dass keine analysenreinen Produkte erhalten werden konnten. Die Ausbeute an **53** betrug überdies nur ca. 6 % bezogen auf die Menge des eingesetzten Ketons **38**, dessen Verfügbarkeit jedoch ebenfalls begrenzt war. Aus diesem Grunde wurde im weiteren Verlauf der Synthese auf eine Reinigung der Rohprodukte verzichtet.

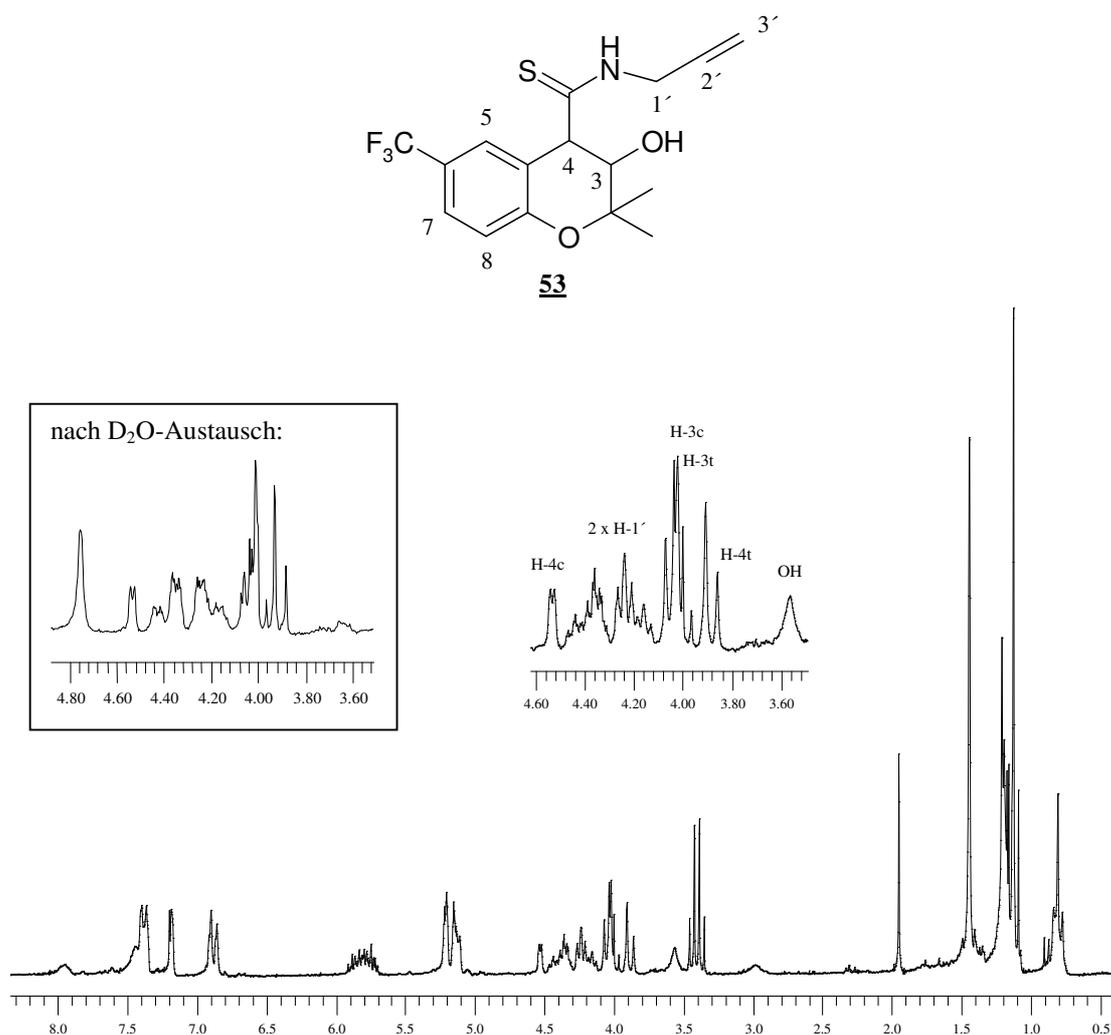
Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **53** (Abb. 29) ist komplex und wegen der im Rohprodukt enthaltenen Verunreinigungen nicht einfach zu interpretieren. Deshalb wurde zum Vergleich das Spektrum des Methyl-Derivates **40** (s. S. 46) herangezogen. Deutlich erkennbar sind die olefinischen Protonen des Propenylsubstituenten bei 5.2 ppm bzw. 5.8 ppm. Da es sich bei **53**

<sup>52</sup> Beyer, H., Walter, W., *Lehrbuch der organischen Chemie*, 23. Aufl., S. Hirzel Verlag Stuttgart, **1998**, S. 280.

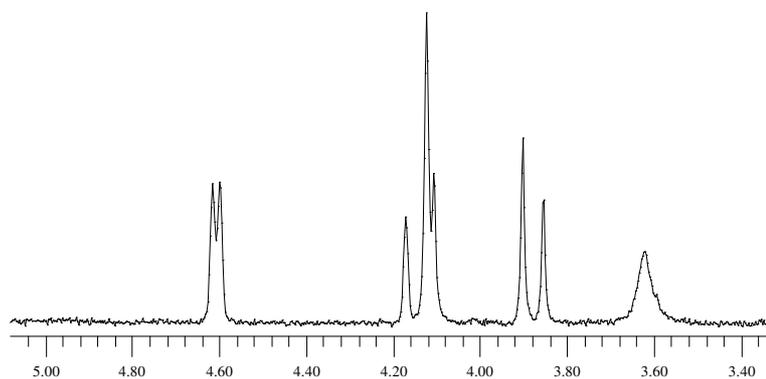
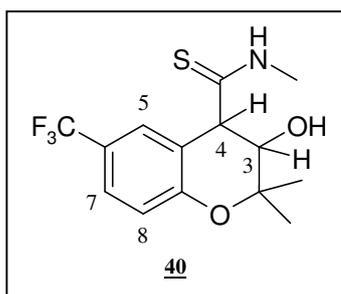
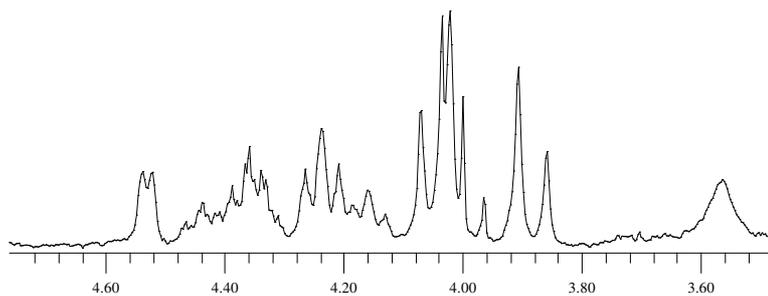
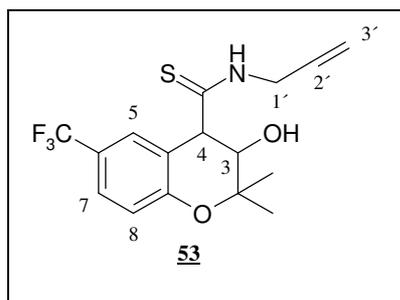
<sup>53</sup> Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, Thieme Verlag Stuttgart, Band E5, S. 1263.

ähnlich wie bei **40** um ein Gemisch von *cis*- und *trans*-Isomeren handeln dürfte, ist der Bereich zwischen 3.8 ppm und 4.6 ppm sehr unübersichtlich (Abb. 29).

Der gesamte Bereich umfaßt insgesamt vier Protonen. Die Protonen an C-3 und C-4 der Diastereomeren erscheinen bei ähnlicher chemischer Verschiebung wie in **40** und auch die Konstanten für *cis*- und *trans*-Kopplung lassen sich gut erkennen. Die gegenüber **40** hinzugekommenen, stark aufgespaltenen Signale zwischen 4.1 und 4.5 ppm können den Methylenprotonen H-1' zugeordnet werden, da der Vinylrest in **53** eine Tieffeldverschiebung von ca. 0.6 ppm gegenüber der N-Propylgruppe in **56** (Abb. 33, S. 66) bewirkt.

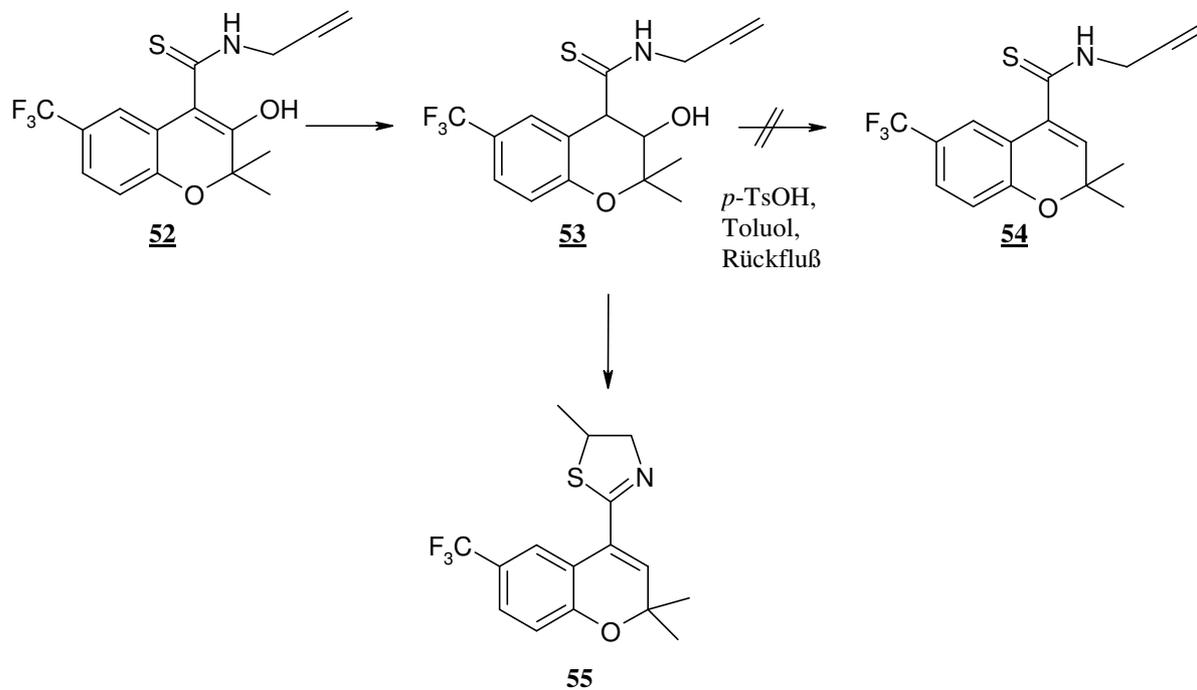


**Abb. 29:** 200 MHz <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **53** (Rohprodukt) in CDCl<sub>3</sub>.



**Abb. 30:** Ausschnittvergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **40** und **53** in CDCl<sub>3</sub>.

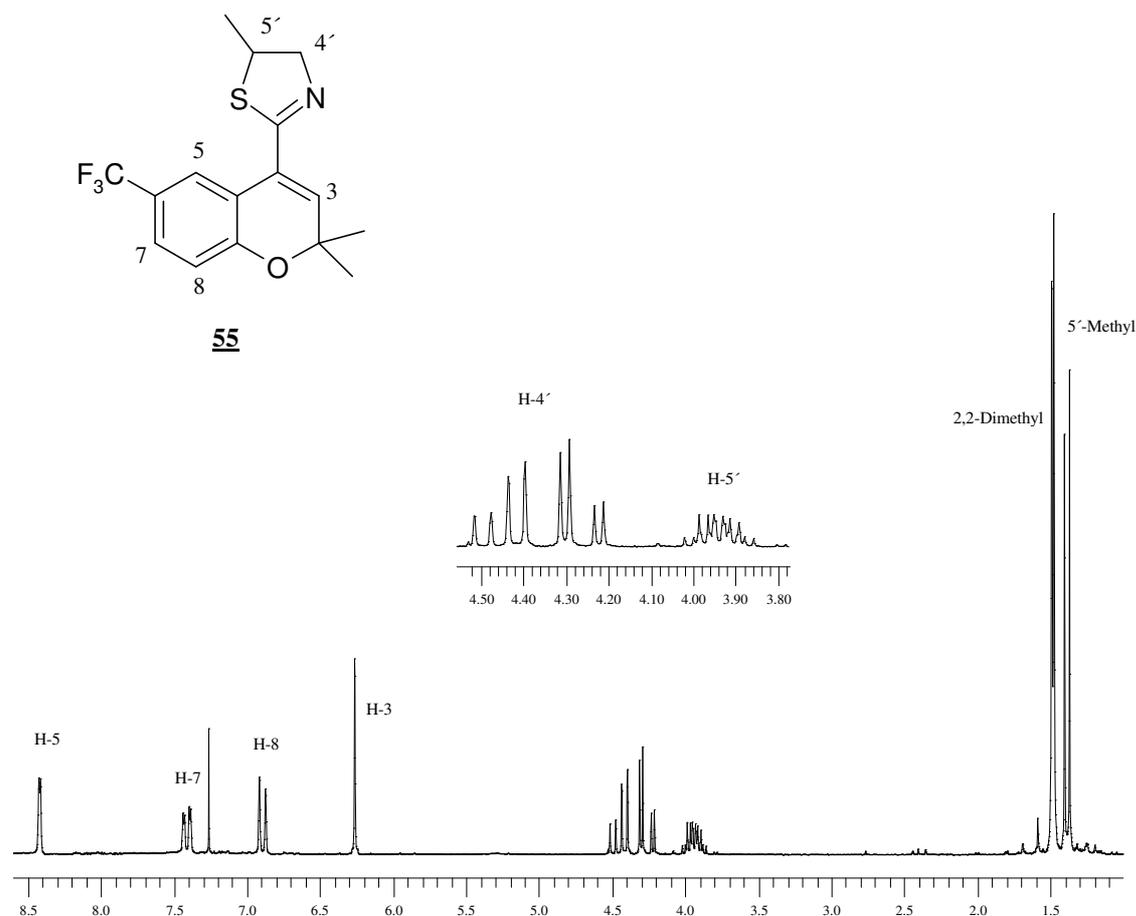
Bei der säurekatalysierten Dehydratisierung des Chromanols **53** erhielt man allerdings statt des erwarteten Chromens **54** ausschließlich das Thiazolin-Derivat **55** (Schema 18).



**Schema 18:** Reaktion der Verbindung **53** mit  $p$ -Toluolsulfonsäure.

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Reaktionsproduktes bestätigt diese Struktur (Abb. 31). Das Dublett für die Methylgruppe im Thiazolin und die beiden Doppeldubletts für die nicht äquivalenten, diastereotopen H-4'-Protonen, verbunden mit dem komplexen Multipllett für H 5' zeigen den Ringschluß zum Thiazolin. Die übrigen Signale sind von der chemischen Verschiebung und den Kopplungskonstanten typisch für die gesamte Reihe 6-substituierter Chromene.<sup>54</sup>

<sup>54</sup> vgl. *Dissertationen* Salamon 2001, Weichel 1999, Derix 1998.



**Abb. 31:** 200 MHz  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **55** in  $\text{CDCl}_3$ .

Daraus folgt, dass nicht nur die Dehydratisierung zum Chromen eingetreten war, sondern gleichzeitig auch eine Cyclisierung des Carbothioamids stattgefunden hatte, die so zwar nicht beabsichtigt war, nach dem Studium der Literatur<sup>55</sup> allerdings auch nicht ganz unerwartet kam. Versuche zur gezielten Dehydratisierung ohne gleichzeitigen Ringschluß des Carbothioamids durch die Anwendung basenkatalysierter oder thermischer Methoden schlugen fehl, da es hierbei nur zur unspezifischen Zersetzung des Chromanols **53** kam.

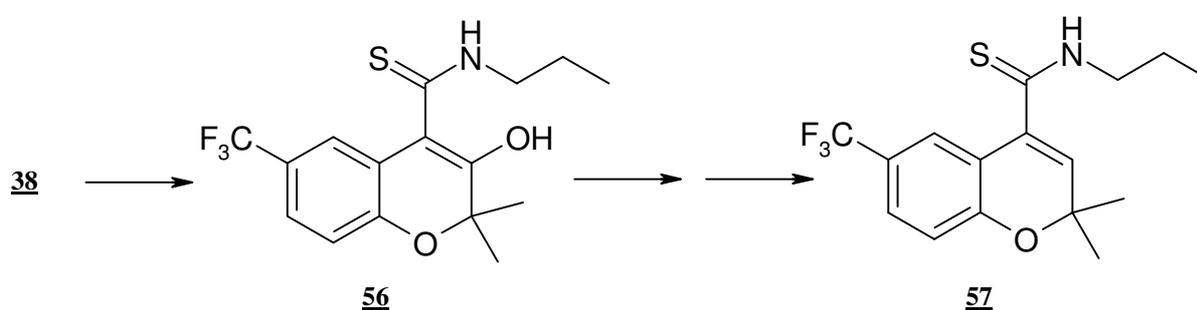
Insgesamt erwies sich der beschriebene Reaktionsweg auch wegen der geringen Ausbeuten und der Instabilität der Zwischenstufen als nicht geeignet für die Darstellung entsprechender Vorstufen für die gewünschten Radioliganden.

<sup>55</sup> Engmann, L., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3425-3430.

### 3.4.1 Synthese der Vergleichssubstanz 57

Die zum Vergleich durchgeführte analoge Synthese des Carbothioamids 57 hatte zwei Gründe: Es sollte überprüft werden, ob die Synthese mit einem Propylisothiocyanat insgesamt weniger problematisch verläuft; außerdem sollte die biologische Prüfung von 57 Aufschluß darüber geben, ob eine größere Alkylgruppe im Carbothioamid überhaupt die erforderliche Wirkstärke für einen Radioliganden dieses Typs aufweist (s. Kapitel 2.1).

Ausgehend vom Chromanon 38 konnte 57 über insgesamt 3 Stufen in einer Gesamtausbeute von 12 % zugänglich gemacht werden.



Schema 19: Darstellung von 57.

Die Verbindungen 56 und 57 konnten als kristalline Substanzen isoliert und mit Hilfe der spektroskopischen Daten identifiziert werden. Lediglich in den  $^1H$ -NMR-Spektren (Abb. 32, Abb. 33) erkennt man ein komplexes Signal für die beiden Methylenprotonen H-1', das merkwürdig aufgespalten ist. Dies wird durch die Kopplung mit dem NH-Proton verursacht. Nach  $D_2O$ -Zusatz ist dann nur noch das erwartete Triplet für diese Methylengruppen zu erkennen.

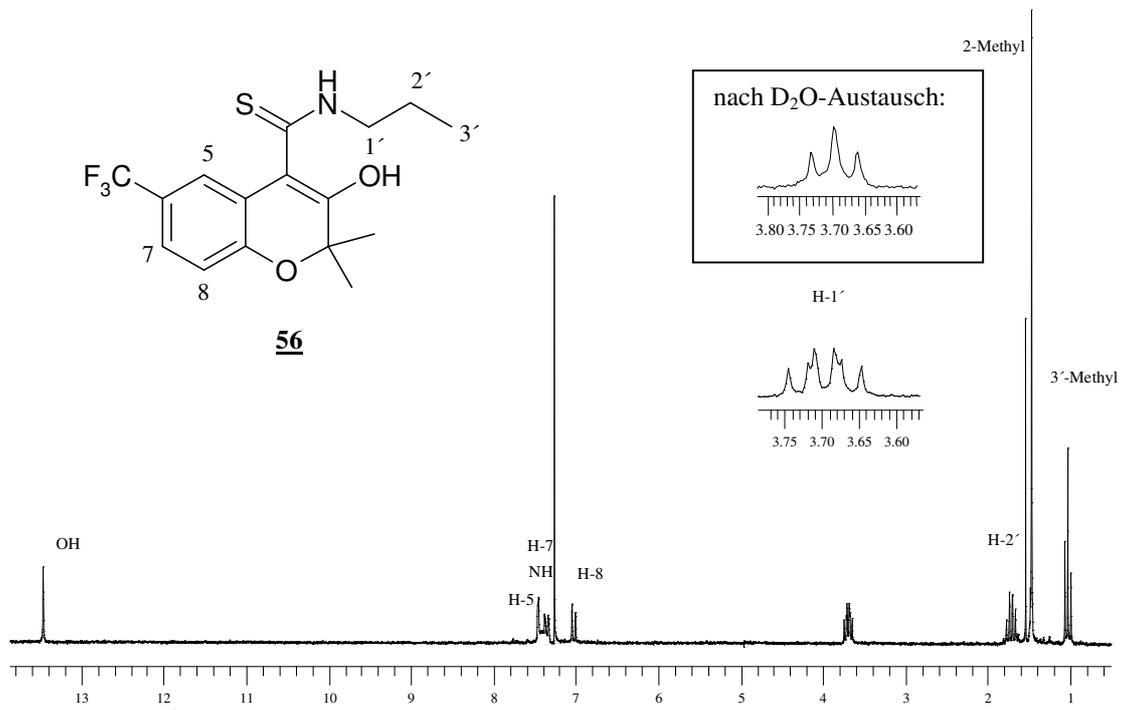


Abb. 32: 200 MHz  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **56** in  $\text{CDCl}_3$ .

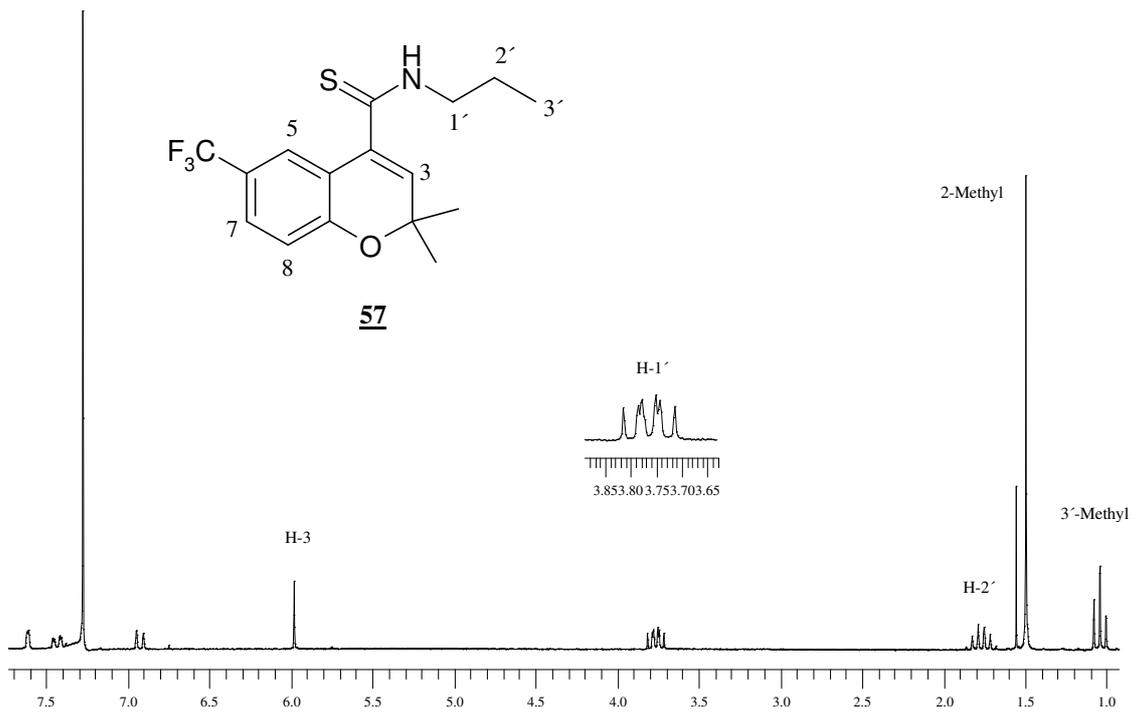


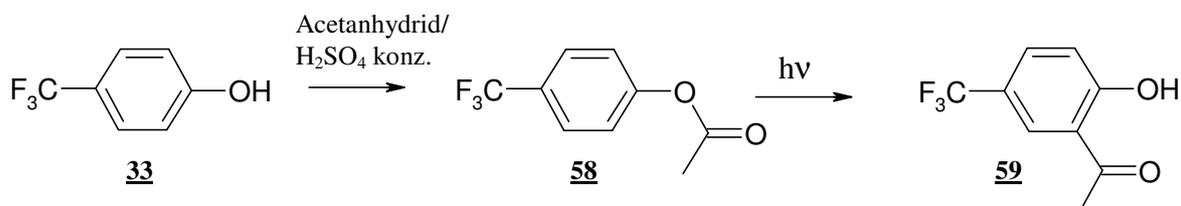
Abb. 33: 200 MHz  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **57** in  $\text{CDCl}_3$ .

Als Fazit der vorstehenden Untersuchungen läßt sich feststellen, dass ungesättigte N-Alkenyl-Carbothioamide nicht als Edukte für die Darstellung von potenten Radioliganden in Frage kommen. Ungeachtet der präparativen Schwierigkeiten stellte sich bei der biologischen Prüfung (s. Kapitel 4.1.2.3, S. 85) der gesättigten Verbindung heraus, dass die Wirkstärke der zu erwartenden, tritierten Verbindungen zu gering ist, um den praktischen Anforderungen an einen Radioliganden zu genügen.

### 3.5 Weitere Versuche zur Darstellung von ungesättigten Alkylsubstituenten in der 2-Position

#### 3.5.1 Acetophenonweg<sup>56</sup>

Eine weitere Möglichkeit zum Aufbau des gewünschten Benzopyran-Grundgerüsts bestand in der Cyclisierung des 5-Trifluormethyl-2-hydroxyacetophenons (**59**) mit Ketonen (Reaktion nach Kabbe s. S. 24). Die Darstellung des Acetophenons **59** mußte über den Ester **58**<sup>57</sup> durch Photo-Fries-Verschiebung<sup>58</sup> erfolgen, da eine direkte Acylierung des Phenols oder eine Umlagerung des Esters mit Lewis-Säuren zu keinem Ergebnis führte.



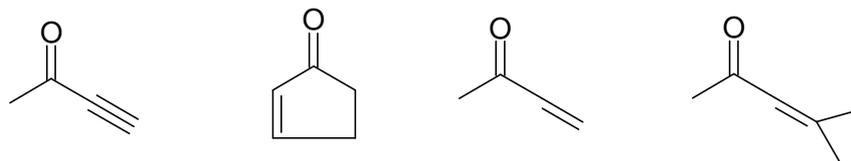
Schema 20: Darstellung von **59** mittels Fries-Verschiebung.

<sup>56</sup> Kabbe, H. J., *Synthesis*, **1978**, 886-887.

<sup>57</sup> *Organikum*, 21. Aufl., Wiley-VHC Weinheim, **2001**, S. 475.

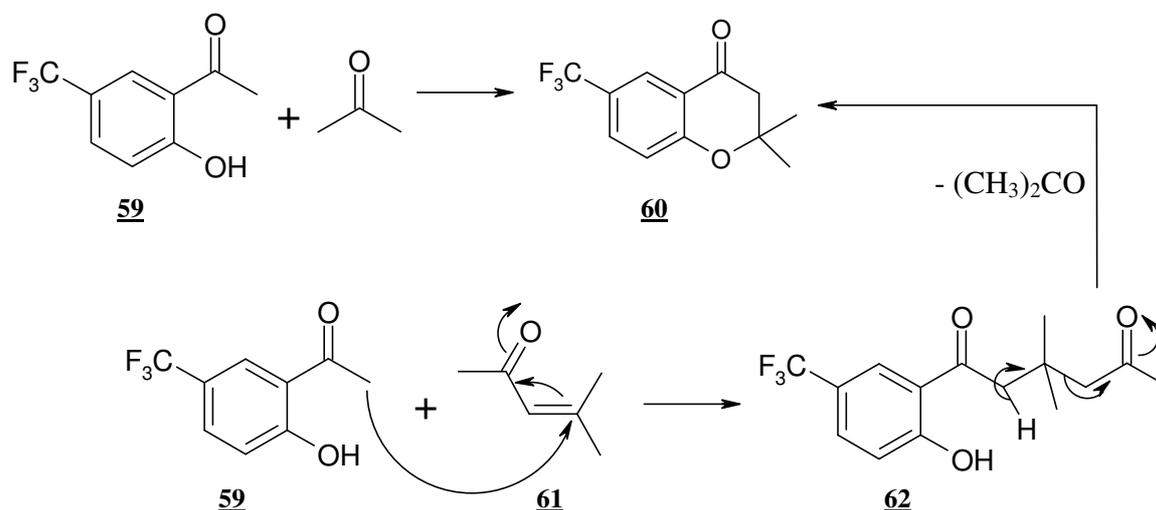
<sup>58</sup> Jiménez, M.C., Leal, P., Tormos, R. u. M. A. M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 2009-2010.

Die Cyclisierung zum Chromanon kann durch Kochen von **59** mit einem gesättigten Keton in absolutem Toluol unter Zusatz von Pyrrolidin am Wasserabscheider erfolgen.<sup>59</sup> Während diese Reaktion mit Aceton problemlos zum 2,2-Dimethyl-6-trifluormethyl-1*H*-chroman-4-on (**60**) verläuft, beobachtet man mit verschiedenen  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Ketonen (3-Butin-2-on, Cyclopenten-2-on, 3-Buten-2-on) keine Umsetzung.



**Abb. 34:** eingesetzte, ungesättigte Ketone.

Die Carbonylaktivität dieser konjugierten, ungesättigten Ketone ist offensichtlich zu gering, so dass unter diesen Bedingungen (sowohl alkalisch als auch sauer katalysiert) kein definiertes Endprodukt neben der Ausgangsverbindung erhalten werden konnte. Nur bei der Umsetzung mit Mesityloxid (**61**) konnte neben dem Edukt zu ca. 50 % ein Reaktionsprodukt isoliert werden, bei dem es sich aber ebenfalls um das 2,2-Dimethylchromanon **60** handelte. Einzelheiten zum genauen Mechanismus dieser Reaktion sind unklar. Es handelt sich vermutlich um eine Retro-Michael-Spaltung des Zwischenproduktes **62**.<sup>60</sup>

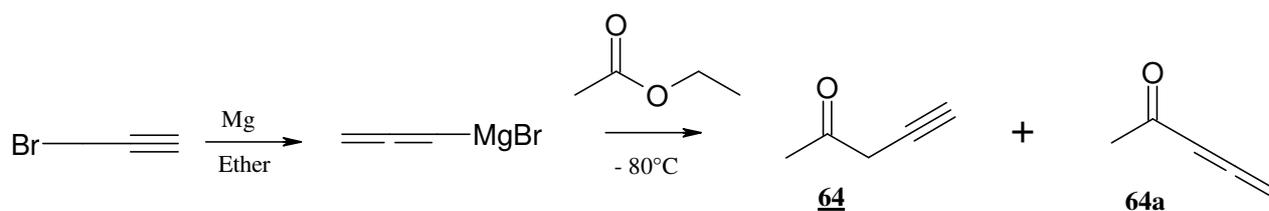


**Schema 21:** Reaktion von **59** mit Mesityloxid (**61**).

<sup>59</sup> Bergmann, R., Gericke, R., *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 492-504.

<sup>60</sup> Kabbe, H. J., *Angew. Chem.*, **1982**, *94*, 254-262.

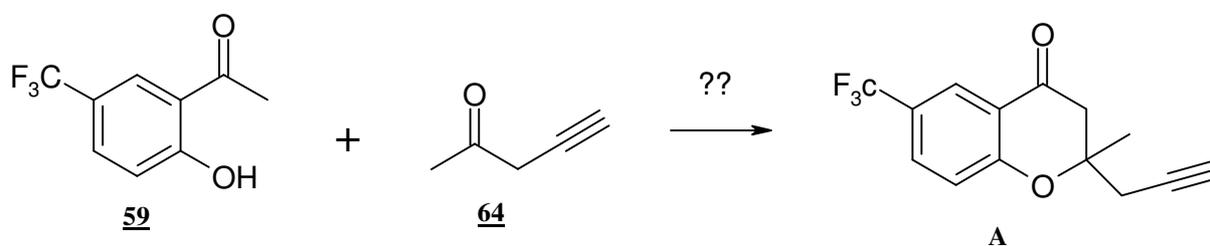
Nicht konjugierte, ungesättigte Ketone sollten den Ringschluß zum Chromanon nicht behindern.<sup>60</sup> Deshalb wurden Überlegungen angestellt, ein derartiges Keton einzusetzen, wobei sich die Möglichkeiten auf ein 4-Pentin-2-on (**64**) beschränkten, da eine Substitution in 2-Position des fertigen Chromens mit Resten, die mehr als drei C-Atome enthalten, einen Wirkungsverlust bedeuten (s. S. 19). Das Keton **64** ist in der Literatur<sup>61, 62</sup> erwähnt. Es wurde dort durch eine abgebrochene Grignard-Reaktion aus Propargylbromid über die Grignardverbindung und Ethylacetat hergestellt (Schema 22).



**Schema 22:** Darstellung von **64** und **64a** gemäß Literatur.

Die Menge der ebenfalls entstehenden tertiären Alkohole konnte durch Wahl der geeigneten Reaktionsbedingungen (Verhältnis Ester / Grignard 1:2, Reaktionstemperatur – 80°C, Reaktionsdauer 30 min) auf ca. 10 % reduziert werden. Die Autoren konnten die Verbindung aus dem Ansatz durch Destillation abtrennen und beschreiben die Struktur als ein Gemisch aus Propargylketon **64** und Allen **64a**. Die Ausbeute des Gemisches aus **64** und **64a** betrug unter den optimierten Bedingungen allerdings nur 20 %, das Verhältnis **64** : **64a** 3 : 7.

Hieraus wurde abgeleitet, daß der Anteil an **64** aus dem Gleichgewicht heraus mit dem Acetophenon **59** abreagieren könnte, so dass ein Chromanon der Struktur **A** resultieren würde (Schema 23).



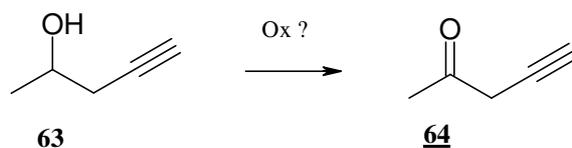
**Schema 23:** Strategie zur Synthese von **A**.

<sup>61</sup> Couffignal, R., Gaudemar, M., *Bulletin de la Société Chimique de France*, **1969**, N° 3, S. 898-903.

<sup>62</sup> Couffignal, R., Gaudemar, M., *Bulletin de la Société Chimique de France*, **1969**, N° 9, S. 3218-3222.

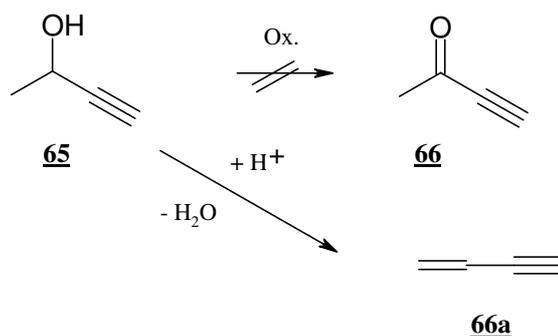
Deshalb wurde versucht, die Literaturvorschrift zur Synthese von **64** nachzuarbeiten, doch scheiterten alle Versuche, diese Substanz in die Hand zu bekommen.

Daraufhin wurde versucht, ob die Darstellung von **64** auch über eine Oxidation von **63** zu möglich ist (Schema 24), das kommerziell erhältlich ist. Zum Einsatz kamen u. a. Jones´ (Chromsäure / Schwefelsäure) oder Corey´s Reagenz (Pyridiniumchlorochromat), Braunstein auf Aktivkohle, Blei(IV)-oxid in Methylenechlorid und Aluminium-*tert.*-butylat in Aceton (Oppenauer-Oxidation). In keinem Fall konnte ein definiertes Produkt der Struktur **64** erhalten werden.<sup>63</sup>



**Schema 24:** Oxidationsversuche des Alkohols **63**.

Auch bei der Oxidation 3-Butin-2-ols (**65**) entsteht kein Butinon. Bei der Destillation der Rohprodukte erhält man einige Fraktionen, deren Dampfdruck so hoch war, dass sie nicht über Nacht im Eisschrank aufbewahrt werden konnten. Hier kam es vermutlich durch Wasserabspaltung zur Bildung flüchtiger Enine wie dem Vinylacetylen **66** mit einem Siedepunkt von 4-6 °C (Schema 25).<sup>64</sup>



**Schema 25:** Oxidationsversuche von **65**.

Da das gewünschte dreifach ungesättigte Keton **64** nicht zugänglich gemacht werden konnte, mußte der Acetophenon-Weg zur Darstellung von **A** verworfen werden.

<sup>63</sup> Einzelne Fraktionen des Destilates hatten einen sehr niedrigen Siedepunkt und einen extrem hohen Dampfdruck, dass die sich alsbald verflüchtigten.

<sup>64</sup> Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, Thieme Verlag Stuttgart, Bd. v/1d.

### 3.5.2 Versuche zur Darstellung von 67

Des weiteren wurde versucht den Phenoether 67 darzustellen, um daraus evtl. über eine Cyclisierung zum Chromanon 68 zu gelangen. Dazu wurde das Acetophenon 59 mit dem Butinol 66 nach der Trifluoressigsäureanhydrid-Methode umgesetzt.

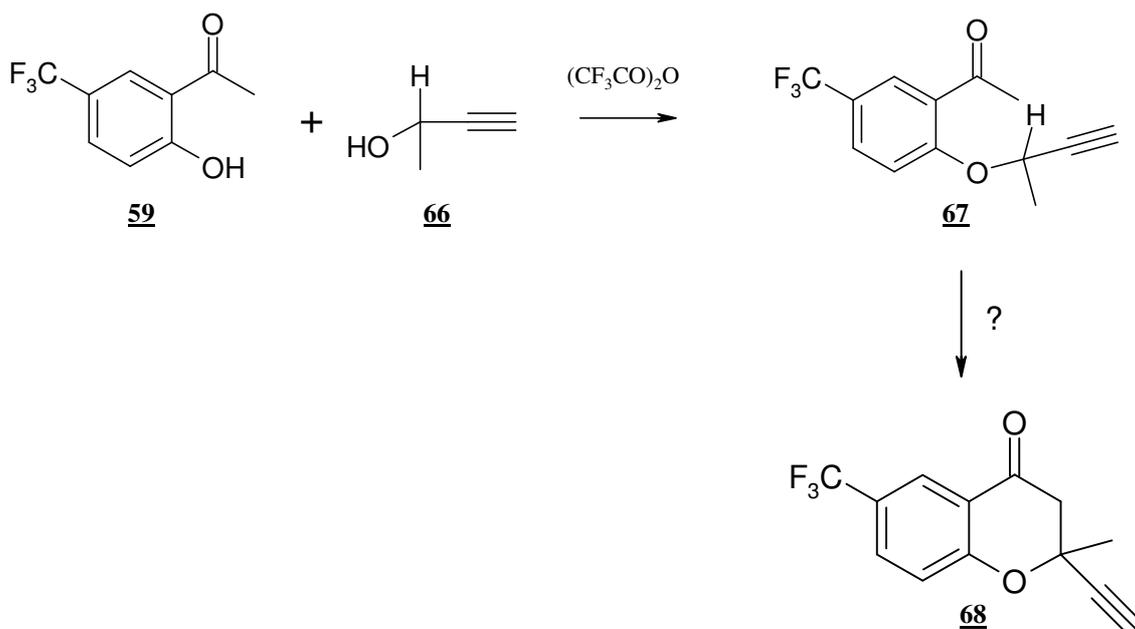
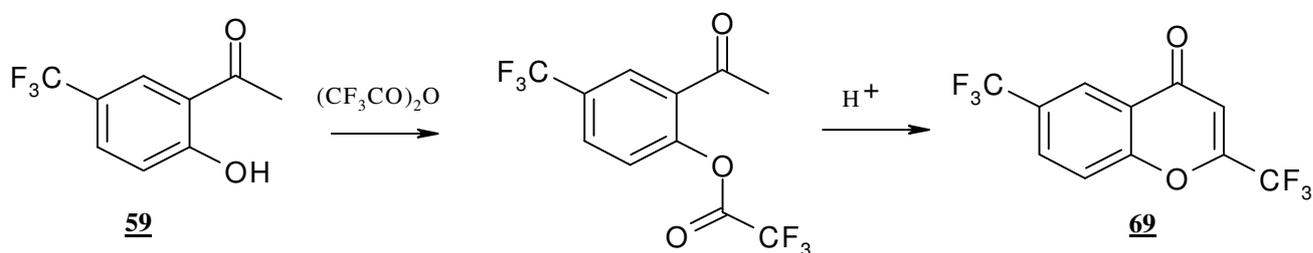


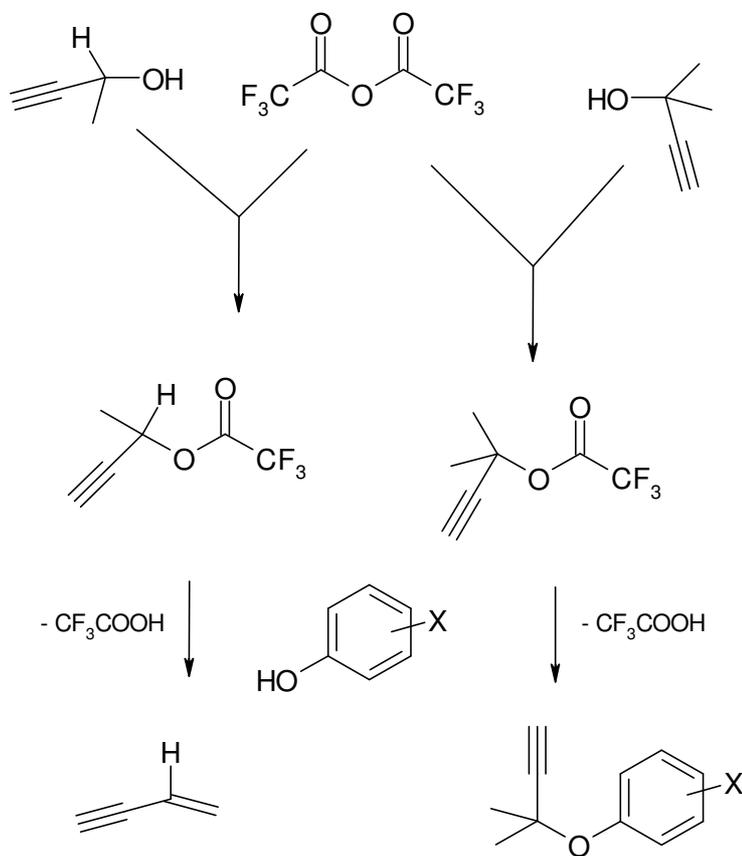
Abb. 35: Versuch zur Darstellung von 67.

Im GC-MS des Rohproduktes konnte jedoch anstelle von 67 nur das 2,6-Bis-trifluormethylchromon (69) identifiziert werden.



Schema 26: Reaktion von 59 mit Trifluoressigsäureanhydrid.

Der Grund für dieses Phänomen dürfte darin liegen, dass die Trifluoressigsäure-Anhydrid-Methode nur gut mit tertiären Alkoholen funktioniert, da es bei sekundären Homologen bevorzugt zur Protonen-katalysierten Dehydratisierung zu flüchtigen Eninen kommt (Schema 27).

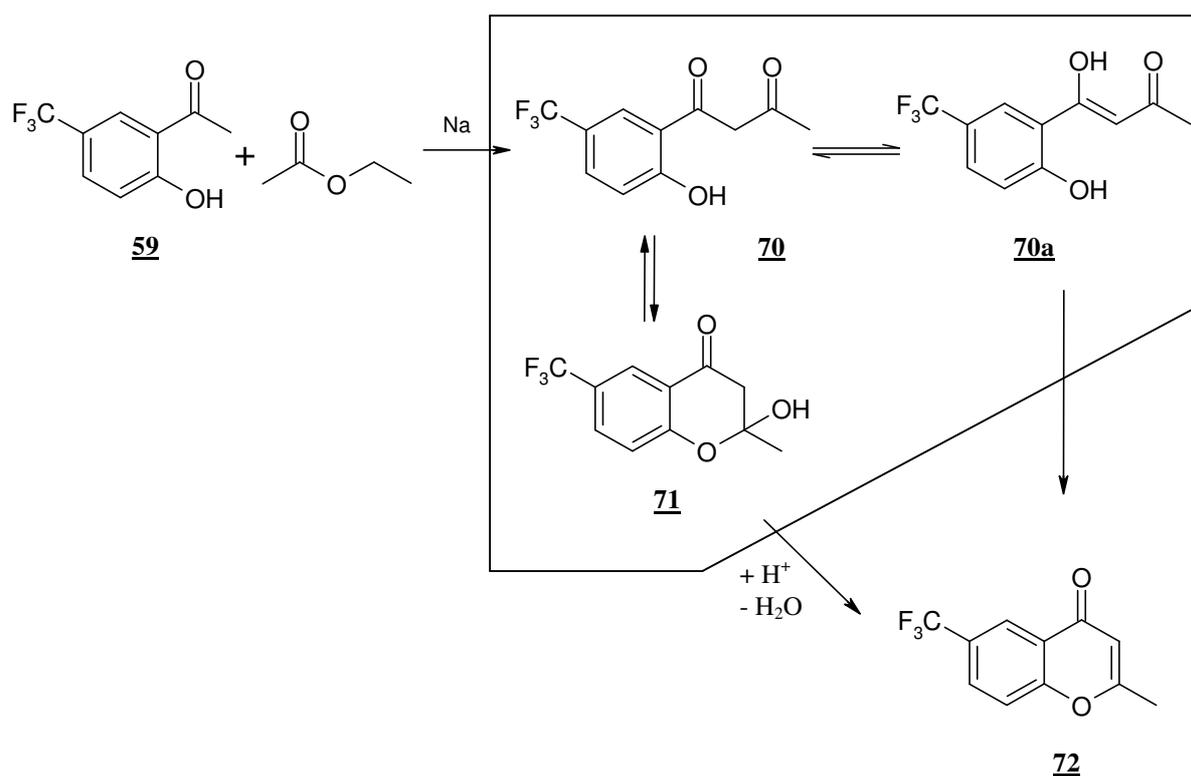


**Schema 27:** Reaktion von sek. und tert. Alkoholen mit Trifluoressigsäureanhydrid.

Während die erhoffte Reaktion zu **67** nicht eintrat, ergab sich aber aus dem Auffinden der Verbindung **69** im Reaktionsansatz die Idee, ein entsprechendes 2-Methyl-4-oxo-6-trifluormethyl-4*H*-1-benzopyran (**72**, s. S. 73) zu synthetisieren, um an diesem Edukt zu versuchen, einen ungesättigten Rest in 2-Position einzuführen.

### 3.5.3 Versuche zur Einführung eines ungesättigten 2-Substituenten am 4-Oxobenzopyran 72

Eine weitere Strategie, ungesättigte Substituenten in die 2-Position von 2*H*-Benzopyranen einzubauen, ergab sich aus der Möglichkeit einer 1,4-Addition an die  $\alpha$ ,  $\beta$  - ungesättigte Carbonyl-Partialstruktur von Chromonen.<sup>65</sup> Das als Edukt erforderliche 2-Methylchromon 72 lässt sich auf herkömmlichem Weg<sup>66, 67</sup> durch Esterkondensation aus dem Hydroxyacetophenon 59 und Ethylacetat in Gegenwart von Natrium herstellen. Dabei gelang es, die entsprechende Vorstufe als chromatographisch einheitliches Produkt zu isolieren, das allerdings lösungsmittelabhängig verschiedene NMR-Spektren zeigte. So liegt in  $\text{CDCl}_3$  das offenkettige Diketon 70 vollständig in der Enolform 70a vor (Schema 28, Abb. 36). Dagegen cyclisiert das Phenol in DMSO glatt zum Halbacetal 71 (Abb. 37).



**Schema 28:** Darstellung von 72.

<sup>65</sup> Clarke, P. D., Fitton, A., Suschitzky, H., Wallace, T. W., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27 (1), 91-4.

<sup>66</sup> Baker, W., *J. Chem. Soc.*, **1933**, 1381-1389.

<sup>67</sup> Hirao, I., Yamaguchi, M., *Synthesis Communications*, **1984**, 1076-1078.

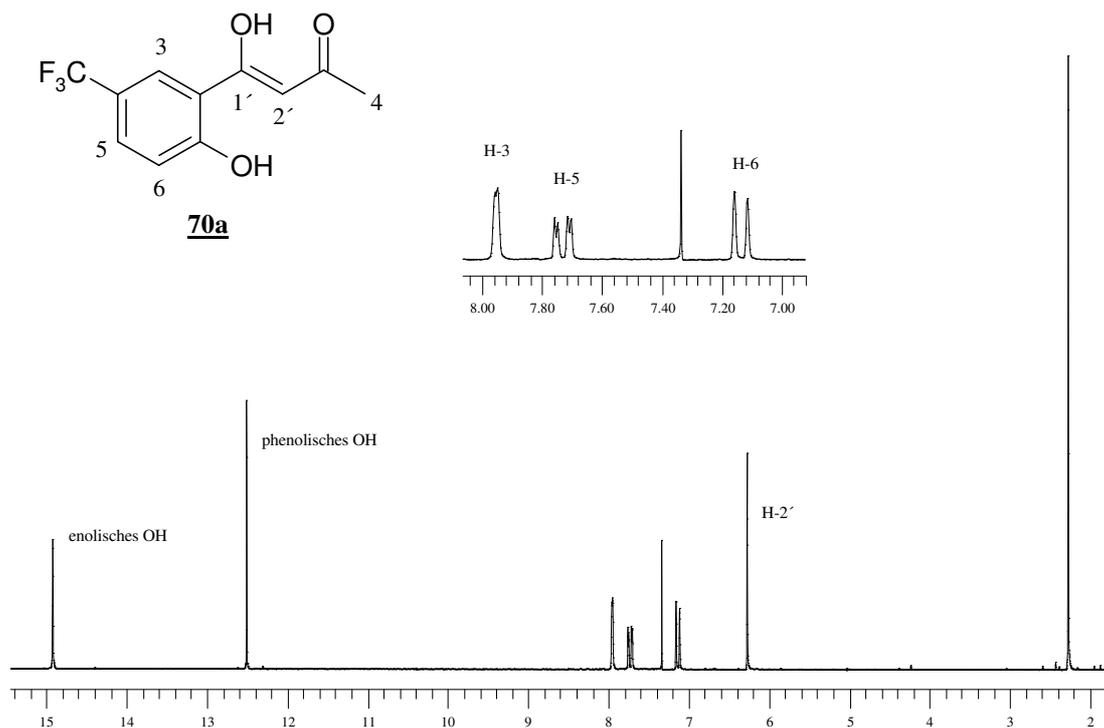


Abb. 36: 200 MHz  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **70a** in  $\text{CDCl}_3$ .

Bei ca. 15 ppm und 12.5 ppm sind die beiden austauschbaren Hydroxylprotonen des Enols und des Phenols zu erkennen, das 2'-H ergibt ein Singulett bei 6.3 ppm und die Methylprotonen ein solches bei 2.3 ppm. Die Signale der aromatischen Protonen erscheinen mit dem erwarteten Kopplungsmuster bei 7.1 ppm (H-6), 7.73 ppm (H-5) und bei 7.95 ppm (H-3).

Im Gegensatz dazu zeigt das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum in  $\text{DMSO-d}_6$  das Vorliegen der cyclischen Halbacetal-Struktur **71** (Abb. 37). Hier ist nur ein austauschbares Proton bei 7.3 ppm zu erkennen, sowie ein Doppeldublett bei 3.2 ppm und ein Dublett bei 2.8 ppm mit jeweils einer Intensität von 1 für die beiden nicht äquivalenten Protonen der Methylengruppe C-3. Eines dieser Protonen koppelt über eine  $^4\text{J}$ -Kopplung mit dem Proton der Hydroxylgruppe an C-2 ( $^4\text{J} = 2.6 \text{ Hz}$ ) und erscheint nach  $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch nur noch als Dublett. Die Kopplungskonstante der beiden geminalen Protonen beträgt 16.1 Hz.

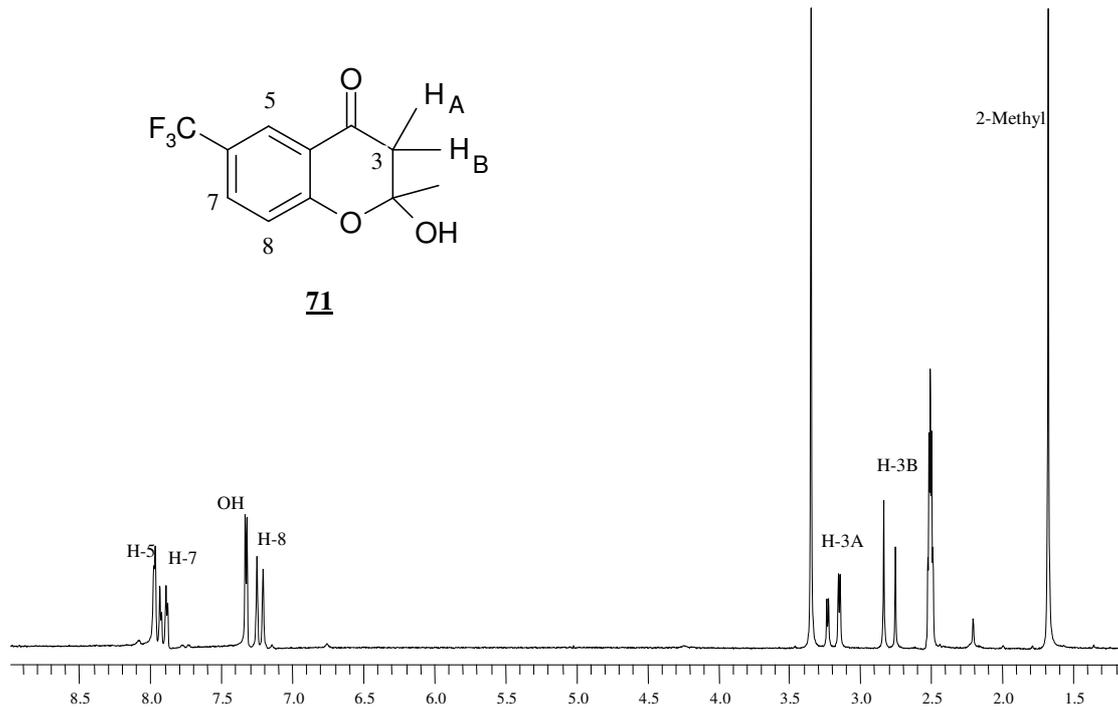


Abb. 37: 200 MHz <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **71** in DMSO-d<sub>6</sub>.

Die anschließende Wasserabspaltung mit konzentrierter Salzsäure in wässrigem Methanol bei ca. 60 °C ergab das kristalline, analysenreine Chromon **72** in guter Ausbeute.

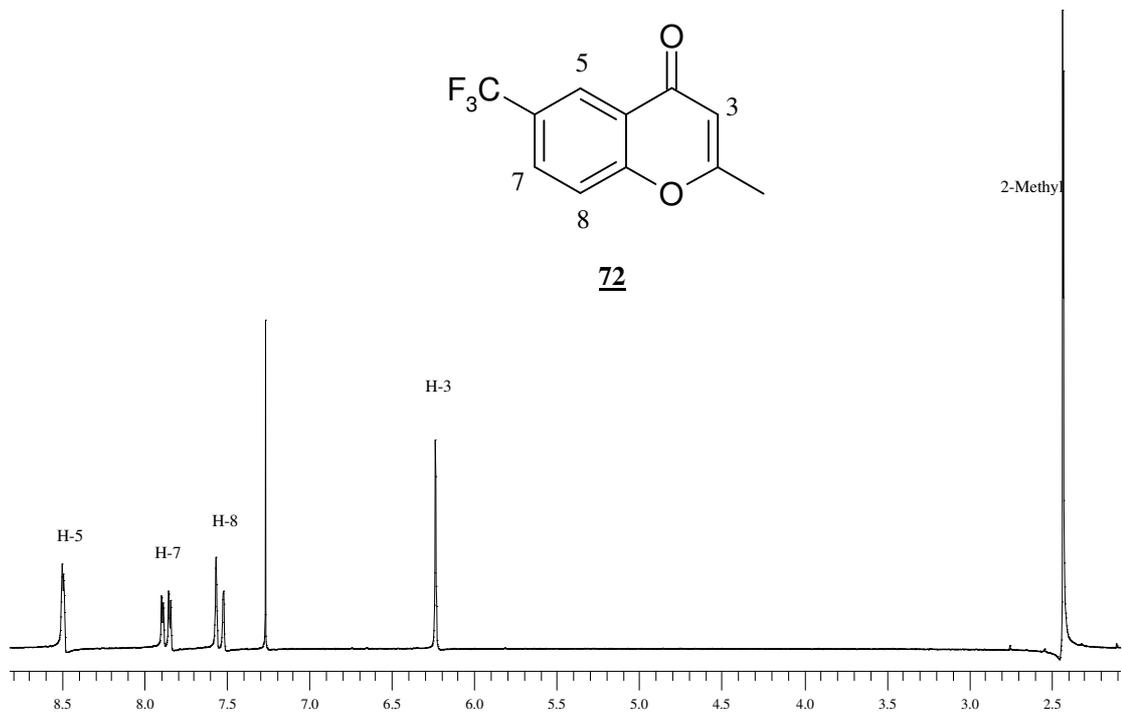
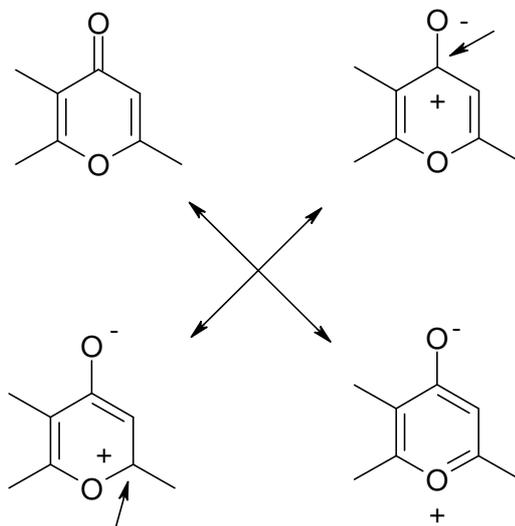


Abb. 38: 200 MHz <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **72** in CDCl<sub>3</sub>.

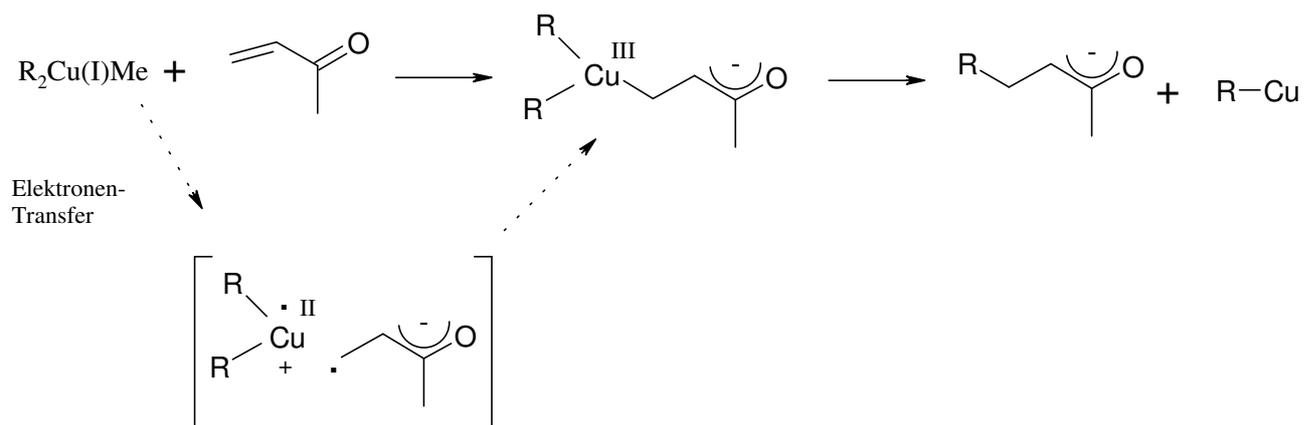
Damit stand ein Edukt zur Verfügung, dessen Struktur gleichzeitig das Element eines vinylogenen Lactons und eines  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Ketons enthält. Deshalb erhob sich die Frage, ob und in welcher Weise eine Reaktion mit Grignard- oder anderen metallorganischen Reagenzien eintritt. Damit war mit einer konkurrierenden 1,2- oder 1,4-Addition zu rechnen, wobei die letztere zu den gewünschten Produkten führen könnte.



Der Zusatz katalytischer Mengen Kupfer(I)-Salze allerdings soll zu einer regioselektiven 1,4-Addition über intermediär gebildete Magnesiumcuprate des Typs  $R_2CuMgX$  führen<sup>68,69</sup>. Zum Mechanismus einer solchen Addition werden verschiedene Theorien diskutiert (Schema 28). Es treten Cu(III)-Intermediate auf, deren Bildung auf unterschiedliche Weise erfolgen kann. Zum einen wird durch eine direkte nucleophile, oxidative Addition von Organokupfer(I)-Verbindungen an das  $\beta$ -C-Atom der  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Carbonylverbindung ein mögliches Cu(III)-Intermediat diskutiert. Zum anderen könnte durch indirekte, oxidative Addition ein Elektronentransfer von dem Organocuprat(I) zur Carbonylverbindung erfolgen, wodurch ein Kupfer-Radikalkation und ein Enon-Radikalanion entstehen. Diese bewirken die Bildung der Cu(III)-Zwischenstufe. Anschließende reduktive Eliminierung des Kupfers und Addition des Restes R an das  $\beta$ -C-Atom führen schließlich zur Enolat-Bildung.

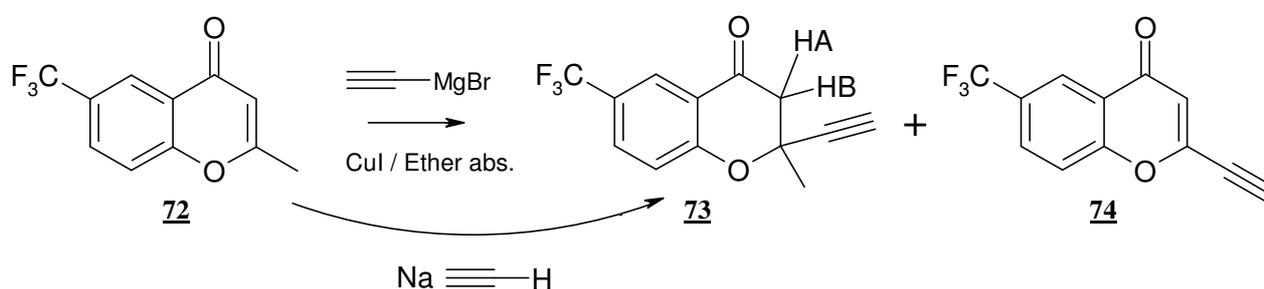
<sup>68</sup> Krause, N., *Metallorganische Chemie*, Spektrum Verlag Heidelberg, **1996**, S. 4-9.

<sup>69</sup> Kanai, M., Nakagawa, Y., Tomioka, K., *Tetrahedron*, **55**, **1999**, 3843-3854.



**Schema 29:** Mechanismus der 1,4-Addition von Organokupfer(I)-Verbindungen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen.

Für die Addition eines ungesättigten Alkylrestes an das Chromon **72** (Schema 30) wurde eine Mischung von Kupfer(I)-iodid und absolutem Diethylether unter Eiskühlung und unter Luftausschluß tropfenweise mit Ethynylmagnesiumbromid versetzt und für ca. 20 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Lösung des Chromons **72** in absolutem Diethylether hinzugegeben. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischer Trennung erhielt man geringe Mengen einer neuen, kristallinen Substanz, die sowohl im GC-MS als auch im  $^1H$ -NMR-Spektrum (Abb. 39) als ein Gemisch aus **73** und **74** identifiziert werden konnte. Alle Versuche, das Gemisch der beiden Verbindungen präparativ zu trennen, blieben leider erfolglos.



**Schema 30:** Versuch zur Darstellung von **73**.

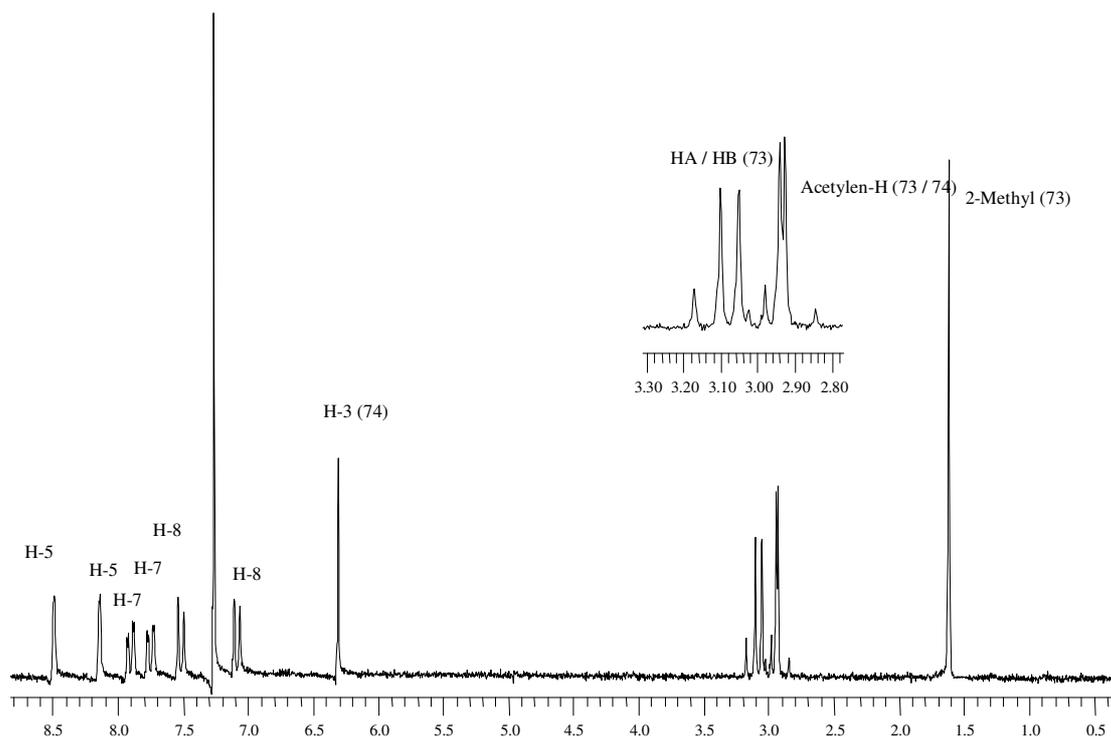
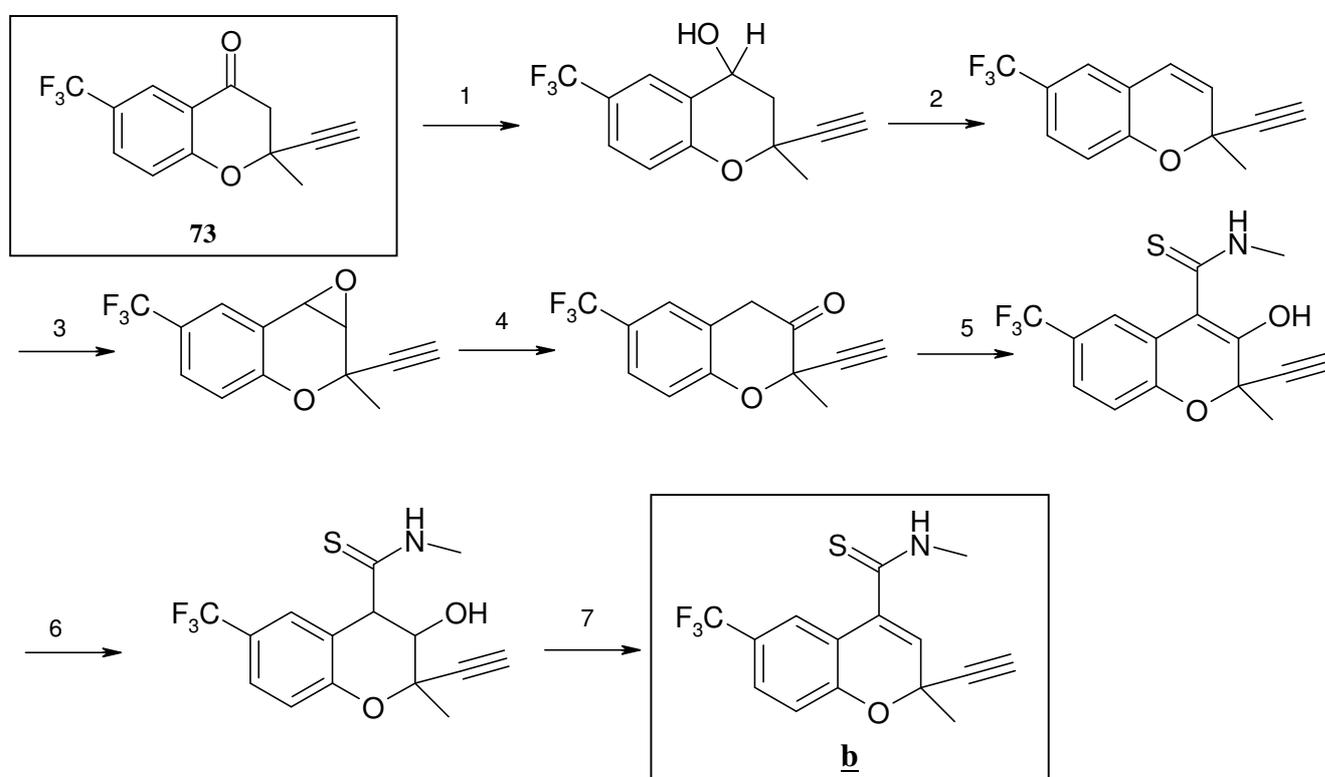


Abb. 39: 200 MHz  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **73** und **74** in  $\text{CDCl}_3$ .

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Substanzgemisches erkennt man ein Singulett bei 6.33 ppm, das dem H-3 der Verbindung **74** zuzuordnen ist, sowie ein „Dublett“ bei 2.94 ppm. Hierbei handelt es sich eigentlich um die zwei Singulettts der Acetylen-Protonen beider Verbindungen, die aufgrund ihrer ähnlichen chemischen Verschiebung sehr nahe zusammenrücken. Die Methylenprotonen an C-3 der Verbindung **73** sind magnetisch nicht äquivalent und ergeben ein AB-Signal bei 3.1 ppm. Die geminale Kopplungskonstante beträgt ca. 14 Hz. Die Protonen der 2-Methylgruppe von Verbindung **73** erscheinen als Singulett bei 1.6 ppm. Die chemische Verschiebung der Protonen beider Substanzen im aromatischen Bereich zeigen drei Paare gleichartiger Protonen für H-5, H-7 und H-8, die dem üblichen Kopplungsmuster entsprechen, wegen der gleichen Intensität jedoch nicht sicher einer der beiden Substanzen zugeordnet werden können. .

Schließlich scheiterten auch alle Versuche, **72** mit Natriumacetylid anstelle der Grignard-Verbindung in das gewünschte Chromanon **73** zu verwandeln.

Aus dem Schema 31 geht hervor, dass die Synthese des gewünschten Carbothioamids **b** über 7 Stufen relativ große Mengen des Ausgangsmaterials **73** erfordert. Da diese Substanz jedoch nur in sehr geringen Mengen und überdies nicht in reiner Form gewonnen werden konnte, mußte dieser Weg hier abgebrochen werden.



**Schema 31:** Syntheseweg zur Darstellung der Verbindung **b**.

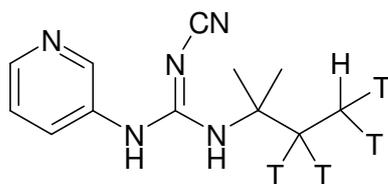
## 4 Pharmakologischer Teil

### 4.1 Material und Methoden

#### 4.1.1 Kompetitionsbindungsstudien

Da für diese Arbeit aufgrund des möglichen späteren Einsatzes der Verbindungen die Kompetitionsbindungsstudien die ineressanteren waren, wurden die Substanzen zunächst nur den Bindungsversuchen unterworfen.

Die Kompetitionsbindungsstudien zur Charakterisierung von KCOs werden an myokardialen Rezeptormembranen und glatten Muskelzellen von Rattenaorten (RASMC) durchgeführt. Hierfür wird das Pinacidil-Derivat  $^3\text{H}$ -P1075 (**6a**) als Radioligand verwendet, dessen spezifische Aktivität bei 117 Ci / mmol liegt.<sup>70</sup>



$^3\text{H}$ -P1075 (**6a**)

---

<sup>70</sup> Manley, P. W., Quast, U., Bray, K., *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 2004-2010.

#### 4.1.1.1 Versuche an Rezeptormembranen aus Rattenherzen

Für die Versuche werden folgende Bestandteile in definierter Reihenfolge pipettiert:

Bestandteil	Volumen	Konzentration
KCO	5 $\mu\text{l}$	gem. Verdünnungsreihe
$^3\text{H}$ -P1075	20 $\mu\text{l}$	$\sim 1 \text{ nmol/L}$
Rezeptormembranen	200 $\mu\text{l}$	80-180 $\mu\text{g/Test}$

Zur Herstellung der Eiweißsuspension wurde eine Tris-Pufferlösung  $\text{pH} = 7.4$  folgender Zusammensetzung benutzt (Konzentrationen in  $\text{mmol/L}$ ): 100 Tris-HCl, 5  $\text{MgCl}_2$ , 1 EGTA, 1 EDTA, 1 DTT (Dithiothreitol), 10 Creatinphosphat, 2 ATP, 15 U / mL Kreatinkinase. Der Proteingehalt wurde unter Verwendung von Rinderserumalbumin als Standard nach der BIO-RAD-Methode bei 595 nm bestimmt.<sup>71</sup> Bei der Herstellung der Verdünnungsreihe des zu untersuchenden KCO wurde darauf geachtet, dass die maximale DMSO-Konzentration im Test 1 % nicht überschritt. Die Testansätze wurden gemischt und 45 min. bei 32.5 °C inkubiert.

Durch mehrfache Vakuumfiltration über Whatman GF/A Glasfaserfilter wurde gebundener von freiem Radioliganden getrennt. Die Filtrationslösung bestand aus (Konzentrationen in  $\text{mmol/L}$ ): 10 Tris-HCL, 5  $\text{MgCl}_2$ . Nach Ausstanzen der Filter und Zusatz von 1 mL Szintillator (Ultima Gold) wurden die Testansätze 50 min. unter Lichtausschluß geschüttelt und anschließend im Szintillationscounter (Packard 1500) vermessen. Austausch des KCO gegen 5  $\mu\text{L}$  unmarkiertes P1075 (1  $\mu\text{mol/L}$ ) im Testansatz ermöglichte die Bestimmung der unspezifischen Bindung.

<sup>71</sup> Bradford, M., *Anal. Biochem.*, **1976**, 72, 248-254.

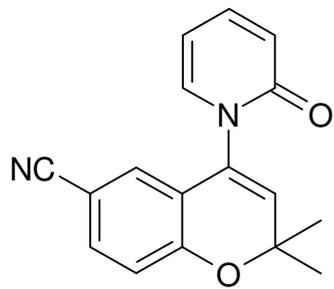
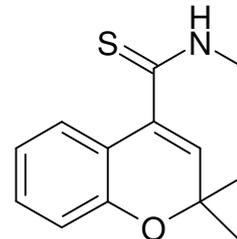
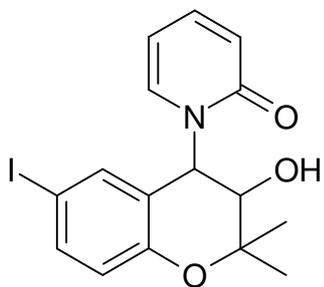
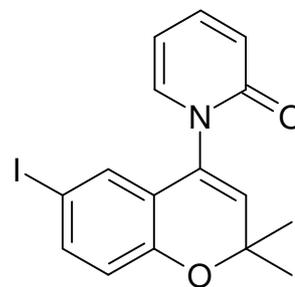
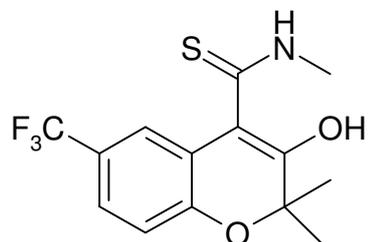
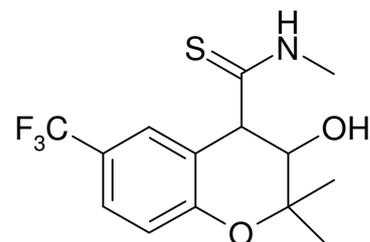
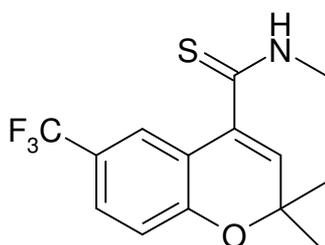
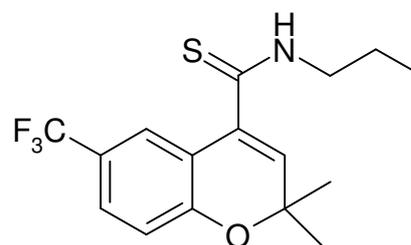
#### **4.1.1.2 Versuche an glatten Muskelzellen der Rattenaorta (RASMC)**

Die kultivierten glatten Muskelzellen (24-well Zellkulturschalen) wurden mit 200 µL HBSS (Hank's balanced salt solution) folgender Zusammensetzung versetzt (Konzentration in mmol / L): 137 NaCl, 20 HEPS, 5.5 Glucose, 5.4 KCl, 4.2 NaHCO<sub>3</sub>, 1.3 CaCl<sub>2</sub>, 1.2 MgSO<sub>4</sub>, 0.4 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.34 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>. Anschließend wurde die Reaktion durch Zusatz des Radioliganden <sup>3</sup>H-P1075 und der entsprechenden Verdünnung der Testsubstanz gestartet, wobei die Mengenverhältnisse den mit Herzzellmembranen durchgeführten Versuchen entsprachen. Nach 45 minütiger Inkubation bei 32.5 °C wurde die Lösung abgesaugt und die Zellen 5 mal mit kalter HBSS-Lösung gewaschen. Zum Ablösen der Zellen wurden 200 µL 0.5 N NaOH zugesetzt und die Zellkulturschalen weitere 60 min. bei 32.5 °C stehen gelassen. Die abgelösten Zellen wurden anschließend in 2 mL Vials überführt, die Zellkulturschalen nochmals mit 100 µL 0.5 N NaOH gewaschen und nach Zusatz von 1 mL Szintilltor (Ultima Gold) im Szintillationscounter (Packard 1500) mit einer Effizienz von 50 % vermessen.

#### **4.1.2 Versuchsauswertung**

Einige der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen wurden an Rezeptormembranen aus Rattenherzen untersucht, einige zusätzlich an glatten Muskelzellen der Rattenaorta.

## 4.1.2.1 Substanzübersicht

**13****22****32****28****39****40****41****57**

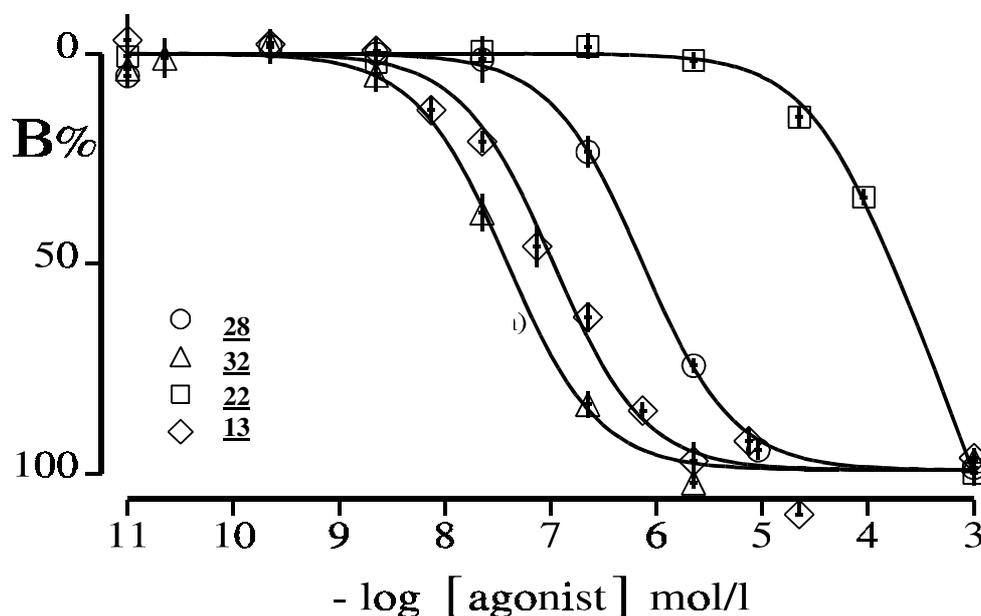
4.1.2.2 Vergleich der Verbindungen 22, 32 und 28 mit Bimakalim 13

Abb. 40: Verdrängung von  $^3\text{H}$ -P1075 (6a) durch steigende Konzentrationen untersuchter KCO an Rattenherzzellmembranen.

Tab. 12: :  $\text{pK}_D$ -Werte ausgewählter Verbindungen.

Verbindung	$\text{pK}_D$
<u>28</u>	6.0
<u>32</u>	7.4
<u>22</u>	3.8
<u>13</u>	6.9

Tab. 12 und Abb. 40 zeigen die Ergebnisse der Bindungsstudien an Rattenherzzellmembranen von „6-I-Bimakalim“ (28) und dessen Vorstufe (32), sowie von „6-Nor-Bimakalim“ (22) im Vergleich zu Bimakalim (13). Wie erwartet hat Verbindung 22 die geringste Wirksamkeit, da hier der erforderliche, elektronenziehende 6-Substituent fehlt. „6-Iod-Bimakalim“ zeigt einen um ca. 1 Größenordnung kleinere Wirkstärke als Bimakalim, während das Carbinol mit einem  $\text{pK}_D$  von 7.4 hier die am stärksten wirksame Verbindung ist. Damit besitzt 32 praktisch die gleiche Potenz wie der von Manley et al. vorgestellte Radioligand 14 (s. S. 21). Da die Einführung des Radioiods  $^{125}\text{I}$  jedoch auf einer frühen Synthesestufe erfolgen müsste, stellt 32 keine geeignete Alternative dar.

#### 4.1.2.3 Vergleich der Bindungsstudien an Herzmuskelzellen und glatten Muskelzellen der Rattenaorta

Die Bindungseigenschaften der ausgewählten Verbindungen **39**, **40**, **41** und **57** (s. S. 83) wurden sowohl an Herzmuskelzellen wie auch an den Zellen der glatten Muskulatur der Aorta getestet. Wie schon aus älteren Arbeiten bekannt, zeigen die Experimente an den Aortenzellen eine höhere Affinität als an den Herzzellen. Außerdem nimmt die Affinität, wie erwartet, in der Reihenfolge **39** < **40** < **41** zu.

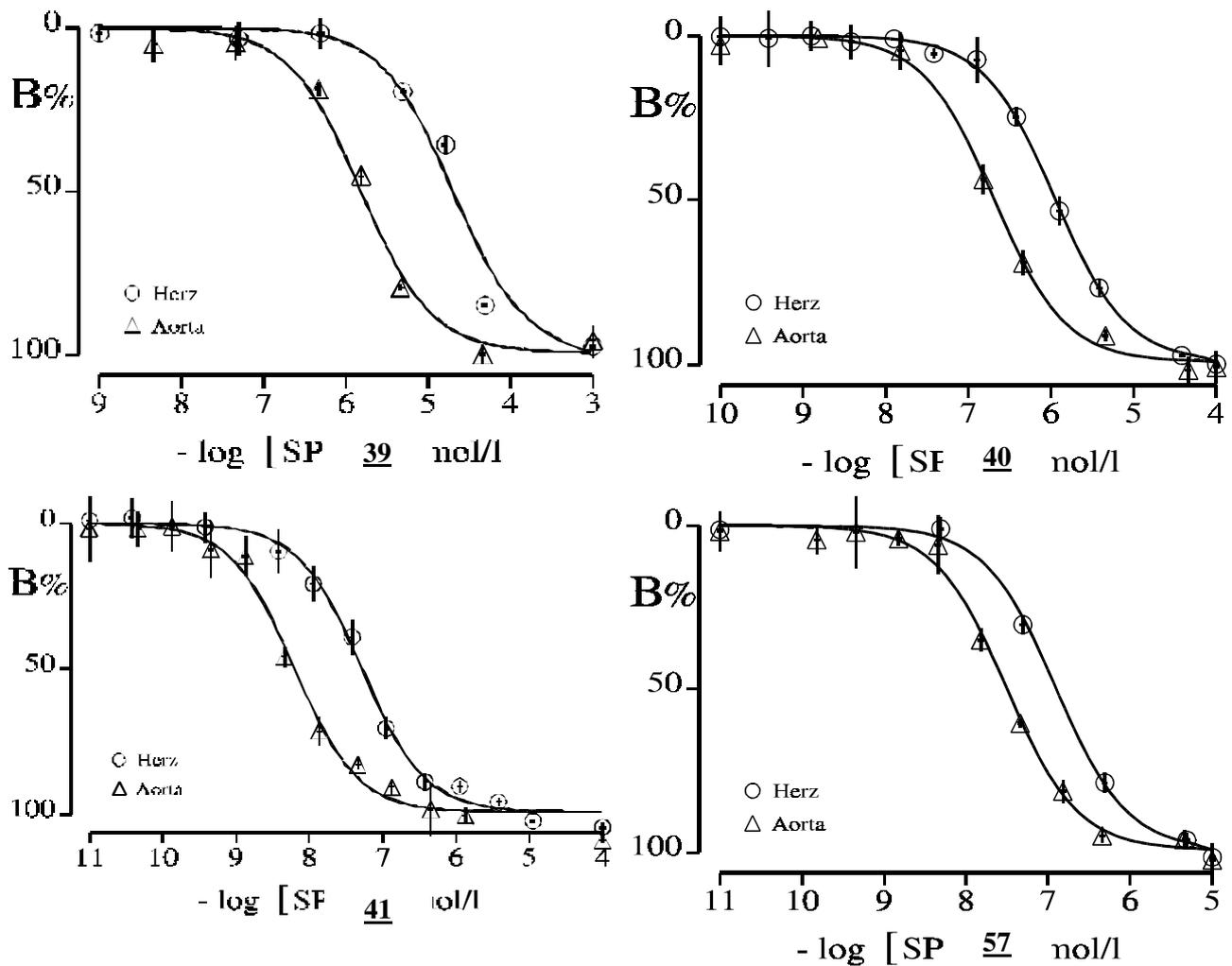


Abb. 41: Kompetitionsbindungskurven der Verbindungen **39** bis **41** und **57**.

**Tab. 13:** pK<sub>D</sub>-Werte ausgewählter Verbindungen der Herz- und Aortenzellen im Vergleich

Verbindung	pK <sub>D</sub> (Herz)	pK <sub>D</sub> (Aorta)
<u>39</u>	~ 4.7	~ 5.8
<u>40</u>	~ 5.9	~ 6.8
<u>41</u>	~ 7.1	~ 8.1
<u>57</u>	~ 6.8	~ 7.4

Allerdings bestätigte Verbindung 57 nicht die erhoffte Verbesserung durch Verlängerung des N-Substituenten im Vergleich zu 40 (Abb. 41, Tab. 13).

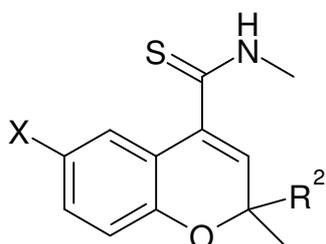
Ganz im Gegensatz zu den Carbonamiden aus der 6-Nitrobenzopyran-Reihe (s. S. 20), bei denen die Wirkstärke des Propylamids größer ist als die des Methylamids, kommt es in der Carbothioamid-Reihe bei der gleichen Operation zu einem deutlichen Abfall der Potenz um ca. 0.7 log-Einheiten.

Damit dürfte es keinen Sinn machen, die Idee der Einführung längerer, ungesättigter N-Alkylsubstituenten in der Carbothioamid-Reihe zur Herstellung potenter Radioliganden für KCO's weiter zu verfolgen.

## 5 Ausblick

Aus den in der vorliegenden Arbeit erzielten Ergebnissen und den praktischen Erfahrungen im Umgang mit den bearbeiteten Substanzen lässt sich Folgendes ableiten:

1. Potente Radioliganden sind in der Benzopyranreihe nur bei den entsprechenden 4-Carbothioamiden zu erwarten.
2. Für die radioaktive Markierung kommt nur die Tritiierung im letzten oder einem möglichst späten Syntheseschritt in Frage.
3. Die für eine katalytische Tritiierung (oder Hydrierung) erforderlichen Vorstufen müssen das ungesättigte Strukturelement im Substituenten  $R^2$  enthalten, der mindestens aus zwei maximal aus drei C-Atomen besteht.
4. Der elektronegative Substituent X muß bei der Tritiierung (Hydrierung) erhalten bleiben.



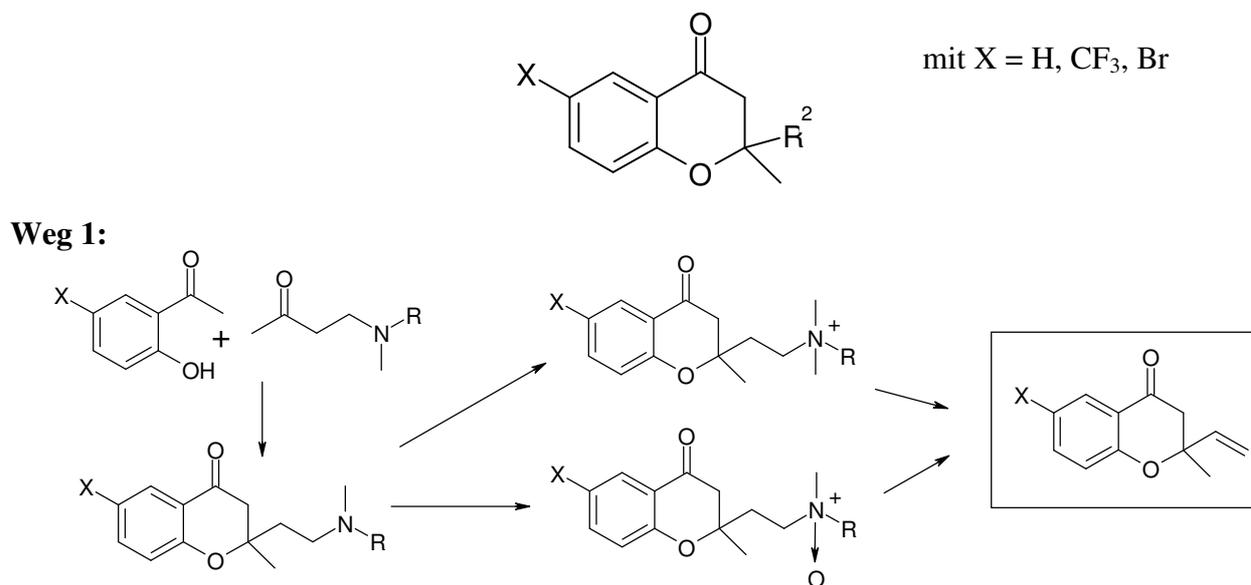
	$R^2$
I	$\begin{array}{c} \text{---C=CH}_2 \\ \text{H} \end{array}$
II	$\begin{array}{c} \text{---C=C---CH}_3 \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$
III	$\text{---}\equiv\text{CH}$
IV	$\begin{array}{c} \text{---C---}\equiv\text{CH} \\ \text{H}_2 \end{array}$

5. Die Zielstrukturen I-IV sind nicht oder nicht in praktikablen Ausbeuten durch den direkten Einbau ungesättigter Strukturelemente bei der Cyclisierung zum 2H-1-Benzopyran-Grundgerüst zugänglich.

Damit kommen aber nur noch solche Synthesestrategien in Betracht, bei denen die gewünschte Alkenyl- oder Alkynylgruppe am „fertigen“ Benzopyran quasi „nachträglich“ eingebaut wird. Dazu bietet sich die Cyclisierung entsprechender 2-Hydroxyacetophenone mit solchen Methylketonen an, die zusätzlich ein Strukturelement enthalten, das den Ringschluß

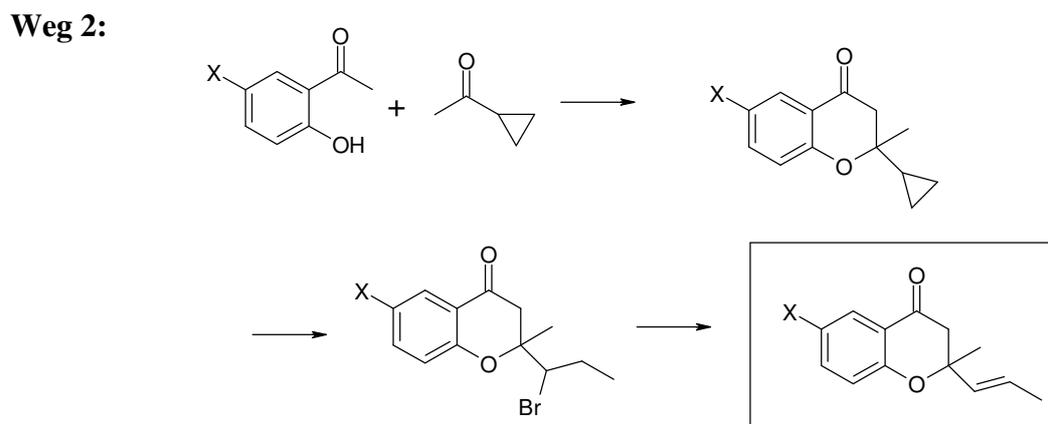
zum 4-Chromanon nicht behindert, sich aber anschließend auf einer dafür geeigneten Zwischenstufe in die gewünschte Alkenyl- bzw. Alkynylgruppe umwandeln lässt.

Als Beispiele sollen nachfolgend nur drei denkbare Wege zur Darstellung ungesättigter Chromanone vorgestellt werden, für deren Realisierung bei allen hierbei zu erwartenden Unwägbarkeiten im Rahmen dieser Arbeit jedoch keine Zeit mehr zur Verfügung stand.



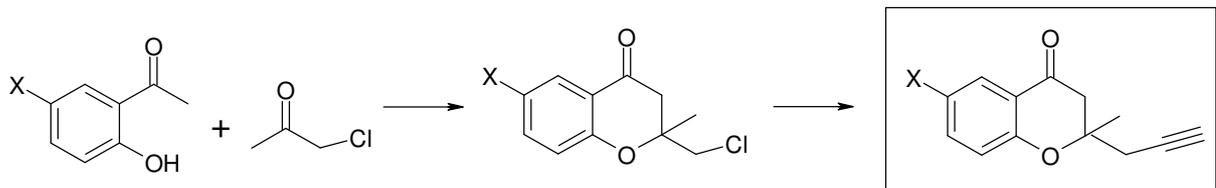
**Schema 32:** Zugang zum 2-Methyl-2-vinyl-4-chromanon.

Die Cyclisierung des Acetophenons mit der Aceton-Mannichbase könnte zum tertiären Amin führen, das nach der Methylierung über eine Hofmann-Eliminierung oder nach Epoxidierung über eine Cope-Eliminierung zur Vinylverbindung abgebaut werden könnte.



**Schema 33:** Zugang zum 2-Methyl-2-(1-propenyl)-4-chromanon

Dieser Weg nutzt die Möglichkeit zur elektrophilen Öffnung des Cyclopropanringes mit HBr und nachfolgender Eliminierung zum Propenylderivat.

**Weg 3:****Schema 34:** Zugang zum 2-Methyl-2-propargyl-4-chromanon

Ein weiterer Weg könnte ausgehend von Chloraceton zum Chlormethylchromanon führen, das nach einer Wurtz-Reaktion mit Natriumacetylid den Propargyl-Substituenten liefert.

Die in den Schemata 32-34 formulierten Umwandlungen müssen nicht am Chromanon direkt, sondern könnten auch an geeigneten Zwischenstufen erfolgen, die auf dem Weg vom 4-Chromanon über 7 Stufen zu den entsprechenden Carbothioamiden ohnehin erforderlich sind. Essentiell für das angestrebte Ziel bleibt jedoch die Forderung, dass die Hydrierung und damit auch eine mögliche Tritiummarkierung der Alkenyl- oder Alkynyl-Substituenten erst nach dem Aufbau der Carbothioamid-Strukturen, also auf der letzten Synthesestufe, erfolgen sollte.

## 6 Zusammenfassung

Kaliumkanalöffner (KCO) stellen eine heterogene Wirkstoffklasse dar, die durch Öffnung ATP-sensitiver Kaliumkanäle ( $K_{ATP}$ -Kanäle) eine Hyperpolarisation der Zellmembran bewirken. Die nahezu ubiquitär vorkommenden  $K_{ATP}$ -Kanäle verknüpfen die elektrische Aktivität der Zelle mit ihrem metabolischen Status und werden physiologisch vor allem durch die Nukleosidphosphate ATP und ADP moduliert. Der funktionsfähige  $K_{ATP}$ -Kanal besteht aus zwei Untereinheiten, dem porenbildenden Protein Kir und einem Sulfonylharnstoffrezeptor (SUR), die sich zu einem Octamer der Zusammensetzung (Kir + SUR)<sub>4</sub> assoziieren. Dabei trägt der Sulfonylharnstoffrezeptor die Bindungsstellen sowohl für Hemmstoffe als auch für Öffner des  $K_{ATP}$ -Kanals. Je nach Gewebetyp findet man verschiedene Isoformen des SUR.

Für die Entwicklung selektiver, d.h. organspezifischer KCO, sind geeignete Radioliganden erforderlich, mit denen Kompetitionsbindungsstudien an verschiedenen Zellen oder Rezeptoren durchgeführt werden können.

Innerhalb der KCO besitzen Benzopyranderivate die größte Bedeutung, da in dieser Stoffklasse die meisten Verbindungen synthetisiert wurden. Verlässliche Struktur-Wirkungsanalysen (QSAR) sind allerdings nur dann möglich, wenn sichergestellt ist, dass Resultate der biologischen (pharmakologischen) Experimente untereinander vergleichbar sind. Dies ist jedoch nur dann möglich, wenn der Radioligand und die zu charakterisierenden Wirkstoffe an der gleichen Bindungsstelle im SUR angreifen.

Deshalb ist es unbefriedigend, dass bisher sämtliche Bindungsstudien für Benzopyran-KCO mit dem kommerziell verfügbaren <sup>3</sup>H-P1075 durchgeführt werden, der eine völlig andersartige Struktur aufweist.

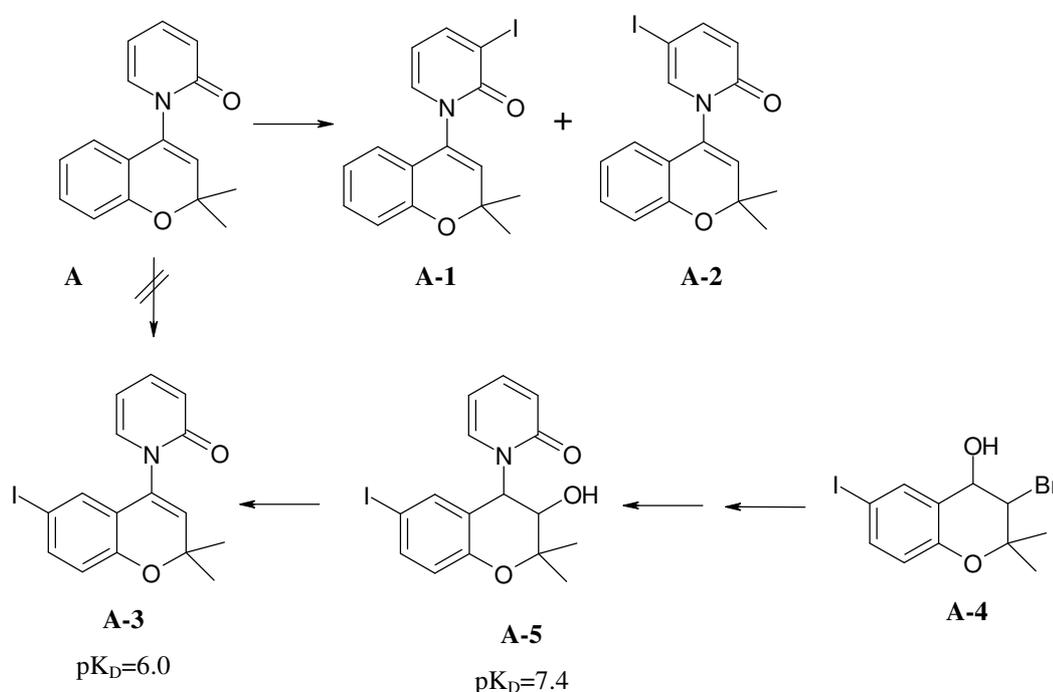


Zwar lässt sich P1075 durch die als KCO wirkenden Benzopyrane vom Rezeptor verdrängen, doch ist es nicht gesichert, ob dies unmittelbar an der gleichen Bindungsstelle stattfindet, oder

ob die Verdrängung komplexerer Natur ist (allosterische Mechanismen). Aus diesem Grund besteht nach wie vor großes Interesse an einem potenten Radioliganden aus der Benzopyranreihe.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch unternommen, geeignete Benzopyrane zu synthetisieren, die sich möglichst im letzten Schritt radioaktiv markieren lassen, ohne dabei ihre angestrebte Wirkstärke zu verlieren.

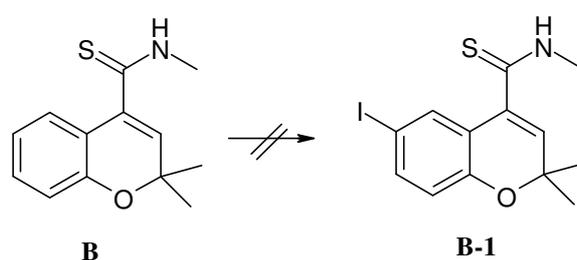
(1) Als Zielstrukturen für die Einführung eines Radioisotops wurde zunächst das „6-Nor-Bimakalim“ ausgewählt, das einer „kalten“ Iodierung unterworfen werden sollten.



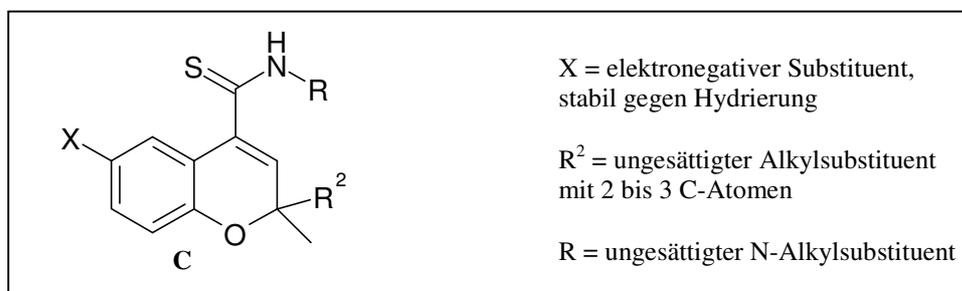
Dabei resultierte allerdings nicht das gewünschte Derivat A-3, sondern die isomeren Iodpyridone A-1 und A-2, die aufgrund des fehlenden 6-Substituenten jedoch keine biologische Aktivität aufweisen können. In weiteren Experimenten wurde ermittelt, ob und auf welcher Synthesestufe eine gezielte Iodierung in 6-Position des Benzopyranringes möglich ist. Dafür musste bis zum Bromhydrin „zurückgegangen“ werden, das in guter Ausbeute zu A-4 iodiert werden konnte. Über vier Stufen konnte daraus A-3 zugänglich gemacht werden. Bei der biologischen Prüfung ergab sich allerdings, dass die Vorstufe A-5 eine deutlich höhere Wirkstärke als A-3 besitzt.

Damit stellen die Iodderivate keine geeigneten Kandidaten für einen Radioliganden dar, weil der radioaktive Iod-Substituent über wenigstens vier Reaktionsschritte mitgeführt werden müsste.

(2) Als weitere Zielstruktur für eine Iodierung wurde ein Benzopyran aus der 4-Carbothioamid-Reihe ins Auge gefasst. Nach den Erfahrungen bei **A** war es jedoch keine Überraschung, dass **B** nicht direkt in das Iodderivat **B-1** überführt werden konnte. Im Gegensatz zu **A** kommt es bei der Iodierung zu einer vollständigen Zersetzung von **B**, ohne dass definierte Produkte identifiziert werden konnten.

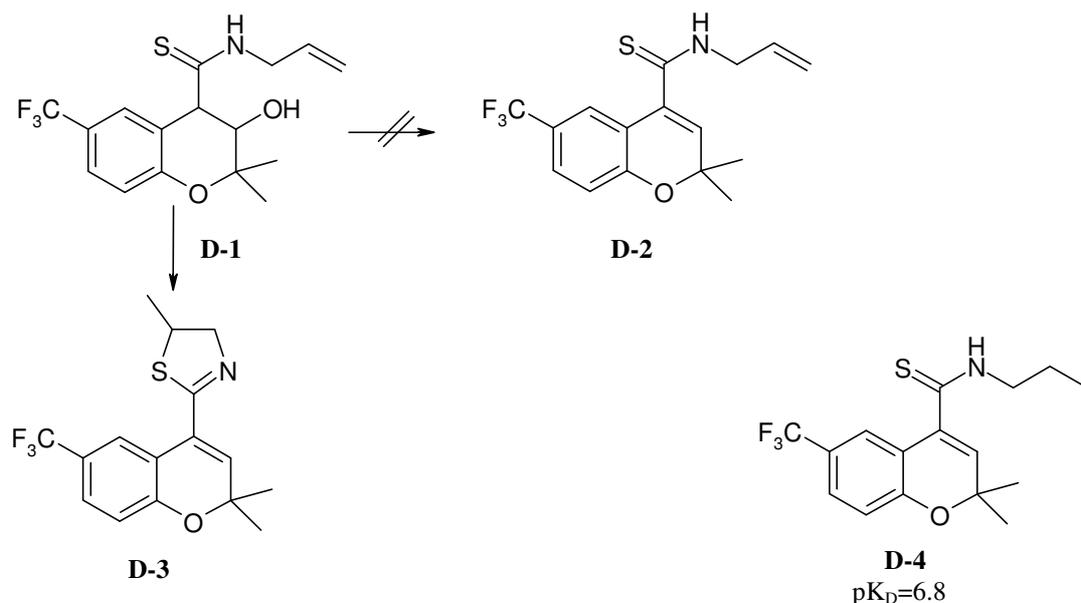


(3) Nachdem die Iodierung als Möglichkeit für eine radioaktive Markierung ausschied, konzentrierten sich die weiteren Versuche auf spezielle Benzopyrancarbothioamide, die als Gruppe der KCO in der Literatur beschrieben sind.



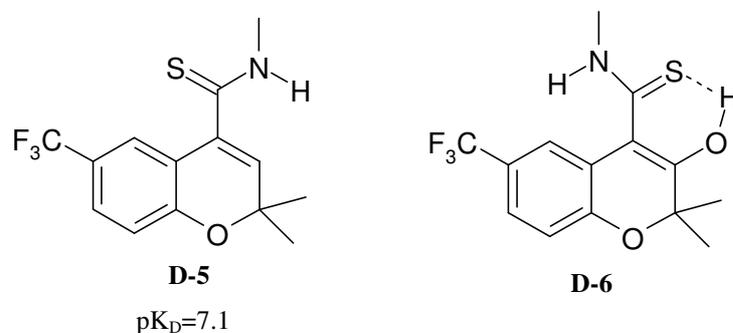
Für den angestrebten Zweck sollten Derivate **C** hergestellt werden, die ungesättigte Alkylsubstituenten in 2-Position oder am Carbothioamid-Stickstoff enthalten. Diese könnten durch katalytische Hydrierung (mit Tritiumanteil) in die Radioliganden überführt werden, ohne dass dabei der elektronegative Substituent X verändert wird. Für diesen Zweck sollten zunächst Vorstufen mit einer 6-Trifluormethylgruppe hergestellt werden, die für eine Umwandlung in die Zielstrukturen **C** prädestiniert erschienen.

(4)



Das Chromanol **D-1** ließ sich über eine 6-stufige Synthese nach einer verbesserten Literaturmethode in schlechter Ausbeute darstellen, lieferte jedoch bei der Dehydratisierung nicht das gewünschte Chromen **D-2**, sondern das Thiazolin **D-3**. Das parallel hergestellte N-Propyl-carbothioamid **D-4** zeigte im Bindungsversuch einen geringeren  $pK_D$ -Wert im Vergleich zum N-Methyl-Analogon **D-5**, so dass von weiteren Versuchen zur Darstellung von **D-2** abgesehen wurde.

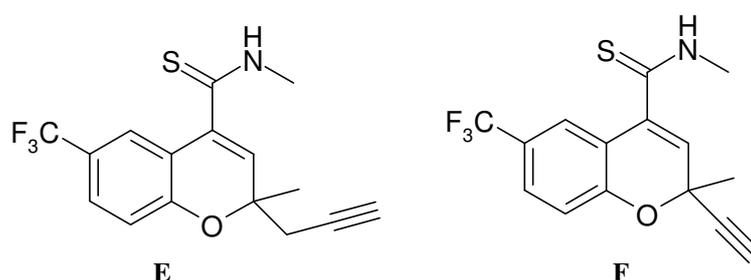
(5) Von **D-5** wurden Einkristalle gezüchtet, die für eine Röntgenstrukturanalyse geeignet waren. Dabei ergaben sich keine wirklich überraschenden Besonderheiten bis auf die Tatsache, dass im Kristallverbund durch die extrem lange C-S-Bindung ( $1.67 \text{ \AA}$ ) eine starke Wasserstoffbrücke zum NH des Nachbarmoleküls ermöglicht wird. Hierdurch kommt es zu einer Verdrehung der in sich planaren Carbothioamidgruppe gegenüber der „Ebene“ des Benzopyrans um  $48.0^\circ$ .



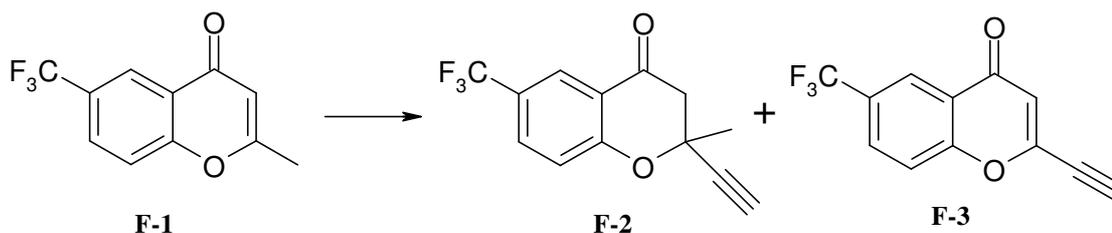
Auf der anderen Seite konnte am Beispiel der Vorstufe **D-6** durch  $^1H$ -NMR-Spektroskopie gezeigt werden, dass die N-Methylcarbothioamid-Ebene auch eine mehr oder weniger planare

Anordnung mit dem Chromen einnehmen kann ( $\sim 0^\circ$ ), da es nur in diesem Fall zu der beobachteten starken intramolekularen H-Brücke mit der 3-OH-Gruppe kommt. Auf der Grundlage dieser Befunde wird die Bedeutung des Carbothioamid-Schwefels im Hinblick auf die Ausbildung starker Wechselwirkungen am Rezeptor eingehend diskutiert.

(6) Zahlreiche Versuche zur Darstellung der Zielstrukturen **E** und **F** blieben letztlich ohne positives Ergebnis. Zwar konnten einige Vorstufen isoliert und charakterisiert werden, doch waren die Ausbeuten nicht ausreichend, um den geplanten Syntheseweg bis zum Ende zu verfolgen.

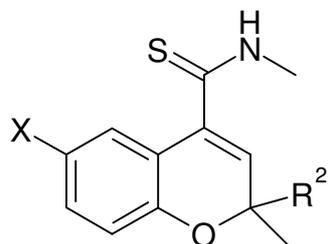


(7) Die besten Ergebnisse im Hinblick auf eine geeignete Vorstufe für die Zielverbindung **F** lieferte die Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Ethynylmagnesiumbromid an das Chromon **F-1**.



Dabei entstand in geringer Ausbeute ein praktisch äquimolares Gemisch aus **F-2** und **F-3**. Es war jedoch nicht möglich, das gewünschte Chromanon **F-2** abzutrennen und so genügend Substanz für den weiteren Syntheseverlauf zu gewinnen.

(8) Auf der Basis der erzielten Ergebnisse und den praktischen Erfahrungen im Umgang mit den bearbeiteten Substanzen werden alternative Konzepte zur Darstellung der Zielstrukturen I-IV vorgestellt.



	R <sup>2</sup>
I	$\begin{array}{c} \text{---C=CH}_2 \\ \text{H} \end{array}$
II	$\begin{array}{c} \text{---C=C---CH}_3 \\ \text{H H} \end{array}$
III	$\text{---}\equiv\text{CH}$
IV	$\begin{array}{c} \text{---C---}\equiv\text{CH} \\ \text{H}_2 \end{array}$

## 7 Experimenteller Teil

### 7.1 Allgemeine Angaben

Folgende Geräte und Hilfsmittel wurden zur Reaktionskontrolle und Charakterisierung der Produkte verwendet:

#### Schmelztemperaturen:

Gallenkamp-Apparatur, unkorrigiert in °C

#### Dünnschichtchromatographie:

DC-Aluminiumfolie, Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck 5554)

Laufhöhe: 7 cm; 14 cm; Fließmittel in Klammern

Detektion: UV-Löschung bei 254 nm (Camag UV-Betrachter 254/366)

#### Säulenchromatographie:

Sorbens Kieselgel (Korngröße 0.063-0.2 mm)

Fließmittel angegeben

#### IR-Spektren:

Perkin Elmer 1600 Series FT-IR, Angaben in /cm<sup>-1</sup>

Die Schwingungen werden wie folgt beschrieben:

	Transmission (%)
vw (very weak)	90-70
w (weak)	70-50
m (medium)	50-30
s (strong)	30-10
vs (very strong)	<10
sh (sholder)	
br (broard)	

Massenspektren:

Finnigan MAT 3500: Elektronenstoßionisationsverfahren, Ionisierungsenergie: 70eV

Angaben in  $m/z$ , relative Intensität in Klammern (%)

 $^1\text{H-NMR-Spektren:}$ 

Bruker AC 200, Messfrequenz 200 MHz

Angaben der chemischen Verschiebung in ppm ( $\delta$ -Skala) gegen Tetramethylsilan als inneren Standard. Der Austausch acider Protonen wurde mit  $\text{D}_2\text{O}$ -Zugabe durchgeführt.

Zur Bezeichnung der Signalmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet:

s = Singulett; d = Dublett; dd = Dublett von Dubletts; t = Triplett; q = Quartett; m = Multipllett

Elementaranalysen:

Zentrale Einrichtung der Chemie / Pharmazie "Mikroanalyse" der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Apparatur zur Photochemischen Bestrahlung

Hanau Labortauchlampe (Fa. Heraeus) zur Erzeugung eines Quecksilberhochdruckspektrums mit der Strahlenquelle TQ 718; Vorschaltgerät mit Leistung von 500, 600, 700 W (Strahlungsfluß  $\emptyset$  von 200 – 600 nm bei 500 W =  $\emptyset$  163 W);

Hochleistungs-Zwangsumlauf-Apparatur für photochemische Reaktionen (Bestrahlungsgefäß mit Kühlrohr, Quarz-Tauschrohr, Teflon-Pumpenläufer, Magnetührer)

## 7.2 Verzeichnis der Abkürzungen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ber.	Berechnet
$\delta$	chemische Verschiebung in ppm (NMR)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (1,5-5)

---

DC	Dünnschichtchromatographie
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EI	Elektronenstoßionisation
FM	Fleißmittel, Elutionsmittel
ges.	gesättigt
Int.	Intensität bzw. Integration (NMR)
i.Vak.	im Vakuum
J	Betrag der Kopplungskonstanten (NMR)
konz.	konzentriert
KO- <i>t</i> -Bu	Kaliumtertiärbutylat
MEP	molekulares elektrostatisches Potential
NMR	Kernresonanzspektroskopie
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
Salen-	N,N'-Ethylenbis[salicylideniminat(2-)]-Ligand
SC	Säulenchromatographie
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
T	Temperatur
THF	Tetrahydrofuran

### 7.3 Chemikalien

Alle Lösungsmittel wurden in technischer Qualität aus dem zentralen Chemikalienlager der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bezogen und vor Gebrauch über eine 50 cm Vigreux-Kolonnen destilliert bzw. falls erforderlich nach den üblichen Verfahren getrocknet.

1,2-Dichlorbenzol	Acros, 99 %
2-Methyl-3-butyn-2-ol	Fluka, reinst
3,3-Dimethylacrylsäure	Fluka, 95 %
Acetonitril	Merck, p.a.
Allylthiocyanat	Aldrich, 95 %

---

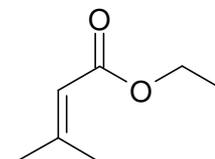
<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure	Fluka, 55 %
DBU	Fluka, reinst
Ethynylmagnesiumbromid	Aldrich, 0.5 M in THF
Kaliumcarbonat, wasserfrei	Baker, p.A.
Kaliumhydroxid	Roth, rein
Kieselgel 60, 0.04-0.063	Merck, für SC
Kupferiodid	Merck
Magnesiumsulfat, getrocknet	Grüssig, reinst
Methylisothiocyanat	Aldrich, 97 %
Methylvinylketon	Aldrich, 99 %
Natriumacetylid-Suspension	Aldrich, 18 % ig in Xylol
N-Bromsuccinimid	Merck, z. S.
Palladium/Aktivkohle 10% Pd	Merck, z.S.
Propinylmagnesiumbromid	Aldrich, 0.5 M in THF
Propiolsäureethylester	Acros, 99 %
Propylisothiocyanat	Aldrich, 97 %
<i>p</i> -Toluolsulfonsäure	Acros, 98 %
Salicylaldehyd	Merck-Suchardt, z.S.
Trifluoressigsäureanhydrid	Merck-Suchardt, z. S.
Trifluormethylphenol	Acros, Fluorochemie (98 %)

#### Hinweis zur Nomenklatur:

In Anlehnung an die in der einschlägigen Literatur übliche Nomenklatur wurden die Substanzen in dieser Arbeit einheitlich entgegen der IUPAC-Nomenklatur mit dem Stamm „-benzopyran“ bezeichnet.

## 7.4 Darstellung und Charakterisierung der Substanzen

### 3,3-Dimethylacrylsäureester (15)



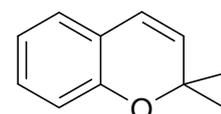
14.9 g (0.125 mol) 3,3-Dimethylacrylsäurechlorid werden unter Rühren zu 50 ml abs. Ethanol getropft und 4 h zum Sieden erhitzt. Nach Abbruch der Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wäscht man mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und reinigt das Rohprodukt nach Entfernen des Ethers durch Destillation im Vakuum.

Ausbeute: 41 % (farbloses Öl)

$n_D^{20}$ : 1.4352

Sdp.: 51-53 °C (21 mbar)

### 2,2-Dimethyl-2H-1-benzopyran (16)

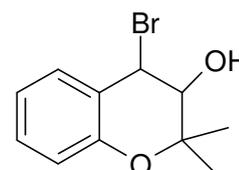


Eine Mischung aus 12.2 g (100 mmol) Salicylaldehyd, 12.8 g (100 mmol) 3,3-Dimethylacrylsäureethylester (15) und 40 g Wasserfreiem Kaliumcarbonat wird in 80 ml DMF über einen Zeitraum von 7-8 h auf dem Wasserbad erhitzt. Anschließend wird filtriert und überschüssiges DMF am Rotationsverdampfer entfernt und der so erhaltene Extrakt wird mit Wasser verdünnt, neutralisiert und mehrfach mit Diethylether extrahiert, die organische Phase mit 10 % iger HCl und 5 % iger NaOH geschüttelt, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 30 % (farbloses Öl)  
R<sub>f</sub>-Wert: 0.63 (Dichlormethan / Petrolether 60/80 2+1)  
Sdp.: 98 °C (15 mbar)

Die Spektren entsprachen denen der Referenzsubstanz (Derix, 1998)

### ***Trans*-3-Brom-3,4-dihydro-4-hydroxy-2,2-dimethyl-2*H*-1-benzopyran (17)**

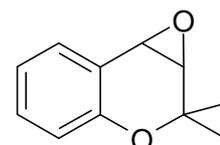


Zu einer Lösung von 8 g (0.05 mol) des Chromens 16 in 20 mL DMSO und 0.9 mL (0.05 mol) Wasser werden 9.5 g (53 mmol) NBS gegeben. Nach Abklingen der exothermen Reaktion rührt man 30 min. bei Raumtemperatur. Anschließend wird der Ansatz mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Zur Entfernung des DMSO wäscht man die organische Phase mehrfach mit kleinen Portionen Wasser, trocknet und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das anfallende Rohprodukt wird durch Umkristallisation aus Diethylether/Petrolether 60 / 80 gereinigt.

Ausbeute: 80 % (weiße Kristalle)  
R<sub>f</sub>-Wert: 0.61 (Ethylacetat / Petrolether 60/80 1+1)  
Smp.: 101 °C (Ether / PE)

Die Spektren entsprachen denen der Referenzsubstanz (Derix, 1998)

### **3,4-Epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2*H*-1-benzopyran (18)**



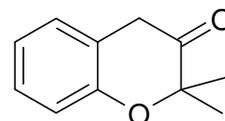
5.1 g (20 mmol) des Bromhydrins 17 werden in 250 mL abs. Diethylether gelöst und mit 7 g (0,1 mol) Kaliumhydroxid-Pellets versetzt. Diese Mischung wird 4 Tage bei Raumtemperatur

gerührt, anschließend filtriert und zur Trockene gebracht. Das rohe Epoxid bedarf zur weiteren Umsetzung keiner Aufreinigung.

Ausbeute: 97 % (farbloses Öl, kristallisiert im Eisfach)  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0.65 (Petrolether 60/80 / Chloroform 1+1, Al<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub> neutral)  
 Smp.: < 20 °C

Die Spektren entsprachen denen der Referenzsubstanz (Derix, 1998)

### 3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3-on (19)



1.4 g (8 mmol) Epoxid **18** werden mit 3.8 g (20 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 100 mL abs. Toluol 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird filtriert und das Filtrat mit 1 % iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet, im Vakuum eingengt und der erhaltene Rückstand mit Petrolether 60 / 80 versetzt. Hierbei kristallisiert das dimere Nebenprodukt aus. Nach Filtration extrahiert man 5 bis 6 mal mit 5 % iger Natronlauge, versetzt die Wasserphase mit 5 % iger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bis pH = 1 und extrahiert mit Diethylether. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels reinigt man das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Toloul).

Ausbeute: 55 % (gelbliches Öl, im Eisfach gelbliche Kristalle)  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0.66 (Ethylacetat / Cyclohexan 2+8)  
 Smp.: 35 °C

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  = 2970 (w), 2933 (w), 2873 (w), 1719 (s),  
 1588 (w), 1489 (m), 1458 (m), 1378 (m), 1171 (m), 1143 (m), 1125 (m)

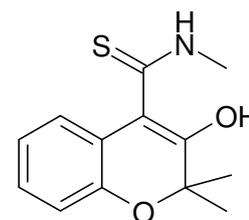
Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 179 (53) [M<sup>+</sup>], 148 (44), 133 (100), 105 (51),  
 90 (24), 89 (36), 63 (16), 51 (19), 41 (41)

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3\text{):$

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
1.34	s	6H	2,2-CH <sub>3</sub>	
3.53	s	2H	-CH <sub>2</sub> -	
6.90	d	1H	8-H	
6.94	„t“	1H	6-H	
6.98-7.01	„dd“	1H	5-H	
7.11-7.16	dd	1H	7-H	

Elementaranalyse: Ber.: C 74.98 % H 6.86 %  
 C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (176.22) Gef.: C 74.97 % H 6.73 %

### 3-Hydroxy-2,2-dimethyl-2*H*-1-benzopyran-4-N-methylcarbothioamid (**20**)



0.25 g (2.2 mmol) des Ketons **19** werden in 17 mL THF gelöst und mit 0.16 g (1.4 mmol) Kaliumtertiärbutoxyat bei 0°C versetzt. Nach 45 min Rühren bei Raumtemperatur werden 0.16 g (2.2 mmol) Methylisothiocyanat in THF hinzugegeben und weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Man stoppt die Reaktion durch Zugabe von 50 mL 2 M HCl, extrahiert mit Dichlormethan und engt die organische Phase nach Trocknen über Magnesiumsulfat zur Trockene ein.

Ausbeute: < 10 % (gelbliche Kristalle)  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0.49 (Ethylacetat / Cyclohexan 2+8)  
 Smp.: 123 °C (Ether / PE)

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3363$  (s), 3056 (w), 2971 (m), 2926 (m), 1608 (m), 1591 (m), 1570 (s), 1539 (vs), 1489 (s), 1464 (m), 1450 (m)

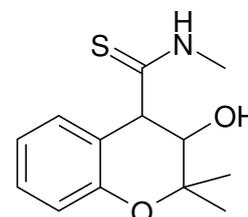
Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 249 (59) [ $M^{+*}$ ], 218 (32), 185 (22), 176 (42), 161 (100), 132 (11), 102 (11), 74 (55), 56 (21), 43 (51)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
3.44	s	6H	2,2- $\text{CH}_3$	
3.24	d	3H	N- $\text{CH}_3$	$J = 4.8$
6.93-7.2	m	4H	arom. H	
7.70	s	1H	NH	austauschbar
13.52	s	1H	OH	austauschbar

Elementaranalyse:	Ber.:	C 62.62 %	H 6.07 %	N 5.62 %
$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ (249.33)	Gef.:	C 62.54 %	H 6.26 %	N 5.32 %

### **3,4-Dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-N-methylcarbothioamid (21)**



0,1 g (0.4 mmol) der Verbindung **20** werden in Methanol gelöst, portionsweise mit 23 mg (0.4 mmol) Natriumborhydrid versetzt und 2 Stunden bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wird der Ansatz auf Wasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen und Einengen der organischen Phase wird mit Petrolether 60 / 80 versetzt und im Eisfach kristallisiert.

Ausbeute: 80 % (gelbliche Kristalle)  
 $R_f$ -Wert: 0.11 (Ethylacetat / Cyclohexan 2+8)  
 Smp.:  $140^\circ\text{C}$  (PE)

IR-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3307 (m), 2978 (w), 2934 (w), 1547 (w), 1487 (w), 1451 (w), 1385 (w)

Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 251 (21) [ $M^{+*}$ ], 233 (32), 218 (40), 190 (24), 177 (15), 161 (52), 145 (64), 121 (17), 107 (40), 91 (34), 74 (76), 59 (26), 43 (100)

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3\text{):$

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
1.18	s	3H	2-CH <sub>3</sub>	
1.51	s	3H	2-CH <sub>3</sub>	
3.19	d	3H	N-CH <sub>3</sub>	
3.70	d	1H	3-H	
4.03	s	1H	OH	austauschbar
4.20	d	1H	4-H	
6.96	m	4H	arom. H	

Elementaranalyse:	Ber.:	C 62.12 %	H 6.82 %	N 5.57 %
C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> S (251.35)	Gef.:	C 62.07 %	H 6.68 %	N 5.43 %

#### **4-(1,2-Dihydro-3-iod-2-oxo-1-pyridyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran (26)**

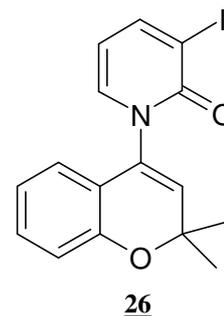
#### **4-(1,2-Dihydro-5-iod-2-oxo-1-pyridyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran (27)**

0,25 g (1 mmol) der Verbindung (24)<sup>72</sup> und 0,34 g (1.5 mmol) N-Iodsuccinimid werden in 10 mL Acetonitril 12 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum werden 100 mL Diethylether zugegeben und mit 2 % iger Natriumhydrogensulfidlösung und Wasser gewaschen. Die Isolierung der beiden Substanzen erfolgte säulenchromatographisch (Kieselgel, Diisopropylether / Methanol 100+2) mit anschließendem Umkristallisieren aus Dichlormethan / Petropether 60 / 80.

<sup>72</sup> Bergmann, R., Gericke, R., *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 492-504.

**4-(1,2-Dihydro-3-iod-2-oxo-1-pyridyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran (26)**

Ausbeute: 4 %  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0.49  
 Smp.: 149 °C



IR-Spektrum (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3073$  (m), 3061(m), 2963 (m), 1664 (vs), 1654 (vs), 1597 (vs), 1484 (s), 1450 (m)

Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 379 (31) [ $\text{M}^{+\bullet}$ ], 364 (96), 320 (2), 271 (9), 236 (29), 208 (35), 180 (9), 159 (100), 115 (39), 77 (21), 51 (39)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
1.55	s	3H	2-CH <sub>3</sub>	
1.56	s	3H	2-CH <sub>3</sub>	
5.72	s	1H	3-H	
6.01	t	1H	5'-H	<sup>3</sup> J <sub>4'5'</sub> = 6.9
6.62	dd	1H	5-H	<sup>3</sup> J <sub>5/6</sub> = 8.0, <sup>4</sup> J <sub>5/7</sub> = 1.6
6.79-6.88	m	2H	6-H, 8-H	
7.13-7.25	m	2H	6'-H, 7-H	
8.06-8.11	dd	1H	4'-H	<sup>3</sup> J <sub>4'5'</sub> = 6.9

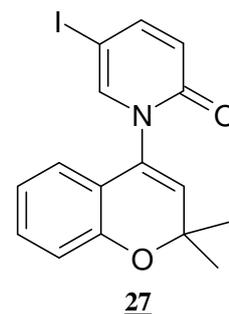
C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>INO<sub>2</sub> (379.20)

**4-(1,2-Dihydro-5-iod-2-oxo-1-pyridyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran (27)**

Ausbeute: 5 %

R<sub>f</sub>-Wert: 0.35 (Ethylacetat / n-Hexan 1+1)

Smp.: 208 °C



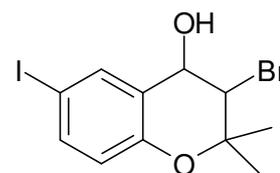
IR-Spektrum (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3066$  (w), 3036 (m), 2967 (w), 1668 (s), 1580 (s), 1516 (m), 1488 (m), 1150 (m)

Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 379 (32) [ $\text{M}^{+\bullet}$ ], 364 (99), 320 (2), 289 (1), 252 (85), 208 (19), 180 (9), 159 (100), 115 (37), 79 (36), 51 (76)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
1.53	s	3H	2-CH <sub>3</sub>	
1.57	s	3H	2-CH <sub>3</sub>	
5.70	s	1H	3-H	
6.46	d	1H	3'-H	<sup>3</sup> J <sub>3'4'}</sub> = 9.6
6.68	dd	1H	5-H	
6.80-6.90	m	2H	6-H, 8-H	
7.15-7.22	m	1H	7-H	
7.41	d	1H	6'-H	<sup>4</sup> J <sub>4'6'</sub> = 2.6
7.51	dd	1H	4'-H	<sup>3</sup> J <sub>3'4'}</sub> = 9.6, <sup>4</sup> J <sub>4'6'</sub> = 2.6

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>INO<sub>2</sub> (379.19)

**3-Brom-3,4-dihydro-6-iod-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-ol (30)**

1 g (4 mmol) Bromhydrin (**17**) in abs. Chloroform werden mit 2.6 g (10 mmol) Iod und 4.3 g (20 mmol) rotem Quecksilberoxid 8 h unter Rückfluss gekocht. Anschließend wird filtriert, der Rückstand mit Chloroform und die vereinigten organischen Phasen mit 5 % iger Natriumdisulfit-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen wird aus Methylenchlorid / Petrolether 60 / 80 umkristallisiert.

Ausbeute: 55 %

R<sub>f</sub>-Wert: 0.68 (Toluol / Aceton 8+2)

Smp.: 57 °C

IR-Spektrum (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 2977$  (w, br), 2933 (m), 1570 (w), 1472 (s), 1401 (w), 1385 (m), 1370 (m), 1284 (m), 1263 (s)

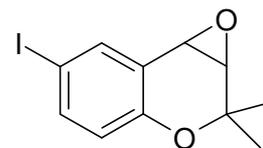
Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 382 (13), 384 (13) [M<sup>+</sup>] Bromisotope, 249 (55), 248 (100), 247 (30), 158 (5), 134 (9), 122 (11), 65 (10), 59 (28)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
1.36	s	3H	2-CH <sub>3</sub>	
1.56	s	3H	2-CH <sub>3</sub>	
2.52	d	1H	OH	<sup>3</sup> J <sub>4/OH</sub> = 4.3, austauschbar
4.07	d	1H	3-H	<sup>3</sup> J <sub>3/4</sub> = 9.5
4.90	dd	1H	4-H	<sup>3</sup> J <sub>3/4</sub> = 9.3, <sup>3</sup> J <sub>4/OH</sub> = 4.3
6.52	d	1H	8-H	<sup>3</sup> J <sub>7/8</sub> = 8.6, austauschbar
7.45	dd	1H	7-H	<sup>3</sup> J <sub>7/8</sub> = 8.6, <sup>4</sup> J <sub>5/7</sub> = 2.1
7.76	dd	1H	5-H	<sup>4</sup> J <sub>5/7</sub> = 2.1

Elementaranalyse: Ber.: C 34.49 % H 3.16 %

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BrIO<sub>2</sub> (383.03) Gef.: C 34.42 % H 3.28 %

**3,4-Epoxy-3,4-dihydro-6-iod-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran (31)**

0,8 g (2 mmol) des Rohextraktes der Verbindung (**28**) werden in 30 mL abs. Ether gelöst und mit 2-3 g Kaliumhydroxidplättchen 3 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird filtriert und der Rückstand mit Ether gewaschen und das am Rotationsverdampfer eingengt, getrocknet und sofort weiter umgesetzt.

Ausbeute: 94 %

R<sub>f</sub>-Wert: 0.66 (Toluol / Aceton 8+2)

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3013 (w), 2928 (w), 1674 (vw), 1674 (vw), 1600 (vw), 1571 (vw), 1481 (s), 1367 (w), 1268 (m), 1236 (m), 1226 (m), 1212 (m), 1065 (w)

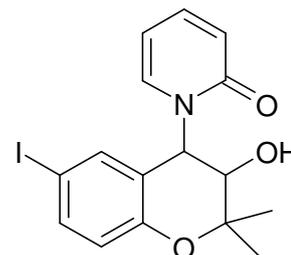
Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 302 (33) [M<sup>+</sup>], 271 (2), 246 (100), 218 (10), 205 (7), 146 (18), 131 (15), 89 (22), 55 (49), 43 (61)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
1.25	s	3H	2-CH <sub>3</sub>	
1.56	s	3H	2-CH <sub>3</sub>	
3.49	d	1H	3-H	<sup>3</sup> J <sub>3/4</sub> = 4.8
3.84	d	1H	4-H	<sup>3</sup> J <sub>3/4</sub> = 4.8
6.58	d	1H	8-H	<sup>3</sup> J <sub>7/8</sub> = 8.6
7.51	dd	1H	7-H	<sup>3</sup> J <sub>7/8</sub> = 8.6, <sup>4</sup> J <sub>5/7</sub> = 2.1
7.36	d	1H	5-H	<sup>4</sup> J <sub>5/7</sub> = 2.1

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>IO<sub>2</sub> (302.11)

**(±)-3,4-Dihydro-4-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-3-hydroxy-6-iod-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran (32)**



0,71 g (2.4 mmol) der Verbindung (**31**) werden in 30 mL abs. Toluol gelöst und mit 0,34 g (3.5 mmol) 2-Hydroxypyridin und 1 g Kaliumcarbonat versetzt und 4 h unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Ethylacetat gelöst mit Wasser gewaschen. Der Filtrationsrückstand wird in Wasser aufgenommen, mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nach Trocknen über Magnesiumsulfat eingengt. Die Reinigung der erhaltenen Verbindung **32** erfolgt durch Umkristallisation aus Dichlormethan / Petrolether 60 / 80.

Ausbeute: 77 %

R<sub>f</sub>-Wert: 0.14 (Toluol / Aceton 8+2)

Smp.: 239 °C

IR-Spektrum (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3330$  (s), 2979 (w), 2932 (w), 1536 (s), 1437 (s), 1398 (39), 1380 (w), 1369 (m), 1277 (m)

Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 397 (2) [M<sup>+</sup>], 379 (36), 364 (100), 320 (3), 285 (29), 237 (6), 146 (2), 115 (5), 78 (22), 43 (35)

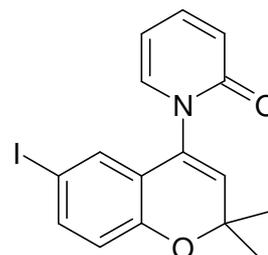
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
1.32	s	3H	2-CH <sub>3</sub>	
1.51	s	3H	2-CH <sub>3</sub>	
3.79-3.86	dd	1H	3-H	<sup>3</sup> J <sub>3/OH</sub> = 4.3, austauschbar
4.12	d	1H	OH	<sup>3</sup> J <sub>3/OH</sub> = 4.3, austauschbar
6.25-6.30	m	2H	5'-H, 4-H	
6.67-6.71	2xs	2H	3'-H, 8-H	
6.96	dd	1H	7-H	<sup>3</sup> J <sub>7/8</sub> = 8.6, <sup>4</sup> J <sub>5/7</sub> = 2.1

7.07	„s“	1H	5-H
7.38-7.53	m	2H	6'-H, 4'-H

Elementaranalyse:	Ber.:	C 48.38 %	H 4.06 %	N 3.53 %
C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> INO <sub>3</sub> (397.21)	Gef.:	C 48.19 %	H 3.99 %	N 3.39 %

#### 4-(1,2-Dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-6-iod-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran (**28**)



0,8 g (2 mmol) des Chromanols (**30**) werden mit 2 g NaOH auf Träger (0.8-1.6 mm, ~14-25 mesh ASTM; Cat. No. 1567, E.Merck) in 50 mL Dioxan 5 h lang zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand in Wasser gelöst. Die wässrige Lösung mit verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> auf pH 7-8 gebracht und mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen und Entfernen des Ethers wird aus Dichlormethan / Petrolether 60 / 80 umkristallisiert.

Ausbeute: 73 %

R<sub>f</sub>-Wert: 0.27 (Toluol / Aceton 8+2)

Smp.: 128 °C

IR-Spektrum (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3122 (w), 3081 (m), 3021 (m), 2972 (m), 1666 (vs), 1591 (vs), 1530 (vs), 1475 (vs), 1407 (m), 1382 (m), 1268 (vs), 1255 (s)

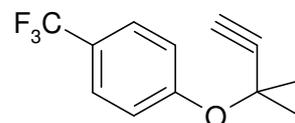
Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 379 (30) [M<sup>+</sup>•], 364 (100), 320 (2), 285 (26), 237 (10), 208 (3), 157 (4), 128 (9), 115 (7), 78 (21), 43 (4)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
1.52	s	3H	2-CH <sub>3</sub>	
1.57	s	3H	2-CH <sub>3</sub>	
5.71	s	1H	3-H	
6.21-6.71	“t”	1H	5'-H	
6.60-6.67	2xdd	2H	3'-H, 8-H	
6.9	d	1H	8-H	<sup>4</sup> J <sub>5/7</sub> = 2.1
7.14	dd	1H	6'-H	<sup>3</sup> J <sub>5/6'</sub> = 6.9
7.39-7.47	m	2H	7-H, 4'-H	

Elementaranalyse:	Ber.:	C 50.68 %	H 3.72 %	N 3.69
C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> INO <sub>2</sub> (379.19)	Gef.:	C 50.71 %	H 3.64 %	N 3.83 %

### (3-Methyl-1-butin-3-yl)-(4-trifluormethylphenyl)-ether (**35**)



Zu 4.88 g (58.0 mmol) 2-Methyl-3-butyn-2-ol in 30 mL H<sub>2</sub>O-freiem Acetonitril werden unter Eiskühlung (Eis-Salz-Mischung, -5°C) 11.2 mL (74.9 mmol) DBU gegeben; anschließend tropft man langsam 8.2 mL (58.0 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid hinzu (Temp. < 2°C) (entspr. Lsg. **A**)

In einem zweiten Ansatz werden zu 8.2 g 4-Trifluormethylphenol (50 mmol) in H<sub>2</sub>O-freiem Acetonitril (24 mL) unter Eiskühlung (s.o.) 9.7 mL (75 mmol) DBU und 7.5 mg Kupfer(I)-chlorid gegeben (entspr. Lsg. **B**).

**A** (0°C) wird zu **B** getropft (0°C) und diese Mischung diese weitere 5 h bei 0°C gerührt. Nach Einengen im Vakuum wird der Ansatz in einem Wasser / Toluol-Gemisch aufgenommen, die Toluol-Phase wird mit 1 % HCl, 1 % NaOH und ges. NaCl geschüttelt, mit Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Destillation des Propargylethers.

Ausbeute: 63 % (farbloses Öl)  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0.37 (Petrolether 60/80 / Dichlormethan 8+2)  
 Sdp.: 35 °C (0.2 mbar)

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3303$  (s), 3019 (m), 2992 (w), 1613 (s), 1514 (s), 1462 (vw), 1384 (w)

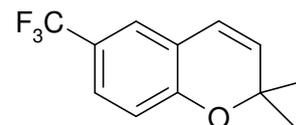
Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 228 (16) [M<sup>+</sup>•], 213 (68), 161 (100), 144 (42), 111 (52), 83 (46), 66 (77), 48 (69)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
1.69	s	6H	2,2-CH <sub>3</sub>	
2.62	s	1H	Acetylen-H	
7.29	d	2H	2-H, 3-H	J = 8.6
7.54	d	2H	5-H, 6-H	J = 8.6

Elementaranalyse: Ber.: C 63.16 % H 4.86 %  
 C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O (228.22) Gef.: C 62.43 % H 4.83 %

### 2,2-Dimethyl-6-trifluormethyl-2H-1-benzopyran (**36**)



Der Propargylether **35** wird in *o*-Dichlorbenzol (2 mL/g) unter Rückfluss 3 h lang erhitzt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, und das entstandene Produkt im Ölpumpenvakuum destilliert.

Ausbeute: 85 % (farbloses Öl)  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0.41 (Petrolether 60/80 / Dichlormethan 8+2)  
 Sdp.: 50 °C (0.25 mbar)

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 2979$  (s), 1643 (m), 1617 (s), 1584 (m), 1596 (vs), 1465 (m), 1439 (s), 1384 (w)

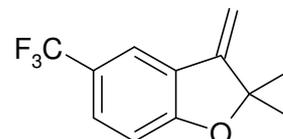
Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 228 (30) [ $M^{+\bullet}$ ], 213 (100), 164 (18), 146 (46), 115 (40), 97 (22), 75 (28), 51 (30)

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3\text{)}$ :

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
1.44	s	6H	2,2-CH <sub>3</sub>	
5.64	d	1H	3-H	$^3J_{3/4} = 10.1$
6.30	d	1H	4-H	$^3J_{3/4} = 10.1$
6.80	d	1H	8-H	$^3J_{7/8} = 8.5$
7.20	d	1H	5-H	$^4J_{5/7} = 2.1$
7.33	dd	1H	7-H	$^4J_{5/7} = 2.1, ^3J_{7/8} = 8.5$

Elementaranalyse: Ber.: C 63.16 % H 4.86 %  
 C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O (228.22) Gef.: C 61.56 % H 4.64 %

### 2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-3-methylen-5-trifluormethyl-benzofuran (36a)



Ausbeute: 20 % (farbloses Öl)  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0.50 (Petrolether 60/80 / Dichlormethan 8+2)  
 Sdp.: 50 °C (0.25 mbar)

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3020 (vs), 2969 (s), 2927 (60), 1691 (s), 1662 (m), 1619 (vs), 1493 (vs), 1463 (s), 1439 (m), 1389 (w)

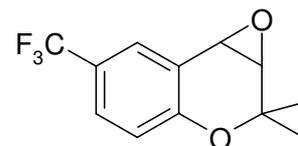
Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 228 (74) [ $M^{+\bullet}$ ], 213 (100), 193 (23), 163 (45), 143 (53), 132 (25), 114 (57), 96 (50), 75 (58), 49 (43)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
1.46	s	6H	2,2-CH <sub>3</sub>	
4.39	d	1H		J = 2.0
4.72	d	1H		
6.97	d	1H	8-H	<sup>3</sup> J <sub>7/8</sub> = 8.6
7.38	"s"	1H	5-H	
7.47	dd	1H	7-H	<sup>4</sup> J <sub>5/7</sub> = 2.6, <sup>3</sup> J <sub>7/8</sub> = 8.6

Elementaranalyse:	Ber.:	C 63.16 %	H 4.86 %
C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> O (228.22)	Gef.:	C 62.10 %	H 4.69 %

### 3,4-Epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-trifluormethyl-2H-1-benzopyran (**37**)



Methode A:

1.5 mL (13 mmol) 30 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> werden tropfenweise unter Eiskühlung zu einer Mischung aus 0,62 g (2.7 mmol) des Chromens **36**, 86 mg (0.14 mmol) Jacobson-Katalysator\* und 46 mg (0.68 mmol) Imidazol in Dichlorethanol gegeben. Es wird 0.5 h bei 0°C gerührt und anschließend mit Dichlormethan verdünnt, zwei mal mit Wasser gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt.

Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt über Kieselgel und Petrolether 60 / 80 / Dichlormethan 1+1.

\*((SS)-(+)-N,N'-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclo-hexandiaminomangan(III)chlorid  
(RR)-(-)- N,N'-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclo-hexandiaminomangan(III)chlorid

Methode B:

Es werden 1 g (4 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure (70 %) in 30 mL dest. Chloroform gelöst, mit Magnesiumsulfat getrocknet und zu einer Lösung von 0.5 g (2.3 mmol) Chromen **36** in Chloroform getropft. Dieser Ansatz wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Diethylether aufgenommen und 4-5 mal mit 1 % iger NaOH geschüttelt, mit Wasser neutral gewaschen, am Rotationsverdampfer eingeengt und der Extrakt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether 60/80 / Dichlormethan 1+1) gereinigt.

Ausbeute: 62 % (Methode A), 62 % (Methode B) (weiße Nadeln)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.33 (Petrolether 60/80 / Dichlormethan 1+1)

Smp.: 95 °C (3S,4S), 58 °C (Enantiomeregemisch) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / PE)

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  = 2983 (w), 2938 (w), 1623 (m), 1592 (w), 1502 (m), 1333 (vs), 1276 (m), 1161 (m), 1161 (s), 1118 (vs), 1073 (m)

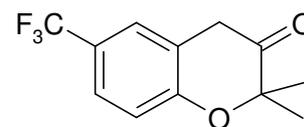
Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 244 (21) [M<sup>+</sup>], 229 (20), 225 (20), 215 (13), 201 (38), 188 (100), 175 (26), 159 (28), 144 (22), 53 (60), 49 (21)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
1.28	s	3H	2-CH <sub>3</sub>	
1.59	s	3H	2-CH <sub>3</sub>	
3.54	d	1H	3-H	<sup>3</sup> J <sub>3/4</sub> = 4.3
3.95	d	1H	4-H	<sup>3</sup> J <sub>3/4</sub> = 4.3
6.89	d	1H	8-H	<sup>3</sup> J <sub>7/8</sub> = 8.6
7.49	dd	1H	7-H	<sup>4</sup> J <sub>5/7</sub> = 2.1, <sup>3</sup> J <sub>7/8</sub> = 8.6
7.61	d	1H	5-H	<sup>4</sup> J <sub>5/7</sub> = 2.1

Elementaranalyse: Ber.: C 59.02 % H 4.54 %

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (244.22) Gef.: C 59.03 % H 4.48 %

**3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-3-oxo-6-trifluormethyl-2H-1-benzopyran (38)**

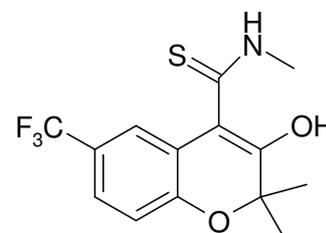
1 mmol Epoxid **37** (250 mg) werden in abs. Toluol mit der 3-fachen Menge (560 mg) *p*-Toluolsulfonsäure unter Rückfluss 1.5 Stunden gekocht. Nach dem Abkühlen wird mehrfach bis zur neutralen Reaktion mit Wasser gewaschen, anschließend mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingengt. Die Umsetzung ist nach DC-Prüfung vollständig. Der so erhaltene Rohextrakt wird direkt weiter eingesetzt.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.47 (Toluol, Detektion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
1.51	s	6H	2,2-CH <sub>3</sub>	
3.72	s	2H	4-H	
7.15	d	1H	8-H	<sup>3</sup> J <sub>7,8</sub> = 8.6
7.45	d	1H	5-H	
7.57	dd	1H	7-H	<sup>3</sup> J <sub>7,8</sub> = 8.6

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (244.2)

**3-Hydroxy-2,2-dimethyl-6-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-4-N-methyl-carbothioamid (39)**

Zum Rohextrakt des Ketons **38** (aus 250 mg Epoxid **37**) in DMF (über LiAl-Hydrid getrocknet und destilliert) wird unter Eiskühlung eine Lösung von Kalium-*t*-butylat in DMF (ca. 140 mg in 5 mL) getropft und 45 min. bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung verfärbt

sich erst orange und dann rot-braun. Anschließend werden 80 mg Methylisothiocyanat in 3 mL DMF hinzugegeben und nochmals 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Diese Reaktion wird durch Zugabe von 1 % iger HCl gestoppt, und die wässrige Lösung mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum bei Raumtemperatur entfernt.

Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel, Petrolether 60/80 / Diisopropylether 90+10 oder mit Dichlormethan 100 %).

Ausbeute: 30 % (gelbe Kristalle)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Methylenchlorid), 0.32 (Petrolether 60/80 / Diisopropylether 1+1)

Smp.: 135-140 °C (Ether / PE) (schmilzt zum gelben Öl)

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3209 (s), 3057 (w), 2974 (m), 2938 (m), 1615 (m), 1577 (s), 1499 (s), 1464 (m)

Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 317 (0.7) [M<sup>+</sup>•], 283 (100), 268 (34), 249 (68), 199 (22), 151 (13), 145 (35), 75 (38), 69 (52), 56 (58), 41 (67)

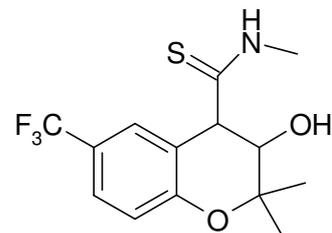
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
1.47	s	6H	2,2-CH <sub>3</sub>	
3.25	d	3H	N-CH <sub>3</sub>	J = 5.4
7.02	d	1H	8-H	<sup>3</sup> J <sub>7/8</sub> = 8.5
7.35	dd	1H	7-H	<sup>4</sup> J <sub>5/7</sub> = 2.1, <sup>3</sup> J <sub>7/8</sub> = 8.5
7.41	d	1H	5-H	<sup>4</sup> J <sub>5/7</sub> = 2.1
7.53	s	1H	NH	austauschbar
13.43	S	1H	OH	austauschbar

Elementaranalyse: Ber.: C 52.99 % H 4.45 % N 4.41 %

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S (317.33) Gef.: C 53.01 % H 4.48 % N 4.33 %

**3,4-Dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-4-N-methyl-carbothioamid (40)**



Das 3-Hydroxychromen **39** wird in Methanol gelöst, portionsweise mit Natriumborhydrid versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz auf Wasser gegossen, mit Ether ausgeschüttelt, getrocknet und eingengt. Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether 60/80 / Ethylacetat 20+80).

Ausbeute: 30 %

R<sub>f</sub>-Wert: Diastereomergemisch: 0.67 (Petrolether 60/80 / Ethylacetat 2+8)

Trennung der Diastereomeren: 0.37, 0.43 (Toluol / Isopropanol 9+1)

Smp.: 138 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / PE)

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3378 (m, br), 3306 (m), 2982 (w), 2937 (w), 1620 (w), 1590 (w), 1544 (m), 1502 (w), 1456 (w), 1333 (s), 1281 (m)

Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 319 (18) [M<sup>+</sup>•], 301 (67.31), 286 (74), 245 (49), 213 (60), 175 (16), 74 (100), 42 (62)

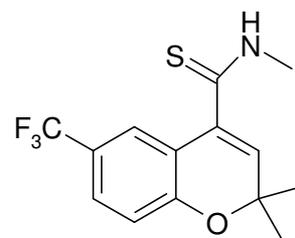
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>) Diastereomergemisch:

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
1.12	s	3H	2-CH <sub>3</sub> (t)	
1,20	s	3H	2-CH <sub>3</sub> (c)	
1.41	s	6H	2-CH <sub>3</sub> (c+t)	
3.07	d	3H	N-CH <sub>3</sub>	J = 4.8
3.11	d	3H	N-CH <sub>3</sub>	J = 4.3
3.85-3.89	m	1H	3-H (c)	<sup>3</sup> J <sub>3/4</sub> = 3.2, <sup>3</sup> J <sub>3/OH</sub> = 4.3
3.95	d	1H	4-H (t)	<sup>3</sup> J <sub>3/4</sub> = 10.0
4.14-4.22	m	1H	3-H (t)	<sup>3</sup> J <sub>3/OH</sub> = 5.9
4.51	d	1H	4-H (c)	<sup>3</sup> J <sub>3/4</sub> = 3.2

5.74-5.81	2xd	2H	2 x OH	$^3J_{3/OH} = 4.3$ (c), $^3J_{3/OH} = 5.9$ (t) austauschbar
6.93	d	2H	2 x 8-H	$^3J_{7/8} = 8.6$
7.09	s	1H	5-H	
7.19	s	1H	5-H	
7.32	s		NH	austauschbar
7.05-7.42	m	2H	2 x 7-H	$^3J_{7/8} = 8.6$

Elementaranalyse:	Ber.:	C 52.66 %	H 5.05 %	N 4.39 %
C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> S (319.35)	Gef.:	C 51.32 %	H 5.09 %	N 4.82 %

### 2,2-Dimethyl-6-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-4-N-methyl-carbothioamid (**41**)



Die Verbindung **40** wird in abs. Toluol gelöst und mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die organische Phase mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und der eingeengte Extrakt säulenchromatographisch (Kieselgel, Petrolether 60/80 / Ethylacetat 6+4) gereinigt.

Ausbeute: 38 % (farblose bis hellgelbe Kristalle)  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0.37 (Petrolether 60/80 / Ethylacetat 6+4)  
 Smp.: 139°C (EtOAc / PE)

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 2976$  (m), 1653 (w), 1621 (m), 1540 (m), 1493 (w), 1367 (m), 1320 (s), 1272 (s), 1256 (m), 1166 (m), 1117 (s), 1085 (m), 1072 (s)

Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 301 (51) [M<sup>+</sup>•], 286 (92), 271 (62), 245 (100), 227 (40), 212 (34), 159 (6), 115 (12), 74 (37), 43 (39)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
1.48	s	6H	2,2-CH <sub>3</sub>	
3.31	d	3H	N-CH <sub>3</sub>	J = 4.8
5.94	s	1H	3-H	
6.90	d	1H	8-H	<sup>3</sup> J <sub>7/8</sub> = 8.6
7.41	dd	1H	7-H	<sup>3</sup> J <sub>7/8</sub> = 8.6, <sup>4</sup> J <sub>5/7</sub> = 2.1
7.5	s	1H	NH	austauschbar
7.70	d	1H	5-H	<sup>4</sup> J <sub>5/7</sub> = 2.1

Elementaranalyse:	Ber.:	C 55.80 %	H 4.68 %	N 4.65 %
C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> NOS (301.33)	Gef.:	C 55.60 %	H 4.60 %	N 4.49 %

### Kristalldaten und Angaben zur Strukturuntersuchung von 41

<b>Kristalldaten</b>	
Empirische Formel	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> NOS
<i>M<sub>r</sub></i>	301.32
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2 <sub>1</sub> /c
<b>Gitterkonstanten</b>	
<i>a</i> [Å]	14.9993(14)
<i>b</i> [Å]	10.1913(6)
<i>c</i> [Å]	10.4485(8)
$\beta$ [°]	103.302(10)
<i>V</i> , <i>Z</i> , <i>D<sub>x</sub></i>	1554.3(2) Å <sup>3</sup> , 4, 1.288 g/cm <sup>3</sup>
Kristallfarbe	
Habitus	isometrisch
Kristallgröße	0.22 x 0.19 x 0.17
<b>Intensitätsdatensammlung</b>	
Meßtemperatur	18 °C
$\lambda$ (Mo-K $\alpha$ )	0.71073 Å

$hr$	0.234 mm <sup>-1</sup>
$\theta$ -Bereich	-18 → 18, -12 → 12, -12 → 12
$h,k,l$ -Bereich	-18 → 18, -12 → 12, -12 → 12
Gem. Reflexe	22684
Unabh. Reflexe	3026 [ $R_{\text{int}} = 0.0520$ ]
Beob. Reflexe	1388 ( $F_o^2 > 2 \sigma (F_o^2)$ )
Korrekturen	Lp
<b>Verfeinerung</b>	
Verfahren	kleinste Fehlerquadratsumme nach $F^2$ , volle Matrix
Daten / Parameter	3026 / 227
Anpassungsgüte	$S = 1.084^a$
$R$ -Werte	$R1 = 0.0369$ ,
$[F_o^2 > 2 \sigma (F_o^2)]$	$wR2 = 0.0699^a$
$\nabla b^{\text{max}} / \nabla b^{\text{min}}$	0.167 / -0.146 eÅ <sup>-3</sup>
$(\nabla \rho)^{\text{max}}$	0.000

<sup>a</sup>  $S = [\Sigma(w(F_o^2 - F_c^2)^2) / (N_{hkl} - N_{Parameter})]^{1/2}$ ;  $R1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$ ;  
 $wR2 = [\Sigma(w(F_o^2 - F_c^2)^2) / \Sigma w (F_c^2)]^{1/2}$  mit  $w = 1 / [\sigma^2 (F_o^2) + (0.0200 ((F_o^2 + 2F_c^2) / 3))^2]$ .

### Ausgewählte intramolekulare Abstände [Å] und Winkel [°] in **41**

O1-C2	1.466(2)	C2-O1-C10	117.92 (16)
O1-C10	1.379(2)	O1-C2-C10	109.71 (17)
C2-C3	1.516(3)	O1-C2-C14	103.80 (19)
C2-C15	1.533(3)	O1-C2-C15	108.07 (18)
C2-C14	1.537(3)	C3-C2-C14	112.05 (18)
C3-C4	1.345(3)	C3-C2-C15	110.7 (2)
C4-C9	1.480(2)	C14-C2-C15	112.2 (2)

C4-C12	1.512(2)	C2-C3-C4	123.04 (18)
C5-C6	1.392(3)	C3-C4-C9	118.09 (17)
C5-C9	1.411(3)	C3-C4-C12	120.41 (18)
C6-C7	1.389(3)	C9-C4-C12	121.31 (17)
C6-C11	1.500(3)	C6-C5-C9	120.75 (19)
C7-C8	1.378(3)	C5-C6-C7	119.8 82)
C8-C10	1.396(3)	C5-C6-C11	119.7 (2)
C9-C10	1.407(3)	C7-C6-C11	120.4 (2)
C11-F1	1.273(7)	C6-C7-C8	120.9 (2)
C11-F2	1.337(9)	C7-C8-C10	119.4 (2)
C11-F3	1.303(6)	C4-C9-C10	117.7 (18)
C11-F11	1.338(13)	C5-C9-C10	117.7 (17)
C11-F21	1.336(14)	C4-C9-C5	124.59 (18)
C11-F31	1.297(15)	O1-C10-C8	117.06 (18)
C12-N1	1.322(2)	O1-C10-C9	121.49 (18)
C12-S1	1.674(2)	C8-C10-C9	121.33 (19)
C13-N1	1.466(2)	F1-C11-f2	104.6 (6)
		F1-C11-F3	108.2 (7)
C3-H3	0.9311	F2-C11-F3	103.6 (5)
C5-H5	0.9291	F11-C11-F21	105.0 (11)
C7-H7	0.9310	F11-C11-F31	104.7 (9)
C8-H8	0.9289	F21-C11-F31	105.1 (11)
C13-H13A/B/C	0.9600	F1-C11-F11	76.0 (11)
C14-H14A/B/C	0.9600	F2-C11-F21	75.1 (12)
C15-H15A/B/C	0.9600	F3-C11-F31	67.7 (7)
N1-H1	0.8601	C6-C11-F1	14.0 (5)
		C6-C11-f2	110.5 (5)
C2-C3-H3	117.4	C6-C11-F3	115.1 (4)
C4-C3-H3	119.6	C6-C11-F11	110.3 (6)
C6-C5-H5	123.3	C6-F11-F21	114.4 (8)
C9-C5-H5	116.	C6-C11-F31	116.3 (7)
C6-C7-H7	118.7	N1-C12-C4	114.77 (17)
C8-C7-H7	120.4	N1-C12-S1	122.79 (15)

C7-C8-H8	125.5	C4-C12-S1	122.36 (15)
C10-C8-H8	115.0	C12-N1-C13	124.03 (17)
H13X/N1-C13-H13X	109.5		
H13X/C2-C14-H14X	109.5		
H15/C2-C15-H15X	109.5		
C12-N1-H1	122.6		
C13-N1-H1	122.6		

X = A / B / C

### Ausgewählte Konformationswinkel [°] in 41

C10-O1-C2-C3	40.0 (2)
C10-O1-C2-C15	-80.7 (2)
C10-O1-C2-C14	159.96 (17)
O1-C2-C3-C4	-27.5 (3)
C14-C2-C3-C4	-142.2 (2)
C15-C2-C3-C4	91.7 (3)
C2-C3-C4-C9	1.9 (3)
C2-C3-C4-C12	176.93 (19)
C3-C4-C9-C5	-168.0 (29)
C3-C4-C9-C10	13.2 (3)
C3-C4-C12-S1	-126.98 (19)
C3-C4-C12-N1	49.9 (3)
C9-C4-C12-S1	48.0 (3)
C9-C4-C12-N1	135.27 (19)
C12-C4-C9-C5	17.0 (3)
C12-C4-C9-C10	-161.75 (18)
C6-C5-C9-C4	-176.2 (2)
C6-C5-C9-C10	2.5 (3)
C9-C5-C6-C7	1.0 (3)
C9-C5-C6-C11	179.2 (3)
C5-C6-C7-C8	-0.2 (4)
C11-C6-C7-C8	179.6 (3)

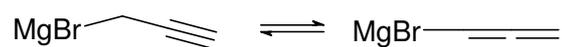
C6-C7-C8-C10	-0.2 (4)
C7-C8-C10-O1	177.8 (2)
C7-C8-C10-C9	1.8 (4)
C4-C9-C10-O1	-178.71 (18)
C4-C9-C10-C8	175.9 (2)
C5-C9-C10-C8	-2.9 (3)
C2-O1-C10-C8	155.4 (2)
C2-O1-C10-C9	-28.6 (3)
C13-N1-C12-C4	-173.65 (19)
C13-N1-C12-S1	3.1 (3)

### H-Brücke in 41

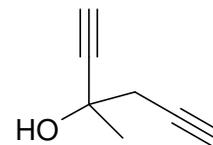
N-H ... S	N-H [Å]	H ... S [Å]	N ... S [Å]	N-H ... S [°]
N1-H1 ... S1A	0.860	2.530	3.3568 (18)	161.56

A: x, -y+3/2, z+1/2

### Propargylmagnesiumbromid (44)



1.8 g (75 mmol) Magnesiumspäne in wasserfreiem Diethylether werden mit katalytischen Mengen Quecksilber(II)chlorid und einem Teil des Propargylbromids erhitzt, bis die Reaktion anspringt, anschließend wird der Rest des Propargylbromids in hoher Verdünnung in Diethylether bei Raumtemperatur langsam zugetropft (Gesamtmenge: 9.0 g = 75 mmol). Die erhaltene Grignardverbindung wird sofort weiter umgesetzt.

**3-Methyl-1,5-hexadiin-3-ol (46)**

Das Gemisch der Grignard-Reaktion wird auf 0°C abgekühlt, 4.2 g (40 mmol) 2-Butin-3-on in Diethylether langsam dazu getropft, so dass die Temperatur nicht über 0°C ansteigt. Nach Beendigung der Zugabe wird 5-10 min. zum Sieden erhitzt und das Gemisch nach dem Abkühlen auf Eis gegossen, mit Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, die organische Phase separiert und die Wasserphase 2 mal mit Diethylether geschüttelt. Anschließend wäscht man die organische Phase mit Wasser, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach fraktionierter Destillation den Alkohol **46**.

Ausbeute: 30 % (schwach gelbes Öl)

$n_{20}^d$ : 1.4642

Sdp.: 61 °C (30 mbar)

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3593 (s), 3307 (vs), 3024 (s), 2873 (vw), 2120 (w), 1602 (w), 1446 (m), 1419 (m), 1350 (s), 1281 (s), 1256 (s), 1230 (s), 1222 (s)

Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 107 (15) [M<sup>+</sup>-1], 93 (28), 69 (98), 51 (45), 43 (100), 41 (53)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):

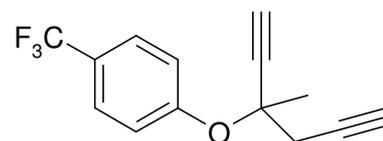
$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
1.59	s	3H	-CH <sub>3</sub>	
2.18	„t“	1H	6-H	
2.50	s	2H	1-H, OH	1H austauschbar
2.53-2.74	m	2H	4-H	2J = 16.6

$^1\text{H-NMR-Spektrum (Benzol-}d_6\text{):}$

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
1.37	s	3H	-CH <sub>3</sub>	
1.76	„t“	1H	6-H	
2.01	s	2H	1-H, OH	1H austauschbar
2.31	d	2H	4-H	

$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}$  (108.14)

### (3-Methyl-1,5-hexadiin-3-yl)-(4-trifluormethylphenyl)-ether (**47**)

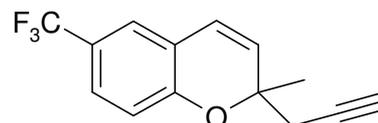


Der Darstellungsversuch erfolgte analog zu Verbindung **35** mit **46** als alkoholischer Komponente (s. auch 3.3.1.3). Das Rohprodukt wurde sofort weiter umgesetzt.

Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 252 (7) [ $\text{M}^{+\bullet}$ ], 237 (7), 212 (24), 193 (14), 162 (43), 114 (34), 70 (100), 53 (52), 43 (34)

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}$  (252.24)

### 2-Methyl-2-(2-propinyl)-6-trifluormethyl-1H-benzopyran (**48**)



Der Darstellungsversuch erfolgt analog zu Verbindung **36** durch Kochen des Rohproduktes **47** in 1,2-Dichlorbenzol (s. auch 3.3.1.3).

Ausbeute: ~ 3%

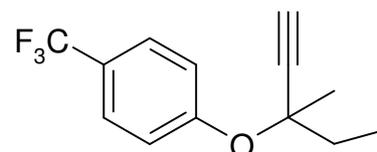
Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 252 (15) [ $M^+$ •], 213 (94), 165 (21), 145 (58), 118 (18), 89 (100), 75 (59), 64 (72), 49 (41), 47 (42)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
1.56	s	3H	2- $\text{CH}_3$	
2.06	„t“	1H	Acetylen-H (X)	$^4J_{\text{AX}} = ^4J_{\text{BX}} = 2.6$
2.61 – 2.65	m	2H	H-A, H-B	$^2J = 16.6$ ; $^4J_{\text{AX}} = ^4J_{\text{BX}} = 2.6$
5.85	d	1H	H-3	$^3J_{3,4} = 9.6$
6.43	d	1H	H-4	$^3J_{3,4} = 9.6$
6.86	d	1H	H-8	$^3J_{7,8} = 8.6$
7.24	d	1H	H-5	$^4J_{5,7} = 2.1$
7.37	dd	1H	H-7	$^3J_{7,8} = 8.6$ ; $^4J_{5,7} = 2.1$

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}$  (252.24)

### (3-Methyl-1-pentin-3-yl)-(4-trifluormethylphenyl)-ether



Die Darstellung erfolgt analog zu Verbindung **35** mit 3-Methyl-4-pentin-3-ol als alkoholischer Komponente.

Ausbeute: 73 % (schwach gelbes Öl)

Sdp.: 41 °C (0.4 mbar)

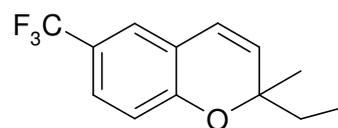
$n_{\text{D}}^{20}$ : 1.459

Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 242 (2) [ $M^+$ •], 227 (5), 213 (51), 173 (8), 162 (48), 143 (29), 133 (14), 113 (12), 79 (100), 65 (23), 53 (47), 41 (50)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
1.11	t	3H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7.5
1.61	s	3H	2-CH <sub>3</sub>	
1.78-2.09	m	2H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	
2.62	s	1H	Acetylen-H	
7.31	d	2H	2-H, 3-H	J = 8.6
7.54	d	2H	5-H, 6-H	J = 8.6

Elementaranalyse:	Ber.:	C 64.54 %	H 5.41 %
C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> O (242.24)	Gef.:	C 64.39 %	H 5.64 %

**2-Ethyl-2-methy-6-trifluormethyl-2H-1-benzopyran (51)**

Die Darstellung erfolgt analog zu Verbindung **36** durch Kochen in 1,2-Dichlorbenzol.

Ausbeute: 80 % (schwach gelbes Öl)

Sdp.: 63 °C (0.3 mbar)

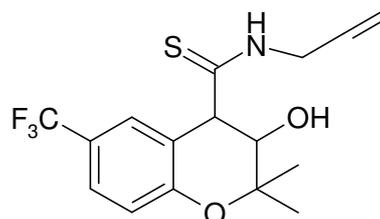
$n_D^{20}$ : 1.495

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3\text{):$

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
0.96	t	3H	$-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_3$	$^4\text{J} = 7.4$
1.39	s	3H	2- $\text{CH}_3$	
1.65-1.76	m	2H	$-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_3$	
5.62	d	1H	3-H	$^3\text{J}_{3,4} = 9.6$
6.38	d	1H	4-H	$^3\text{J}_{3,4} = 9.6$
6.80	d	1H	8-H	$^3\text{J}_{7,8} = 8.6$
7.34	dd	1H	7-H	$^3\text{J}_{7,8} = 8.6, ^4\text{J}_{5,7} = 2.1$
7.44	d	1H	5-H	$^4\text{J}_{5,7} = 2.1$

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}$  (242.24)

**3,4-Dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-4-[N-(2-propenyl)]-carbothioamid (53)**



Die Darstellung erfolgte analog zu Synthese des entsprechenden N-Methyl-Derivates 40. Durch säulenchromatographische Aufarbeitung (Kieselgel, Petrolether / Ethylacetat 2+8) konnte eine Fraktion erhalten werden, deren  $^1\text{H-NMR-Spektrum}$  auf die Verbindung schließen ließ.

Ausbeute: 6 % (gelbes Öl)

$R_f$ -Wert: 4.45 (Petrolether / ethylacetat 2+8)

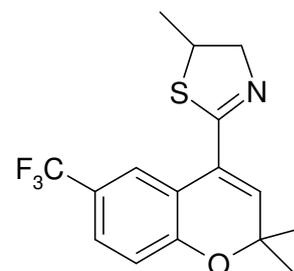
Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 345 (8) [ $\text{M}^{+\bullet}$ ], 303 (12), 245 (16), 242 (14), 229 (30), 182 (11), 167 (12), 128 (7), 85 (100), 43 (36)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
1.12	s	3H	2-CH <sub>3</sub>	
1.44	s	3H	2-CH <sub>3</sub>	
3.56	s	1H	OH	austauschbar
3.88	d	1H	3-H	
4.1	s	1 H	N- <u>CH</u> <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	
4.5	s	1 H	N- <u>CH</u> <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	
~4.53	d	1H	4-H	
~5.18	d	2H	N-CH <sub>2</sub> CH <u>CH</u> <sub>2</sub>	
5.68-5.92	m	1H	N-CH <sub>2</sub> <u>CH</u> CH <sub>2</sub>	
6.88	d	1H	8-H	<sup>3</sup> J <sub>7/8</sub> = 8.0
7.18	d	1H	5-H	<sup>4</sup> J <sub>5/7</sub> = 2.6
7.38	dd	1H	7-H	<sup>3</sup> J <sub>7/8</sub> = 8.0, <sup>4</sup> J <sub>5/7</sub> = 2.6
7.44	s	1H	NH	austauschbar

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S (345.39)

**4-(4,5-Dihydro-5-methyl-2-thiazolyl)-2,2-dimethyl-6-trifluormethyl-2H-1-benzopyran (55)**



Bei der Dehydratisierung der Verbindung 53 mit *p*-Toluolsulfonsäure in abs. Toluol kam es zur Bildung des Thiazolins 55.

Ausbeute: 23 % (gelbliche Kristalle)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.53 (Toluol / Ethylacetat 97+3)

Smp.: Zersetzung bei ca. 153 °C

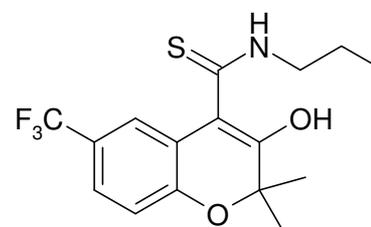
Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 327 (25) [ $M^+$ ], 312 (100), 270 (13), 252 (31), 245 (25), 238 (29), 212 (8), 163 (3), 115 (4), 74 (5), 41 (28)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
1.38	d	3H	5'- $\text{CH}_3$	$^3J = 6.9$
1.48	s	6H	2,2- $\text{CH}_3$	
3.89-3.99	m	1H	5'-H	$^3J = 6.9, ^3J = 4.3$
4.26-4.45	2xdd	2H	4'- $\text{CH}_2$	$^3J = 6.9, ^3J = 4.3, ^2J = 16.0$
6.26	s	1H	3-H	
6.89	d	1H	8-H	$^3J_{7/8} = 8.6$
7.41	dd	1H	7-H	$^3J_{7/8} = 8.6, ^4J_{5/7} = 2.1$
8.42	d	1H	5-H	$^4J_{5/7} = 2.1$

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NOS}$  (327.37)

### 3-Hydroxy-2,2-dimethyl-6-trifluormethyl-2*H*-1-benzopyran-4-N-propyl-carbothioamid (**56**)



Die Darstellung erfolgt analog zu Verbindung **39**. Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Toluol als Elutionsmittel durchgeführt.

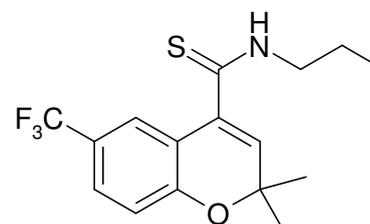
Ausbeute: 23 % (gelbliche Kristalle)

$R_f$ -Wert: 0.53 (Toluol)

Smp.: 128-133 °C (schmilzt zum gelben Öl)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
1.03	t	3H	Propyl-CH <sub>3</sub>	J = 7.4, J = 6.9
1.47	s	6H	2,2-CH <sub>3</sub>	
1.67-1.78	dd	2H	N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	J = 7.4, J = 6.9
3.65-3.75	m	2H	N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	J = 7.4, J = 6.9
7.03	d	1H	8-H	<sup>3</sup> J <sub>7/8</sub> = 8.6
7.35	dd	1H	7-H	<sup>3</sup> J <sub>7/8</sub> = 8.6, <sup>4</sup> J <sub>5/7</sub> = 1.6
~ 7.4			NH	austauschbar
7.53	„s“	1H	5-H	
13.46	s	1H	OH	austauschbar

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S (345.39)**2,2-Dimethyl-6-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-4-N-propyl-carbothioamid (57)**

Die Darstellung erfolgt analog zur Verbindung **41**. Zunächst wird mit Natriumborhydrid zum Carbinol hydriert, welches sofort weiter durch Kochen mit *p*-Toluolsulfonsäure zur Verbindung **57** dehydratisiert wird. Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Toluol / Ethylacetat (97+3) als Elutionsmittel durchgeführt.

Ausbeute: 10 % (gelbliche Kristalle)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.30 (Toluol / Ethylacetat 97+3)

Smp.: 132 °C

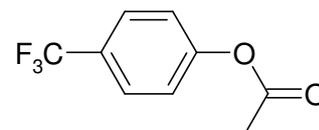
Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 329 (40) [M<sup>+</sup>•], 314 (85), 271 (23), 245 (100), 227 (51), 212 (23), 199 (6), 149 (9), 115 (8), 75 (5), 43 (33)

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3\text{):$

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
1.03	t	3H	Propyl-CH <sub>3</sub>	J = 7.4, J = 6.9
1.49	s	6H	2,2-CH <sub>3</sub>	
1.70-1.78	m	2H	N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	J = 7.4, J = 6.9
3.70-3.80	m	2H	N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	J = 7.4, J = 6.9
5.97	s	1H	3-H	
6.91	d	1H	8-H	$^3J_{7/8} = 8.0$
~ 7.3			NH	austauschbar
7.42	dd	1H	7-H	$^3J_{7/8} = 8.0, ^4J_{5/7} = 2.6$
7.61	d	1H	5-H	$^4J_{5/7} = 2.6$

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NOS}$  (329.39)

#### 4-Trifluormethylphenylacetat (**58**)



1.02 g (10 mmol) frisch dest. Acetanhydrid und 1.62 g (10 mol) 4-Trifluormethylphenol werden mit 1-5 Tropfen konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  versetzt. Sobald die exotherme Reaktion nachläßt, erwärmt man noch 2 h auf dem siedenden Wasserbad. Die Lösung wird nach dem Abkühlen in Eiswasser gegossen, der flüssige Ester wird abgetrennt und die wäßrige Phase zwei mal mit Ether geschüttelt. Nach Waschen der organischen Phase mit 5 % iger Natriumcarbonatlösung und Wasser und Trocknen mit Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt und der Ester durch Destillation gereinigt.

Ausbeute: 75 % (farbloses Öl)

$R_f$ -Wert: 0.58 (Toluol / Methanol 9+1)

Sdp.: 120°C (70 mbar)

IR-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3078$  (w), 1765 (s), 1742 (vs), 1601 (m), 1507 (w), 1372 (w), 1336 (s), 1274 (s), 1205 (s)

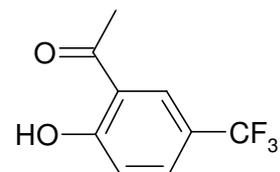
Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 204 (44) [ $M^+$ •], 162 (100), 143 (58), 113 (30), 83 (54) 63 (76)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
2.33	s	3H	$\text{CH}_3$	
7.22	d	2H		$J = 8.56$
7.66	d	2H		$J = 8.56$

Elementaranalyse: Ber.: C 52.95 % H 3.46 %  
 $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_2$  (204.15) Gef.: C 59.86 % H 3.49 %

## 2-Hydroxy-5-trifluormethyl-acetophenon (**59**)



1.5 g Ester **58** werden in 1L n-Hexan gelöst und in einer Bestrahlungsapparatur aus Quarzglas mit einer Quecksilberdampfampe 45 min. bestrahlt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Toluol 100 %). Längere Bestrahlungszeiten ergeben steigende Mengen an *p*-Hydroxybenzoesäure.

Ausbeute: 33 % (gelbliches Öl)

$R_f$ -Wert: 0.45 (Toluol)

Sdp.: 93 °C (12 mbar)

IR-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3020 (vs), 2399 (s), 1929 (w), 1799 (w), 1627 (vs), 1589 (s), 1512 (vs), 1421 (s)

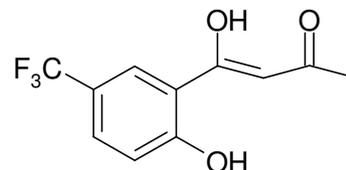
Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 204 (52) [ $M^+$ •], 189 (78), 161 (51), 133 (14), 113 (31), 69 (34), 52 (100)

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3\text{):$

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
2.69	s	3H	CH <sub>3</sub>	
7.08	d	1H	3-H	$^3J_{3/4} = 8.6$
7.71	dd	1H	4-H	$^4J_{4/6} = 2.1; ^3J_{3/4} = 8.6$
7.99	d	1H	6-H	$^4J_{4/6} = 2.1$
12.56	S	1H	OH	austauschbar

Elementaranalyse: Ber.: C 52.9 % H 3.46 %  
 C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (204.15) Gef.: C 52.8 % H 3.52 %

### 2-Acetoacetyl-4-trifluormethylphenol (**70a**)



2 g (0.8 mmol) 2-Hydroxy-5-trifluormethylacetophenon (**59**) werden in 20 mL Ethylacetat dest. gelöst und zu einer Suspension aus 1 g Natriumsand in 10 mL frisch destilliertem Ethylacetat unter Eiskühlung zugetropft. Nachdem die relativ heftige Reaktion beendet ist, erhitzt man 30 min. auf dem Wasserbad, läßt abkühlen und gießt den Ansatz in Eiswasser, neutralisiert mit Essigsäure und extrahiert mit Ether. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im eingengt und der erhaltene Extrakt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether / Dichlormethan 1+1).

Ausbeute: 40 % (gelbliche Kristalle)  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0.2 (Petrolether / Dichlormethan 1+1)  
 0.3 (Petrolether / Dichlormethan 3+7)  
 Smp.: 79 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / PE)

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3284$  (m), 3074 (m), 2836 (s, br), 1957 (m), 1829 (w), 1798 (w), 1681 (s); 1609 (vs), 1495 (s), 1344 (s), 1291 (vs)

Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 246 (33) [M<sup>+</sup>•], 231 (79), 204 (31), 189 (100), 161 (34), 113 (26), 85 (23), 63 (66)

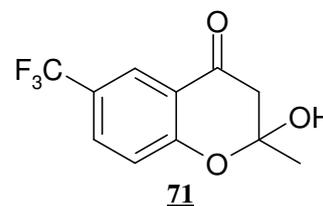
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
2.29	s	3H	4'-CH <sub>3</sub>	
6.27	s	1H	2'-H	
7.11	d	1H	6-H	<sup>3</sup> J <sub>3/4</sub> = 8.7
7.73	dd	1H	5-H	<sup>3</sup> J <sub>3/4</sub> = 8.6; <sup>4</sup> J <sub>4/6</sub> = 2.1
7.95	d	1H	3-H	<sup>4</sup> J <sub>4/6</sub> = 2.1
12.49	s	1H	Phenol	austauschbar
14.92	s	1H	Enol	austauschbar

Elementaranalyse: Ber.: C 53.68 % H 3.68 %

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (246.19) Gef.: C 53.67 % H 3.64 %

Weitere Ansätze ergaben ein Gemisch aus der nicht cyclisierten Enol-Form **70a** und dem cyclischen Halbacetal **71**.



Ausbeute: 80 % (gelbliche Nadeln)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.2 (Petrolether / Dichlormethan 1+1)

0.3 (Petrolether / Dichlormethan 3+7)

Smp.: 88 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / PE)

IR-Spektrum (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3284 (vs), 2984 (m), 1682 (vs), 1623 (vs), 1584 (s), 1503 (s), 1466 (w), 1441 (m)

Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 246 (33) [M<sup>+</sup>•], 231 (79), 204 (31), 189 (100), 161 (34), 113 (26), 85 (23), 63 (66)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):

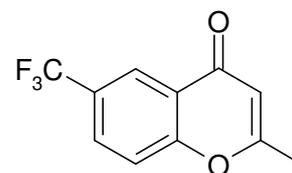
$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
1.67	s	3H	2-CH <sub>3</sub>	
2.79	d	1H	-CH <sub>2</sub> -	<sup>2</sup> J = 16.1
3.19	dd	1H	-CH <sub>2</sub> -	<sup>2</sup> J = 16.1; <sup>3</sup> J <sub>3/OH</sub> = 2.6

7.23	d	1H	5-H	${}^4J_{5/7} = 8.6$
7.33	d	1H	OH	${}^3J_{3/OH} = 2.4$ , austauschbar
7.91	dd	1H	7-H	${}^3J_{7/8} = 2.3$ ; ${}^4J_{5/7} = 8.6$
7.96	d	1H	8-H	${}^3J_{7/8} = 2.3$

Elementaranalyse: Ber.: C 53.67 % H 3.68 %

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (246.19) Gef.: C 53.53 % H 3.72 %

### 2-Methyl-4-oxo-6-trifluormethyl-4H-1-benzopyran (**72**)



0,11 g (0.54 mmol) Acetoacetylphenol **71** werden in 20 mL wäßrigem Methanol (1+9) gelöst, mit 3 Tropfen konz. HCl versetzt und 30 min. erwärmt. Anschließend wird die Lösung mit Wasser verdünnt, mit Ether extrahiert, der Extrakt getrocknet, im Vakuum eingengt und das Rohprodukt aus Ether / Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 78 % (weiße Kristalle)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,1 (Petrolether / Dichlormethan 3+7)

Smp.: 88 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / PE)

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3083$  (m), 3035 (m), 2922 (m), 1657 (s), 1627 (vs), 1494 (m), 1450 (s)

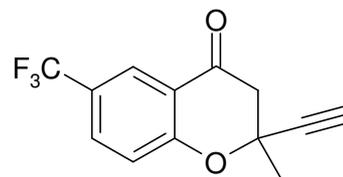
Massenspektrum (EI, 70 mV):  $m/z$  (%) = 228 (71) [M<sup>+</sup>•]; 200 (84); 188 (32); 160 (51); 132 (17); 113 (7); 67 (56); 63 (100); 53 (27)

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):

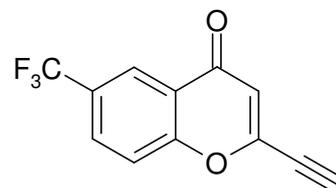
$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
2.42	s	3H	2-CH <sub>3</sub>	
6.21	s	1H	3-H	
7.53	d	1H	8-H	<sup>3</sup> J <sub>7/8</sub> = 8.6
7.85	dd	1H	7-H	<sup>3</sup> J <sub>7/8</sub> = 8.6; <sup>4</sup> J <sub>5/7</sub> = 2.1
8.48	d	1H	5-H	<sup>4</sup> J <sub>5/7</sub> = 2.1

Elementaranalyse: Ber.: C 57.9 % H 3.09 %  
 C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (228.17) Gef.: C 57.85 % H 3.08 %

### 3,4-Dihydro-2-ethinyl-2-methyl-4-oxo-6-trifluormethyl-2H-1-benzopyran (**73**)



### 2-Ethinyl-6-trifluormethyl-4H-1-benzopyran-4-on (**74**)



0,15 mg Kupfer(I)iodid (0.79 mmol) werden in abs. Ether unter Eiskühlung und unter Argon mit 3.2 mL Ethinylmagnesiumbromid (0.5 M in THF) (1.6 mmol) ca. 30 min gerührt, anschließend werden 0,15 g (0.65 mmol) Chromon **72** in abs. Ether zugegeben und diese Mischung noch mal 30 min. bei 0°C gerührt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen, mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> neutralisiert und mit Ether extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Toluol / Petrolether 60/80 / Ethylacetat 6+2+2).

Ausbeute: 20 % (Gemisch) (weiße Kristalle)  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0.2 (Toluol / Ethylacetat / Petrolether 6+2+2)  
 Smp.: 148 °C (Ether / PE)

Massenspektrum (EI, 70 mV) **73**: *m/z* (%) = 253 (3) [M<sup>+</sup>], 228 (80), 200 (61), 188 (52), 160 (100), 141 (33), 132 (43), 125 (18), 97 819), 67 (49)

Massenspektrum (EI, 70 mV) **74**:  $m/z$  (%) = 239 (1) [ $M^+$ ], 229 (59), 228 (100), 200 (54), 160 (90), 140 (25), 132 (42), 96 (20), 67 (32)

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3\text{)}$ :

$\delta$ (ppm)	Mult.	Int.	Zuordnung	Kopplungskonstanten (Hz)
8.49	“s”	1H	5-H	
8.14	“s”	1H	5-H	
7.91	dd	1H	7-H	$^3J_{7/8} = 8.6, ^4J_{5/7} = 2.1$
7.75	dd	1H	7-H	$^3J_{7/8} = 8.6, ^4J_{5/7} = 2.1$
7.53	d	1H	8-H	$^3J_{7/8} = 8.6$
7.11	d	1H	8-H	$^3J_{7/8} = 8.6$
6.33	s	1H	3-H ( <b>74</b> )	
2.94	2xs	2H	Acetylen-H	
3.1	d	2H	3-H ( <b>73</b> )	$^2J = 14.0$
1.61	s	3H	2-CH <sub>3</sub> ( <b>73</b> )	

## 8 Literaturverzeichnis

- 1 Bernstein, J., *J. Investigation of Thermodynamics of Bioelectric Current, Part 1. Pflugers Arch.*, **1902**, 92, 521-562.
- 2 Coghlan, M.J., Carroll, W.A., Gopalakrishnan, M., *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 1627-1653.
- 3 Noma, A., *Nature*, **1983**, 147-148.
- 4 Gasser, R., Vaughan-Jones, R.D., *J. Physiol.*, **1990**, 431, 713-741.
- 5 Clement, J. P., Kunjilwar, K., Gonzáles, G., Schwanstecher, M., Panten, U., Aguilar-Bryan, L., Bryan, J., *Neuron*, 18, **1997**, 827-838; Shyng, S., Nichols, C. G., *J. Gen. Physiol.*, **1997**, 110, 655-664.
- 6 Dörschner, H., Brekardin, E., Uhde, I., Schwanstecher C. u. M., *Mol. Pharmacol.*, **1999**, 55, 1060-1066.
- 7 Seino, S., *Annu. Rev. Physiol.*, **1999**, 61, 337-362.
- 8 Tusnády, G. E., Bakos, E., Varadi, A., Sarkadi, B., *FEBS Lett.*, **1997**, 402, 1-3.
- 9 Walker, J. E., Saraste, M., Runswick, M., Gay, N. J., *EMBO J.*, **1982**, 1, 945-951.
- 10 Schwanstecher, M., Sieverding, C., Dörschner, H., Gross, I., Aguilar-Bryan, L., Schwanstecher, C., Bryan, J., *EMBO J.*, **1998**, 17, 5529-5535.
- 11 Ashcroft, F. M., Kakei, M., *J. Physiol. (Lond.)*, **1989**, 416, 349-367.
- 12 Terzic, A., Jahangir, A., Kuraci, Y., *Am. J. Physiol.*, **1995**, C525-C545.
- 13 Hilgemann, D.W., Ball, R., *Science*, **1996**, 273, 956-959.
- 14 Dunne, M.J., Petersen, O.H., *FEBS Lett.*, **1986**, 208, 59-62.
- 15 Forestier, C., Depresle, Y., Vivaudou, M., *FEBS Lett.*, **1993**, 325, 276-280.
- 16 Kim, D., Clapham, D.E., *Science*, **1989**, 244, 1174-1176.
- 17 Evans, J. M., Longman S. D., *Ann. Rep. Med. Chem.*, **1991**, 26, 73-82
- 18 Atwal, K. S., *J. Card. Pharm.*, **1994**, 24, S12-S17
- 19 Cechetti, V., Calderone, V., Tabarrini, O., et al, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 3670-3679.
- 20 Francesconi, M., *J. Kardiol.*, **2003**, 10 (Suppl. C), 6-10.
- 21 Thomas, P.M., Cote, G. J., Wohlik, N., et al, *Science*, **1995**, 268, 426-429.
- 23 Blinks, J., *J. Appl. Physiol.*, **1965**, 20, 755-757
- 24 Manley, P. W., Quast, U., Bray, K., *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 2004-2010.
- 25 Ehle, B., Lemoine, H., Kaumann, A. J., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **1985**, 331, 52-59.
- 26 Salamon, E., *Dissertation* Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2001**, S. 79-80

- 27 Uhrig, U., *Dissertation* Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **1999**, S. 136ff.
- 28 Skoog, D. A., Leary, J. J., *Instrumentelle Analytik*, Springer Verlag Berlin, **1996**, S. 435.
- 29 Voet, D., Voet, J. G., *Biochemie*, Wiley-VCH Weinheim, **2002**, S.402.
- 30 Münze, *Isotopentechnik, Grundlagen und Anwendungen*, Fachbuchverlag Leipzig, **1991**, S. 196ff.
- 31 Majer, V., *Grundlagen der Kernchemie*, Carl Hauser Verlag München, **1982**, S. 704ff.
- 32 Ohta, M., Koga, H., Sato, H., Ishizawa, T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1994**, 2903-2906.
- 33 Koga, H., Sato, H., et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1993**, Vol. 3, No. 12, 2627-2630.
- 34 Koga, H., Sato, H., Ishizawa, T., et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1993**, Vol. 3, No. 6, 1111-1114.
- 35 Manley, P.W., Löffler-Walz, C., Russ, U., Hambrock, A., Moenius, T., Quast, U., *British J. Pharm.*, **2001**, 133, 275-285.
- 36 Kawase, Y., Yamaguchi, S., Horita, H., Takeno, J., Kameyama, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1982**, 55, 1153-1155.
- 37 Patent Smith Kline Beecham, EP 366 273, **1990**.
- 38 Arch, J. R. S., Buckle, D. R., *J. Med.Chem.*, **1991**, 34, 2588-2594.
- 39 Sykes, P., *Reaktionsmechanismen der Organischen Chemie*, 9. Aufl., VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1988**. S. 159ff.
- 40 Möhrle, H., Weber, H., *Chem. Ber.*, **1971**, 104, 1478-1489.
- 41 Pavia, M. R., Cohen, M. P., Dilley, G. J., Dubuc, G. R., Durgin, T. L., Forman, F. W., Hediger, M. E., Milot, G., Powers, T. S., Sucholeiki, I., Zhou, S., Hangauer, D. G., *Bioor. Med. Chem.*, **1996**, 4, No. 5, 659-666.
- 42 Koga, H., Sato, H., Ishizawa, T., Kuromaru, K., Makino, T., Taka, N., Takahashi, T., Sato, T., Nabata, H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1993**, 3, No. 6, 1111-1114.
- 43 Arch, J. R. S., Buckle, D. R., Carey, C., Parr-Dobrzanski, H., Faller, A., Foster, K. A., Houge-Frydrych, C. S. V., Pinto, I. L., Smith, D. G., Tailor, S. G., *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 2588-2594.
- 44 Evans, J.M., Fake, C.S., Hamilton, T.C., Poyser, R.H., Watts, E.A., *J. Med. Chem.*, **1983**, 26, 1582-1589.
- 45 Godfrey, J. D., Jr., Müller, R. H., Sedergran, T.C., Soundararajan, N., Colandera, V. J., *Tetrahedron Letters*, **1994**, 5, 35, 6405-6408.
- 46 D. Bell, M.R. Davis, G.R. Geen, I.S. Mann, *Synthesis*, **1995**, 707-712.
- 47 Sun, H., Hua, W., Chen, L., Peng, S., *Soc. Chim. Belg.*, **1997**, 106, 47-49.
- 48 Dingwerth, B., *Dissertation* Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Mangankomplexe mit

- N,O-Chelatliganden als innovative Epoxidierungskatalysatoren) **2002**, S. 66
- 49** Bergmann, R., Gericke, R., *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 492-504.
- 50** Weichel, C., *Dissertation* Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **1999**, S. 29-30.
- 51** *Ann. Chim.*, Serie 13, 1, **1956**, S. 90-91.
- 52** Beyer, H., Walter, W., *Lehrbuch der organischen Chemie*, 23. Aufl., S. Hirzel Verlag Stuttgart, **1998**, S. 280.
- 53** Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, Thieme Verlag Stuttgart, Band E5, S. 1263.
- 55** Engmann, L., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3425-3430.
- 56** Kabbe, H. J., *Synthesis*, **1978**, 886-887.
- 57** *Organikum*, 21. Aufl., Wiley-VHC Weinheim, **2001**, S. 475.
- 58** Jiménez, M.C., Leal, P., Tormos, R. u. M. A. M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 2009-2010.
- 59** Bergmann, R., Gericke, R., *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 492-504.
- 60** Kabbe, H. J., *Angew. Chem.*, **1982**, *94*, 254-262.
- 61** Couffignal, R., Gaudemar, M., *Bulletin de la Société Chimique de France*, **1969**, N° 3, S. 898-903.
- 62** Couffignal, R., Gaudemar, M., *Bulletin de la Société Chimique de France*, **1969**, N° 9, 3218-3222.
- 64** Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, Thieme Verlag Stuttgart, Bd. v/1d.
- 65** Clarke, P. D., Fitton, A., Suschitzky, H., Wallace, T. W., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27* (1), 91-4.
- 66** Baker, W., *J. Chem. Soc.*, **1933**, 1381-1389.
- 67** Hirao, I., Yamaguchi, M., *Synthesis Communications*, **1984**, 1076-1078.
- 68** Krause, N., *Metallorganische Chemie*, Spektrum Verlag Heidelberg, **1996**, S. 4-9.
- 69** Kanai, M., Nakagawa, Y., Tomioka, K., *Tetrahedron*, *55*, **1999**, 3843-3854.
- 70** Manley, P. W., Quast, U., Bray, K., *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 2004-2010
- 71** Bradford, M., *Anal. Biochem.*, **1976**, *72*, 248-254.
- 72** Bergmann, R., Gericke, R., *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 492-504.

## Danksagungen

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Pharmazeutische Chemie der Heinrich-Heine-Universität-Düsseldorf unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Weber, dem ich an dieser Stelle für die Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei der Fertigstellung danken möchte.

Herrn Prof. Dr. Kuckländer danke ich recht herzlich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Allen technischen Mitarbeitern des Institutes für Pharmazeutische Chemie danke ich sehr, für die Unterstützung meiner Arbeit, insbesondere

Frau Magdalena Matyja für ihre Hilfsbereitschaft bei der Synthese wichtiger Ausgangsprodukte sowie für ihr Engagement bei der Betreuung des Praktikums der Biochemie;

Herrn Herbert Jansen für die Anfertigung der Massenspektren;

Herrn Heinz Mattew für die Aufnahme der NMR-Spektren;

Frau Kathrin Christoph für die Anfertigung der IR-Spektren;

Frau Magarethe Janoschka für die Bereitstellung wichtiger Ausgangsverbindungen,

sowie Herrn Dr. Günther Waldheim für seine Ratschläge hinsichtlich der Nomenklatur der Verbindungen.

Desweiteren danke ich Herrn Prof. Dr. Horst Lemoine für die Durchführung der Bindungsstudien und Herrn Prof. Dr. Walter Frank für die Aufnahme der Röntgenstruktur.

Ich danke allen Kollegen und Freunden, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben. Ein besonderer Dank gilt hier Ekkehart Salamon, Sylvia Pesch, Carsten Esser und Marc Heipke für die gute Zusammenarbeit im Praktikum des 5. Semesters; Frank Sunkel, Joachim Schönlau, Julia Wessel und Dirk Welsch für die gute Zeit am Institut.

Ganz herzlich möchte ich auch Peter Kunz vom Institut der ACI danken, der es mir ermöglicht hat, diverse GC-MS-Proben vermessen zu lassen.

Ein letzter ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, die immer an das Gelingen dieser Arbeit geglaubt und mich dabei in jeder Hinsicht unterstützt hat.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Geburtsdatum u. Ort 27.05.1973 in Schwelm  
Familienstand ledig, keine Kinder  
Eltern Rainer Plücker  
Ingeborg Plücker, geb. Thiel  
Nationalität Deutsch

### Schulbildung:

08.1979 - 06.1983 Besuch der Städtischen Gemeinschaftsgrundschule Möllenkotten in Schwelm  
08.1983 - 06.1992 Besuch des Märkischen Gymnasiums Schwelm  
Abschluss: Abitur

### Hochschulbildung:

SS 93 - SS 97 Studium Pharmazie, Heinrich-Heine-Universität-Düsseldorf  
01.1999 Erhalt der Approbation als Apothekerin

### Praktika:

11.1997 - 04.1998 Praktikum in der Elefanten Apotheke Düsseldorf  
05.1998 - 11.1998 Praktikum in der Apotheke der Universitätsklinik Essen

### Promotion:

12.1998 - 09.2003 Promotion am Institut für Pharmazeutische Chemie der Heinrich-Heine-Universität-Düsseldorf betreut durch Prof. Dr. H.Weber