

**Synthese neuer heterocyclischer Ketone als
Inhibitoren der Peptidyl-Prolyl-*cis/trans*-Isomerase**

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Thomas Hediger

aus Düsseldorf

Düsseldorf, Oktober 2012

aus dem Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie,
Abteilung für stereoselektive Synthesen
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

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

Referent: Prof. Dr. M. Braun

Koreferent: Prof. Dr. T.J.J. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 5.12.2012

Die hier vorgelegte Dissertation habe ich eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, den

(Thomas Hediger)

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2009 bis Oktober 2012 am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. M. Braun angefertigt. Die Forschung wurde im Rahmen des Projekts „Br 604/17-1,2“ von der „Deutschen Forschungsgemeinschaft“ (DFG) gefördert.

Teile dieser Dissertation wurden bereits veröffentlicht:

T. Hediger, W. Frank, M. Schumann, G. Fischer, M. Braun, Aryl Hetaryl Ketones and Thioketones as Efficient Inhibitors of Peptidyl-Prolyl *cis-trans* Isomerases, *Chemistry and Biodiversity*, **2012**, 9, 2618-2634.

Ich danke meinem Doktorvater, Prof. Dr. Manfred Braun, ganz herzlich für die Betreuung dieser Arbeit, die Hilfsbereitschaft, die stete Diskussionsbereitschaft und die zahlreichen wertvollen Anregungen während der Anfertigung dieser Arbeit.

Meiner Familie

Abkürzungsverzeichnis:

AAV:	Allgemeine Arbeitsvorschrift	sep:	Septublett
Abb.:	Abbildung	sex:	Sextett
abs.:	absolut	Smp.:	Schmelzpunkt
ar.:	aromatisch	t:	Triplet
BuLi:	Butyllithium	TBAF:	Tetrabutylammoniumfluorid
bzw.:	beziehungsweise	td:	Triplet von Dublett
ca.:	circa	TFA:	Trifluoressigsäure
d:	Tag	THF:	Tetrahydrofuran
d:	Dublett	tt:	Triplet von Triplet
dd:	Dublett von Dublett	ÜZ:	Übergangszustand
ddd:	Dublett von Dublett von Dublett	z. B.:	zum Beispiel
DCC:	Dicyclohexylcarbodiimid		
DME:	1,2-Dimethoxyethan		
DMF:	Dimethylformamid		
dt:	Dublett von Triplet		
EI:	Elektronenionisation		
ESI:	Elektrospray Ionisation		
GC:	Gaschromatographie		
ges.:	gesättigt		
h:	Stunde		
HR-MS:	High Resolution Mass Spektrometry		
Hz:	Hertz		
LDA:	Lithiumdiisopropylamid		
m:	Multiplet		
Me:	Methyl		
MeLi:	Methylithium		
Min.:	Minute		
MS:	Massenspektrometrie		
NBS:	<i>N</i> -Bromsuccinimid		
NMP:	<i>N</i> -Methylpyrrolidinon		
NMR:	Nuclear Magnetic Resonanz		
Ph:	Phenyl		
PPA:	Polyphosphorsäure		
ppm:	parts per million		
q:	Quartett		
qd:	Quartett von Dublett		
quint:	Quintuplett		
R _f :	Retention Factor		
RT:	Raumtemperatur		
s:	Singulett		

1.	Einleitung	1
1.1	Enzyme	1
1.2	Inhibition	1
1.3	Peptidyl-Prolyl- <i>cis/trans</i> -Isomerasen	4
1.4	Bekannte PPIase-Inhibitoren	5
1.5	Zielsetzung	7
2.	Hauptteil	8
2.1	Synthese der Arylcyclopentylketone, Arylprolinylketone, Arylfuranylketon und Arylindanylketon	8
2.1.1	Arylcyclopentylketone	8
2.1.2	Arylindanylketon	11
2.1.3	Arylprolinylketone	14
2.1.4	Arylfuranylketon	18
2.2	Synthese der Biaryl-Hetaryl-Ketone	20
2.2.1	Synthese der ersten Benzothiophen-, Benzofuran- und Indol-Ketone	20
2.2.2	Variation der Alkylreste am Heteroaromaten	23
2.2.3	Variation der Boronsäure	28
2.3	Synthese der Monoaryl-Hetaryl-Ketone	30
2.3.1	Synthese des Nitrils 118	30
2.3.2	Synthese des Iodderivats	31
2.3.3	Synthese des Methylderivats	32
2.3.4	Synthese des Trifluormethylderivats	32
2.3.5	Versuche zur Synthese des Alkinylderivats	33
2.4	Synthese der Monoaryl-Hetaryl-Ketone mit Amino- und Tetrazolgruppen	36
2.4.1	Amine	36
2.4.2	Tetrazole	41
2.5	Synthese der Thioketone	42
2.6	Kristallstruktur von 104 und 108	44
2.7	Ergebnisse der Aktivitätsmessungen	46
2.7.1	Inhibitionsmessung	46
2.7.2	Aktivitäten	48
3.	Zusammenfassung	53
3.	Summary	59
4.	Experimenteller Teil	65
4.1	Geräte	66
4.2	Trocknung und Aufbewahrung von Lösungsmitteln	67
4.3	Zum Arbeiten unter Inertbedingungen	67
4.4	Herstellung und Verwendung von Kältebädern	68
4.5	Versuchsdurchführungen	69
4.5.1	Arylcyclopentylketone	69
4.5.1.1	Synthese von Cyclopentyl[5-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-ethoxyphenylmethanon (8)	69
4.5.1.2	Synthese von 2-Cyclopentancarboxyl-4-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)-phenol (9)	70
4.5.1.3	Synthese von 2-(3-Cyclopentancarboxyl-4-hydroxyphenyl)-4-fluoro-6-nitrophenol (10)	71
4.5.1.4	Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(cyclopentyl)methanon (13) und 4-Bromo-2-cyclopentancarboxylphenol (14)	72
4.5.1.5	Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(cyclopentyl)methanon (13) durch Methylierung von (14)	73

4.5.1.6	Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(cyclopent-1-en-1-yl)methanon (15)	73
4.5.1.7	Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(2-ethylcyclopentyl)methanon (16)	74
4.5.1.8	Synthese von [5-(3,5-Difluorophenyl)-2-methoxyphenyl](2-methylcyclopentyl)methanon (18)	75
4.5.1.9	Synthese von 4-(3,5-Difluorophenyl)-2-[(2-methylcyclopentyl)carbonyl]phenol (19)	76
4.5.1.10	Synthese von 4-(3,5-Difluorophenyl)-2-[(2-methylcyclopentyl)carbonyl]-6-nitrophenol (20)	77
4.5.2	Arylindanylketon	78
4.5.2.1	Synthese von Inden-1-carbonsäure (22)	78
4.5.2.2	Versuch zur Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(1H-inden-3-yl)methanon (24)	78
4.5.2.3	Versuch zur Synthese von <i>N</i> -Methoxy- <i>N</i> -methyl-1H-inden-3-carboxamide (26)	79
4.5.2.4	Synthese von Indan-1-carbonsäure (27)	79
4.5.2.5	Versuch zur Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methanon (29)	80
4.5.2.6	Synthese von <i>N</i> -Methoxy- <i>N</i> -methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-carboxamid ... (30)	80
4.5.2.7	Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methanon (29)	81
4.5.2.8	Versuch zur Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(1H-inden-3-yl)methanon (24)	82
4.5.2.9	Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(1H-inden-3-yl)methanon (24)...	83
4.5.2.10	Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methanon (32)	84
4.5.2.11	Synthese von [5-(3,5-Difluorophenyl)-2-methoxyphenyl](2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methanon (33)	85
4.5.2.12	Synthese von 4-(3,5-Difluorophenyl)-2-[(2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbonyl]phenol (34)	85
4.5.3	Arylprolinylketone	86
4.5.3.1	Versuch zur Synthese von <i>tert</i> -Butyl-2- {[5-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]carbonyl}pyrrolidin-1-carboxylat (37)	86
4.5.3.2	Versuch zur Synthese von <i>tert</i> -Butyl-2(<i>S</i>)-[(5-bromo-2-methoxyphenyl)-carbonyl]pyrrolidin-1-carboxylat (38)	87
4.5.3.3	Versuch zur Synthese von <i>tert</i> -Butyl-2(<i>S</i>)-[methoxy(methyl)carbonyl]pyrrolidin-1-carboxylat (40)	87
4.5.3.4	Synthese von <i>tert</i> -Butyl-2(<i>S</i>)-[methoxy(methyl)carbonyl]-pyrrolidin-1-carboxylat (40)	88
4.5.3.5	Synthese von <i>tert</i> -Butyl-2(<i>S</i>)-[(5-bromo-2-methoxyphenyl)-carbonyl]-pyrrolidin-1-carboxylat (38)	89
4.5.3.6	Synthese von <i>tert</i> -Butyl-2(<i>S</i>)-2- {[5-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]carbonyl}pyrrolidin-1-carboxylat (37)	90
4.5.3.7	Versuch zur Synthese von 4-(5-Fluoro-2-hydroxyphenyl)-2-(pyrrolidin-2-ylcarbonyl)phenol (42)	90
4.5.3.8	Synthese von (2 <i>S</i>)-2- {[5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]-carbonyl}pyrrolidin-1-iumchlorid (43)	91
4.5.3.9	Synthese von <i>tert</i> -Butyl-2(<i>R,S</i>)-[methoxy(methyl)carbonyl]pyrrolidin-1-carboxylat (45)	91

4.5.3.10	Synthese von <i>tert</i> -Butyl-2(<i>R,S</i>)-[(5-bromo-2-methoxyphenyl)-carbonyl]-pyrrolidin-1-carboxylat (46).....	92
4.5.3.11	Synthese von <i>tert</i> -Butyl-(2 <i>R,S</i>)-2- {[5-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]carbonyl}pyrrolidin-1-carboxylat (47).....	93
4.5.3.12	Synthese von (2 <i>R,S</i>)-2- {[5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]carbonyl}pyrrolidin-1-iumchlorid (48).....	94
4.5.4	Arylfuranylketon	95
4.5.4.1	Versuch zur Synthese von 2- {[5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]carbonyl}oxolan (50)	95
4.5.4.2	Synthese von <i>N</i> -Methoxy- <i>N</i> -methyloxolan-2-carboxamid (51)	95
4.5.4.3	Synthese von 2-[(5-Bromo-2-methoxyphenyl)carbonyl]oxolan (52)	96
4.5.4.4	Synthese von 2- {[5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]-carbonyl}oxolan (50)	97
4.5.4.5	Synthese von 4-(5-Fluoro-2-hydroxyphenyl)-2-(oxolan-2-ylcarbonyl) phenol (53).....	97
4.5.5	Biaryl-Hetaryl-Ketone.....	98
4.5.5.1	Synthese von 2-Methyl-1-benzothiophen (57).....	98
4.5.5.2	Synthese von 2-Methyl-1-benzofuran (58)	99
4.5.5.3	Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(2-methyl-1-benzothiophen-3-yl)methanon (61)	99
4.5.5.4	Synthese von 3-[(5-Bromo-2-methoxyphenyl)carbonyl]-2-methyl-1-benzofuran (62)	100
4.5.5.5	Synthese von 3-[(5-Bromo-2-methoxyphenyl)carbonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol (63)	101
4.5.5.6	Synthese von [5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl](2-methyl-1-benzothiophen-3-yl)methanon (64).....	102
4.5.5.7	Synthese von 3- {[5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]-carbonyl}-2-methyl-1-benzofuran (65).....	103
4.5.5.8	Synthese von 3- {[5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]-carbonyl}-1,2-dimethyl-1H-indol (66).....	103
4.5.5.9	Synthese 4-(5-Fluoro-2-hydroxyphenyl)-2-[(2-methyl-1-benzothiophen-3-yl)carbonyl]phenol (67).....	104
4.5.5.10	Synthese von 4-(5-Fluoro-2-hydroxyphenyl)-2-[(2-methyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]phenol (68).....	105
4.5.5.11	Synthese von 2-[(1,2-Dimethyl-1H-indol-3-yl)carbonyl]-4-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)phenol (69).....	105
4.5.5.12	Versuch zur Synthese von 4-Fluoro-2- {4-hydroxy-3-[(2-methyl-1-benzothiophen-3-yl)carbonyl]phenyl}-6-nitrophenol (70).....	106
4.5.5.13	Versuch zur Synthese von 4-Fluoro-2- {4-hydroxy-3-[(2-methyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]phenyl}-6-nitrophenol (71)	106
4.5.5.14	Versuch zur Synthese von 2-Bromo-4-fluoro-6- {4-hydroxy-3-[(2-methyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]phenyl}phenol (72)	107
4.5.5.15	Versuch zur Synthese 3- {1-[5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]-2,2-bis(methylsulfanyl)ethenyl}-2-methyl-1-benzofuran (73).....	107
4.5.5.16	Synthese von 1-Bromo-2-(3,3-dimethylbut-1-yn-1-yl)benzol (76)	108
4.5.5.17	Synthese von 2- <i>tert</i> -Butyl-1-benzothiophen (77)	108
4.5.5.18	Synthese von 2-Butyl-1-benzothiophen (78)	109
4.5.5.19	Synthese von 1-(2,2-Diethoxyethoxy)-4-methylbenzol (82)	110
4.5.5.20	Synthese von 1-(2,2-Diethoxyethoxy)-4-methoxybenzol (83)	110
4.5.5.21	Synthese von 5-Methyl-1-benzofuran (84)	111
4.5.5.22	Synthese von 5-Methoxy-1-benzofuran (85)	112

4.5.5.23	Synthese von 2,5-Dimethyl-1-benzofuran (86).....	112
4.5.5.24	Synthese von 5-Methoxy-2-methyl-1-benzofuran (87).....	113
4.5.5.25	Synthese von 2-[4-(Prop-2-en-1-yloxy)phenyl]acetonitril (90).....	113
4.5.5.26	Synthese von 2-[4-Hydroxy-3-(prop-2-en-1-yl)phenyl]acetonitril (91)	114
4.5.5.27	Synthese von 2-(2-Methyl-1-benzofuran-5-yl)acetonitril (92)	114
4.5.5.28	Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(2- <i>tert</i> -butyl-1-benzothio-phen-6-yl)methanon (93)	115
4.5.5.29	Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(2-butyl-1-benzothiophen-3-yl)methanon (94).....	116
4.5.5.30	Synthese von 3-[(5-Bromo-2-methoxyphenyl)carbonyl]-2,5-dimethyl-1-benzofuran (95) und 4-Bromo-2-[(2,5-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]phenol (97)	116
4.5.5.31	Synthese von 2-{3-[(5-Bromo-2-methoxyphenyl)carbonyl]-2-methyl-1-benzofuran-5-yl}acetonitril (96)	118
4.5.5.32	Synthese von 4-[(5-Bromo-2-methoxyphenyl)carbonyl]-5-methoxy-2-methyl-1-benzofuran (98) und 6-[(5-Bromo-2-methoxyphenyl)carbonyl]-5-methoxy-2-methyl-1-benzofuran (99)	118
4.5.5.33	Synthese von (2- <i>tert</i> -Butyl-1-benzothiophen-6-yl)[5-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]methanon (100) und (2- <i>Tert</i> -butyl-1-benzothiophen-6-yl)(2-methoxyphenyl)methanon (104).....	120
4.5.5.34	Synthese von (2-Butyl-1-benzothiophen-3-yl)[5-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]methanon (101)	121
4.5.5.35	Synthese von 3-{[5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]-carbonyl}-2,5-dimethyl-1-benzofuran (102).....	121
4.5.5.36	Synthese von 2-(3-{[5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]-carbonyl}-2-methyl-1-benzofuran-5-yl)acetonitril (103).....	122
4.5.5.37	Synthese von 4-{[5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]-carbonyl}-5-methoxy-2-methyl-1-benzofuran (105)	123
4.5.5.38	Synthese von 2-[(2- <i>tert</i> -Butyl-1-benzothiophen-6-yl)carbonyl]-4-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)phenol (106).....	124
4.5.5.39	Synthese von 2-[(2-Butyl-1-benzothiophen-3-yl)carbonyl]-4-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)phenol (107).....	125
4.5.5.40	Synthese von 2-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)phenol (108).....	125
4.5.5.41	Synthese von 2-(3-{[5-(5-Fluoro-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxyphenyl]-carbonyl}-2-methyl-1-benzofuran-5-yl)acetonitril (109).....	126
4.5.5.42	Synthese von 4-{[5-(5-Fluoro-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxyphenyl]-carbonyl}-2-methyl-1-benzofuran-5-ol (110)	127
4.5.5.43	Synthese von 3-{[5-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]carbonyl}-2,5-dimethyl-1-benzofuran (113)	127
4.5.5.44	Synthese von 3-({2-methoxy-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-phenyl}carbonyl)-2,5-dimethyl-1-benzofuran (114).....	128
4.5.5.45	Synthese von 5-{3-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-hydroxyphenyl}benzol-1,3-diol (115).....	129
4.5.5.46	Synthese von 2-[(2,5-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-[4(trifluoromethoxy)phenyl]phenol (116)	129
4.5.6	Monoaryl-Hetaryl-Ketone	130
4.5.6.1	Synthese von 3-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-methoxybenzonitril (117).....	130
4.5.6.2	Synthese von 3-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-hydroxybenzonitril (118).....	131

4.5.6.3	Synthese von 5-Cyano-2-methoxybenzoesäure (120).....	131
4.5.6.4	Alternative Synthese von 3-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-... 4-methoxybenzonnitril (117).....	132
4.5.6.5	Synthese von 3-[(5-Iodo-2-methoxyphenyl)carbonyl]-2,5-dimethyl-1- benzofuran (122)	133
4.5.6.6	Synthese von 2-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4- iodophenol (123)	134
4.5.6.7	Synthese von 3-[(2-Methoxy-5-methylphenyl)carbonyl]-2,5-dimethyl-1- benzofuran (126)	134
4.5.6.8	Synthese von 2-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-methylphenol (127)	135
4.5.6.9	Synthese von 2-Bromo-4-(trifluoromethyl)phenol (129).....	136
4.5.6.10	Synthese von 2-Bromo-1-methoxy-4-(trifluoromethyl)benzol (130)	136
4.5.6.11	Synthese von 2-Methoxy-5-(trifluoromethyl)benzoesäure (131)	137
4.5.6.12	Synthese von 3-{[2-Methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]carbonyl}-2,5- dimethyl-1-benzofuran (133)	138
4.5.6.13	Synthese von 2-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4- (trifluoromethyl)phenol (134)	138
4.5.6.14	Versuch zur Synthese von (2-{3-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3- yl)carbonyl]-4-methoxyphenyl}ethynyl)trimethylsilan (136)	139
4.5.6.15	Synthese von (2-{3-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4- methoxyphenyl}ethynyl)trimethylsilan (136).....	139
4.5.6.16	Synthese von 3-[(5-Ethynyl-2-methoxyphenyl)carbonyl]-2,5-dimethyl-1- benzofuran (137)	140
4.5.6.17	Versuch zur Synthese von 2-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4- ethynylphenol (138)	141
4.5.6.18	2. Versuch zur Synthese von 2-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]- 4-ethynylphenol (138)	141
4.5.6.19	3. Versuch zur Synthese von 2-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]- 4-ethynylphenol (138).....	142
4.5.6.20	Synthese von 2-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-[2- (trimethylsilyl)ethynyl]phenol (139).....	142
4.5.6.21	4. Versuch zur Synthese von 2-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]- 4-ethynylphenol (138).....	143
4.5.7	Amine und Tetrazol.....	143
4.5.7.1	Versuch zur Synthese von 4-(Aminomethyl)-2-[(2,5-dimethyl-1-benzofuran-3- yl)carbonyl]phenol (140).....	143
4.5.7.2	Versuch zur Synthese von {3-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4- methoxyphenyl}methanamin (141).....	143
4.5.7.3	2. Versuch zur Synthese von {3-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]- 4-methoxyphenyl}methanamin (141)	144
4.5.7.4	Synthese von 3-[(2-Methoxyphenyl)carbonyl]-2,5-dimethyl-1-benzofuran (144)	144
4.5.7.5	Synthese von 2-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]phenol (145) ..	145
4.5.7.6	Synthese von 2-Chloro- <i>N</i> -({3-[(2-hydroxyphenyl)carbonyl]-2,5-dimethyl-1- benzofuran-7-yl}methyl)acetamid (148).....	146
4.5.7.7	Synthese von {3-[(2-Hydroxyphenyl)carbonyl]-2,5-dimethyl-1-benzofuran-7- yl}methanaminiumchlorid (149).....	147
4.5.7.8	Synthese von 7-Bromo-3-[(2-methoxyphenyl)carbonyl]-2,5-dimethyl-1- benzofuran (150)	147

4.5.7.9	Synthese von 2-[(7-Bromo-2,5-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-phenol (151)	148
4.5.7.10	Synthese von <i>N</i> -({3-[(7-Bromo-2,5-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-hydroxyphenyl}methyl)-2-chloroacetamid (152)	149
4.5.7.11	Synthese von 2-Chloro- <i>N</i> -({3-[(2,5-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-hydroxyphenyl}methyl)acetamid (147)	149
4.5.7.12	Synthese von {3-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-hydroxyphenyl}methanaminiumchlorid (153)	150
4.5.7.13	Synthese von <i>N</i> -({3-[(7-Bromo-2,5-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-methoxyphenyl}methyl)-2-chloroacetamid (154)	151
4.5.7.14	Synthese von 2-Chloro- <i>N</i> -({3-[(2,5-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-methoxyphenyl}methyl)acetamid (155)	151
4.5.7.15	Synthese von {3-[(7-Bromo-2,5-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-methoxyphenyl}methanaminiumchlorid (156)	152
4.5.7.16	Synthese von {3-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-methoxyphenyl}methanaminiumchlorid (157)	153
4.5.7.17	Versuch zur Synthese von 5-{3-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-methoxyphenyl}-1 <i>H</i> -1,2,3,4-tetrazol (158)	153
4.5.7.18	Versuch zur Synthese von 5-[[3-[[5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]carbonyl]-2-methyl-1-benzofuran-5-yl)methyl]-1 <i>H</i> -1,2,3,4-tetrazol (159)	154
4.5.7.19	Synthese von 2-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-(2 <i>H</i> -1,2,3,4-tetrazol-5-yl)phenol (160)	154
4.5.8	Thioketone	155
4.5.8.1	Versuch zur Synthese von [5-(5-Fluoro-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxyphenyl](2-methyl-1-benzothiophen-3-yl)methanthion (161)	155
4.5.8.2	Versuch zur Synthese von (2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)[5-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxyphenyl]methanthion (162)	155
4.5.8.3	Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(2-methyl-1-benzothiophen-3-yl)methanethion (163)	156
4.5.8.4	Versuch zur Synthese von [5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl](2-methyl-1-benzothiophen-3-yl)methanthion (164)	156
4.5.8.5	Synthese von [5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl](2-methyl-1-benzothiophen-3-yl)methanthion (164)	157
4.5.8.6	Synthese von [5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl](2-methyl-1-benzofuran-3-yl)methanthion (165)	157
4.5.8.7	Synthese von [5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl](2-methyl-1-benzothiophen-3-yl)methanthion (161)	158
4.5.8.8	Synthese von [5-(5-Fluoro-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxyphenyl](2-methyl-1-benzofuran-3-yl)methanthion (166)	159
4.5.8.9	Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(2,5-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)methanthion (167)	159
4.5.8.10	Versuch zur Synthese von (5-Bromo-2-hydroxyphenyl)(2,5-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)methanthion (168)	160
4.6	Angaben zur Strukturuntersuchung von Br 120 und 104	160
5.	Substanzübersicht	163
6.	Literaturverzeichnis	167
7.	Spektrenanhang	172

1. Einleitung

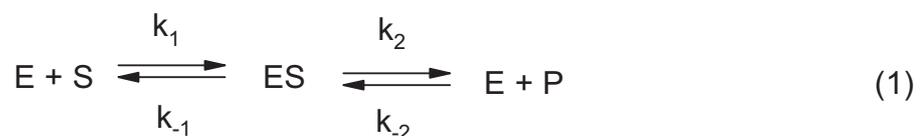
1.1 Enzyme ^[1]

Enzyme sind biologische Katalysatoren, die in jedem Lebewesen auf der Erde vorkommen. Sie erhöhen die Reaktionsgeschwindigkeit einer Reaktion, indem sie selbst mit den umzusetzenden Stoffen reagieren und so einen Übergangszustand schaffen, der eine wesentlich geringere Aktivierungsenergie hat als die entsprechende unkatalysierte Reaktion. Nach erfolgter Reaktion geht das Enzym unverändert aus der Reaktion hervor und kann erneut reagieren. Die meisten Enzyme funktionieren nach dem "induced fit"-Prinzip. Sie sind substratspezifisch, können also nur mit einem oder einer kleinen Gruppe von Stoffen reagieren, und katalysieren eine Reaktion stets in eine Richtung. Dabei ist ihre Wirksamkeit abhängig von Temperatur, pH-Wert und Substratkonzentration. Enzyme sind aus Aminosäuren aufgebaut und besitzen Molmassen von ca. 12.000 bis zu über einer Million D. Die katalytische Wirkung von Enzymen übersteigt die von künstlichen Katalysatoren bei weitem. Sie sind die wirksamsten bekannten Katalysatoren.

Enzyme werden in sechs Kategorien unterteilt: 1. Oxireduktasen, 2. Transferasen, 3. Hydrolasen, 4. Lyasen, 5. Isomerasen und 6. Ligasen. Durch Beeinflussung der Aktivität eines bestimmten Enzyms, z. B. durch Inhibitoren, können im Organismus gezielt bestimmte Effekte erreicht werden.

1.2 Inhibition ^[1]

Die Theorie zur Enzymkinetik wurde von Michaelis und Menten entwickelt. Sie besagt, dass ein Enzym mit einem Substratmolekül zunächst einen Enzym-Substrat-Komplex bildet, und dieser schließlich im zweiten Schritt zum Produkt und wieder zum freien Enzym reagiert.



Aus dieser Beziehung lässt sich eine Geschwindigkeitsgleichung ableiten, welche den Namen Michaelis-Menten-Gleichung trägt.

$$v_0 = \frac{v_{\max}[S]}{K_M + [S]} \quad (2)$$

v_0 ist definiert als die Anfangsgeschwindigkeit der Reaktion, v_{\max} die Maximalgeschwindigkeit der Reaktion bei Substratsättigung, $[S]$ die Substratkonzentration und K_M die Michaelis-Menten-Konstante. Sie gibt an, wie groß die Affinität eines Enzyms zum entsprechenden Substrat ist. Je kleiner K_m , desto größer die Affinität des Enzyms zum Substrat. Trägt man $[S]$ gegen v auf, so erhält man qualitativ folgende Kurve (Abb. 1.2-1).

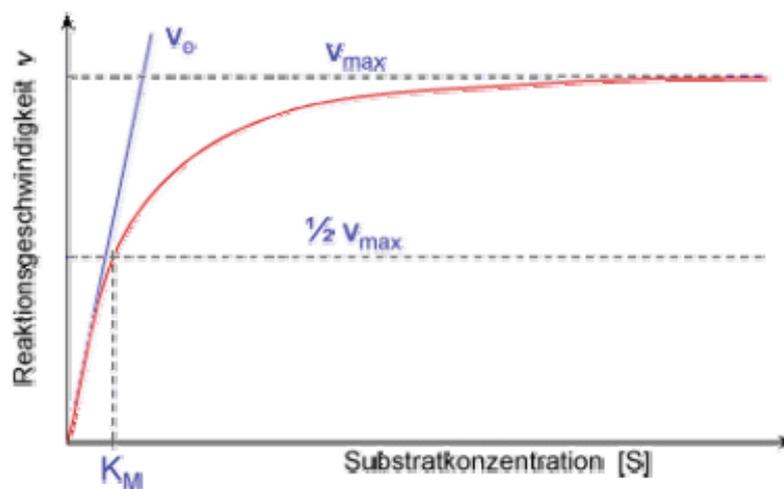
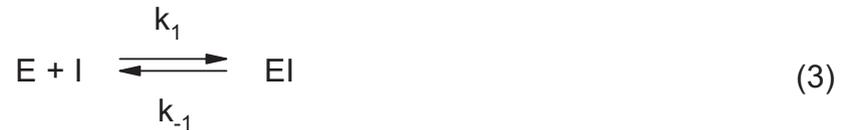


Abb. 1.2-1, vgl.^[2]: Auftragung von $[S]$ gegen V

Ist die Substratkonzentration niedrig, verläuft die Reaktionsgeschwindigkeit proportional zur Substratkonzentration. Ist die Substratkonzentration hingegen hoch, tritt irgendwann eine Sättigung des Enzyms ein, und die Geschwindigkeit wird unabhängig von der Substratkonzentration.

Inhibitoren sind Stoffe, die Enzyme in ihrer Aktivität hemmen und so die Geschwindigkeit der Reaktion herabsetzen oder die Reaktion ganz zum Erliegen bringen. Man unterscheidet zwischen reversiblen und irreversiblen Inhibitoren. Letztere blockieren ein Enzym dauerhaft und unwiderruflich. Reversible Inhibitoren stehen im Gleichgewicht mit dem Enzym oder dem Enzym-Substrat-Komplex. Man unterscheidet drei Arten von reversibler Inhibition:

1. kompetitive Inhibition: Der Inhibitor hat strukturelle Ähnlichkeit mit dem Substrat und konkurriert mit diesem um das aktive Zentrum des Enzyms. Bindet er an das aktive Zentrum, bildet sich ein Enzym-Inhibitor-Komplex und das Substrat kann nicht mehr umgesetzt werden.



Die Dissoziationskonstante K_i des Komplexes ist die Inhibitorkonstante:

$$K_i = \frac{[E][I]}{[EI]} \quad (4)$$

Ist die Substratkonzentration hoch genug, kann die Reaktion trotz des Inhibitors ein normales v_{\max} zeigen, da es sich um eine reversible Inhibition handelt. Lediglich die Substratkonzentration, bei der $V_0 = 1/2 v_{\max}$ also K_m ist, ist durch den Inhibitor höher.

2. unkompetitive Inhibition: Der Inhibitor bindet nicht an das aktive Zentrum des Enzyms und konkurriert mit dem Substrat, sondern bindet an einen bestehenden Enzym-Substrat-Komplex und verhindert so die Produktbildung. Als Folge wird v_{\max} erniedrigt.

3. nichtkompetitive Inhibition: Der Inhibitor bindet nicht an das aktive Zentrum des Enzyms, sondern an eine andere Stelle und setzt so die Aktivität herab. Er beeinflusst nicht die Substratbindung an das Enzym. Als Folge wird v_{\max} erniedrigt, K_M wird jedoch meist nicht beeinflusst.

Je stärker die Affinität eines Inhibitors an das Enzym, desto stärker wird das Enzym gehemmt. Die Affinität eines Inhibitors zum Enzym gibt der K_i -Wert wieder. Je kleiner K_i , desto effektiver ist der Inhibitor. Eine zweite Kenngröße für die Effektivität eines Inhibitors ist der IC_{50} -Wert. Er gibt an, bei welcher Inhibitorkonzentration die Aktivität des Enzyms um die Hälfte reduziert wird.

1.3 Peptidyl-Prolyl-*cis/trans*-Isomerasen

Peptidyl-Prolyl-*cis/trans*-Isomerasen (PPIasen) wurden 1984 erstmal von G. Fischer entdeckt und beschrieben.^[3] Sie katalysieren die *cis/trans*-Isomerisierung der Peptidbindung vor einem Prolin.^[4] Die Struktur eines Proteins hängt von der Stabilität der Amidbindungen ab, die es beinhaltet. Es gibt zwei energetisch bevorzugte Konformationen, nämlich die *cis*- und die *trans*-Form. Die Peptidbindungen in fast allen im menschlichen Genom codierten Aminosäuren bevorzugen die *trans*-Konformation. Nur die Peptidbindung vor einem Prolin weist in der *cis*-Konformation eine ähnliche thermodynamische Stabilität auf wie die *trans*-Konformation. So kann das Vorkommen der *cis*-Form einen großen Einfluss auf Signalprozesse innerhalb einer lebenden Zelle haben. PPIasen katalysieren die *cis/trans*-Isomerisierung vor einem Prolin, deren Energiebarriere der Rotation 75 - 100 kJ/mol beträgt.^[5]

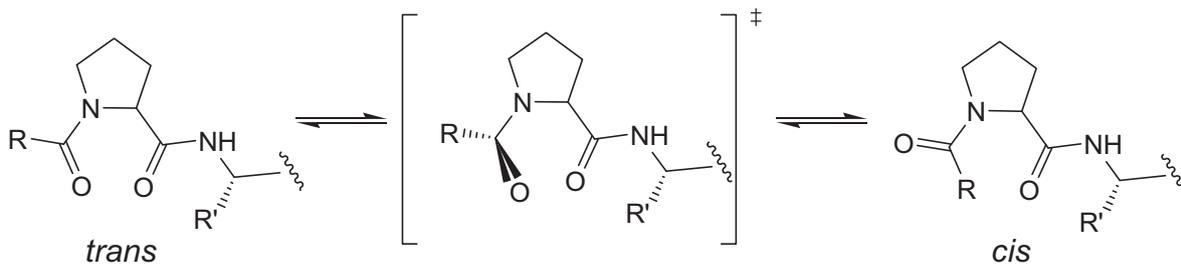


Abb. 1.3-1: *cis/trans*-Isomerisierung der Peptidbindung vor einem Prolin

PPIasen werden in drei Familien unterteilt: 1. Die Cyclophiline, 2. die FK-506 bindenden Proteine und 3. die Parvuline, zu denen auch das humane Pin1 gehört, an dem die in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen getestet werden. Pin1 ist spezifisch für die Isomerisierung der Peptidbindung eines phosphorylierten Serins oder Threonins vor einem Prolin.^[4] Diese Isomerisierung spielt eine wichtige Rolle bei der Proteinfaltung während des Zellzyklus in eukaryotischen Zellen. Da in Tumorzellen diese Enzyme überexprimiert werden, und sie so unkontrolliertes Zellwachstum begünstigen, sind sie in den letzten Jahren als Target für Antikrebswirkstoffe ausgemacht worden. Außerdem spielen sie bei der Entwicklung der Alzheimer-Krankheit eine Rolle.^{[6],[7]} Gelänge es, diese Enzymklasse wirksam zu hemmen, könnte Tumorwachstum verlangsamt oder gar gestoppt werden und es könnte zur Apoptose der betreffenden Zellen kommen.

1.4 Bekannte PPIase-Inhibitoren

Aufgrund der Tatsache, dass PPIasen ein viel versprechender Ansatzpunkt in der Antikrebswirkstoffforschung darstellen, sind schon zahlreiche Versuche unternommen worden, natürliche als auch synthetische Wirkstoffe zu finden, die als Inhibitoren wirksam sein könnten.^{[7],[8]}

Ein bekannter, für Parvuline spezifischer Inhibitor, ist 5-Hydroxy-1,4-naphtochinon (Juglon) (**1**). Es hat einen K_i -Wert von 55.9 ± 20.4 nM.^[9]

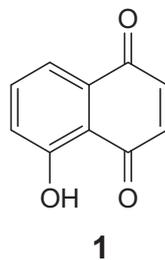


Abb. 1.4-1: 5-Hydroxy-1,4-naphtochinon

Ein anderer bekannter Inhibitor ist das PiB **2**. Es hat einen IC_{50} -Wert von 1.5 μ M.^[10]

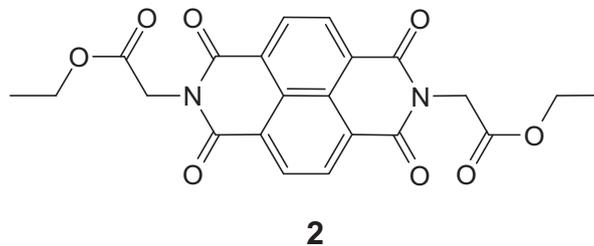


Abb. 1.4-2: PiB

Weitere bekannte Inhibitoren sind Derivate des Naturstoffs Pecticinnamin E, welche einen K_i -Wert von bis zu 0.6 μ M erreichen. Außerdem wurden Substratmimetika synthetisiert, welche sich nur durch kleine strukturelle Veränderungen vom eigentlichen Substrat unterscheiden. Sie erreichen K_i -Werte bis zu 1.2 nM.^{[11],[12],[13]}

Eine modernere Inhibitorklasse stellen Benzimidazol-/Indol- und Benzimidazolpropionat-Derivate dar. Mit ihnen konnten IC_{50} -Werte von bis zu 0.025 μ M erreicht werden.^[14]

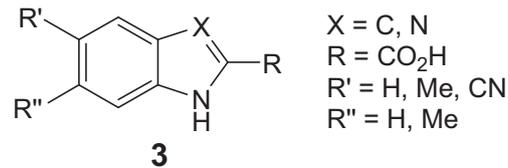


Abb. 1.4-3: Indol-/Benzimidazolderivate als Pin1 Inhibitor

Mit cyclischen, membrangängigen Peptiden konnten IC₅₀-Werte von bis zu 0.031 μM erreicht werden.^[15] Mit Phenylimidazol-Derivaten (**4**) wurden IC₅₀-Werte von bis zu 0.32 μM erzielt.^[16]

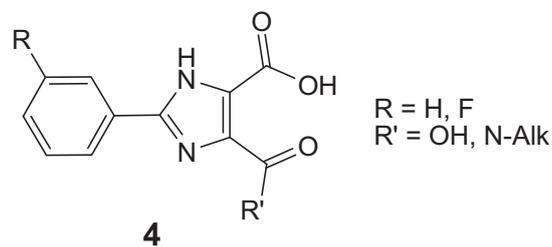


Abb. 1.4-4: Phenylimidazolderivate

Zuletzt sollen noch Inhibitoren erwähnt werden, die in diesem Arbeitskreis in früheren Arbeiten synthetisiert wurden. Es handelt sich dabei um Stoffe mit einer Aryl-Indanyl-Grundstruktur (**5**), von denen mehrere Derivate gute Inhibitorwirksamkeit besitzen. Es konnten K_i-Werte von bis zu 0.2 ± 0.1 μM erreicht werden (Abb. 1.4-5).^[17]

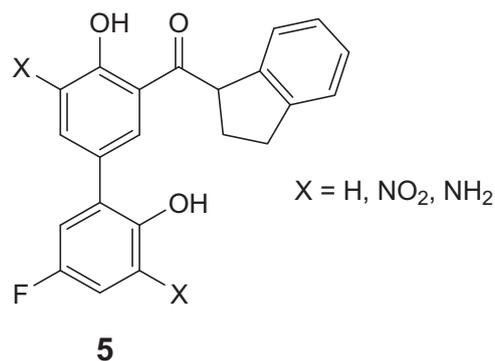


Abb. 1.4-5: Arylindanylketon

In der Literatur sind weiterhin viele Versuche beschrieben, peptidische oder künstliche Inhibitoren zu entwickeln und zu testen.^{[18],[19],[20]}

1.5 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, neue und wirksame Inhibitoren für PPIasen zu synthetisieren und deren Inhibitorwirksamkeit zu untersuchen. Dabei sollen nicht nur effiziente, sondern im weiteren Verlauf auch wasserlösliche Substanzen synthetisiert werden, damit diese auch bei eventuellen späteren *in vivo* Untersuchungen verwendet werden können. Bei allen Verbindungen wird hier, wie auch schon in früheren Arbeiten^[17], das Konzept der Nachahmung des verdrillten Übergangszustandes während der Isomerisierung der Peptidbindung zugrunde gelegt. Zielstrukturen sind dabei Arylcyclopentylketone und Aryl-Hetaryl-Ketone, von denen erwartet wird, dass sie diese strukturellen Voraussetzungen besitzen (Abb. 1.5-1).

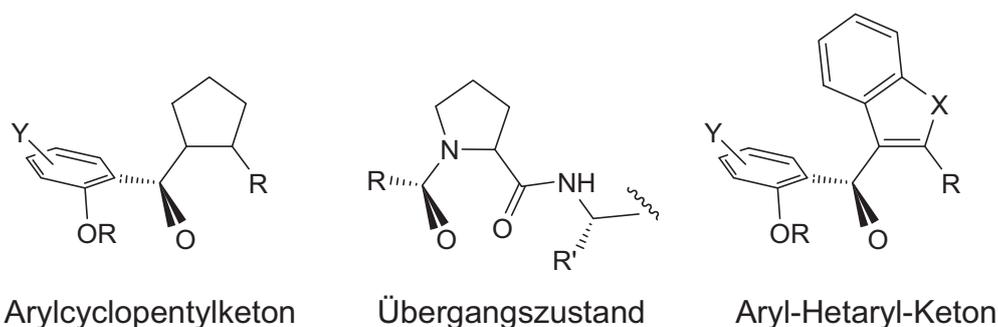


Abb. 1.5-1: Nachahmung des Übergangszustandes durch Arylcyclopentyl- und Aryl-Hetaryl-Ketone

In früheren Arbeiten an Arylindanylketonen wurde versucht, enantiomerenreine Verbindungen zu erhalten. Diese hatten höhere Wirksamkeiten als ihre entsprechenden racemischen Gemische, allerdings racemisiert ein Teil dieser Substanzen unter den Bedingungen im Testassay.^{[17],[21],[22]} Daher sollen nun durch die Aryl-Hetaryl-Ketone Substanzen ohne Stereozentrum synthetisiert werden. Als Heteroaromaten sollen dabei Benzofurane, Benzothiophene und Indol fungieren (X = O, S, NMe). Diese werden mit einer Alkylfunktion in 2-Position ausgestattet, um Planarität der aromatischen Systeme an der Carbonylgruppe zu vermeiden.

Die Inhibitorwirksamkeit der neuen Substanzen wird an der Max-Planck-Forschungsstelle für Enzymologie der Proteinfaltung in Halle/Saale von Herrn. Prof. Dr. G. Fischer und seinen Mitarbeitern untersucht. Die Substanzen erhalten dabei die Kennung **Br** mit einer laufenden Nummer.

2. Hauptteil

2.1 Synthese der Arylcyclopentylketone, Arylprolinylketone, Arylfuranylketon und Arylindanylketon

2.1.1 Arylcyclopentylketone

Bereits in meiner Diplomarbeit^[20] wurden Arylcyclopentylketone synthetisiert, deren Inhibitionswirkung allerdings hinter den Erwartungen zurückblieb. Es sollte nun versucht werden, weitere Derivate dieser Stoffklasse mit einer verbesserten Wirksamkeit zu synthetisieren. Zunächst wurde durch eine in diesem Arbeitskreis entdeckte Reaktion^[17] kommerziell erhältliche Cyclopentancarbonsäure (**6**) mit 2-Brom-4-fluoranisol (**7**) zum Biarylketon **8** umgesetzt (Abb. 2.1.1-1).

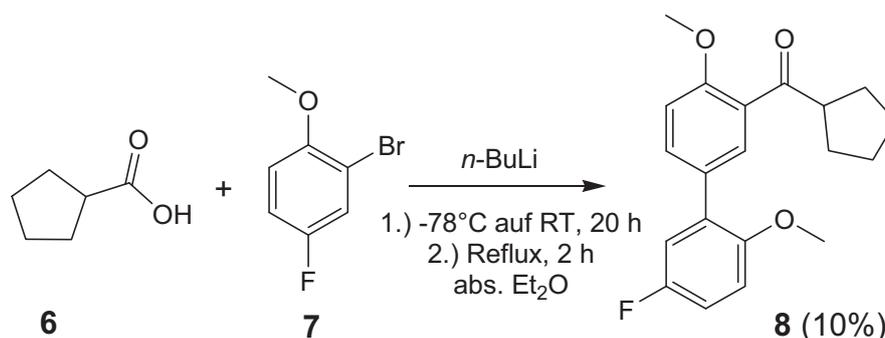


Abb. 2.1.1-1: Synthese des Ketons **8**

Anschließend wurden die Methoxygruppen mit Bortribromid entfernt^[24] und zur Verbesserung der Wasserlöslichkeit mit rauchender Salpetersäure eine Nitrogruppe eingeführt^[25] (Abb. 2.1.1-2).

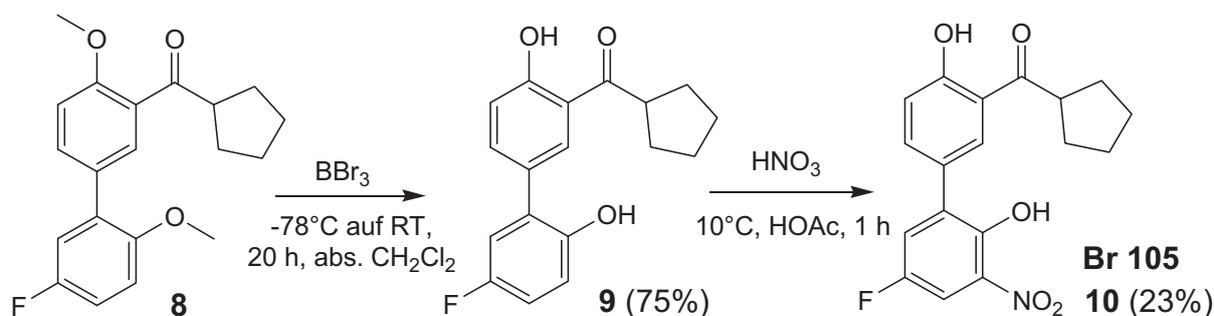


Abb. 2.1.1-2: Synthese der Ketone **9** und **10**

Eine andere Syntheseroute musste genutzt werden, um am "unteren" Phenylring ein anderes Substitutionsmuster zu erhalten und um an der 2-Position des Cyclopentylteils eine Methylgruppe einzuführen. Dazu wurde Cyclopentancarbonsäurechlorid (**11**) in einer Friedel-Crafts-Acylierung mit 4-Bromanisol (**12**) umgesetzt^[26] (Abb. 2.1.1-3).

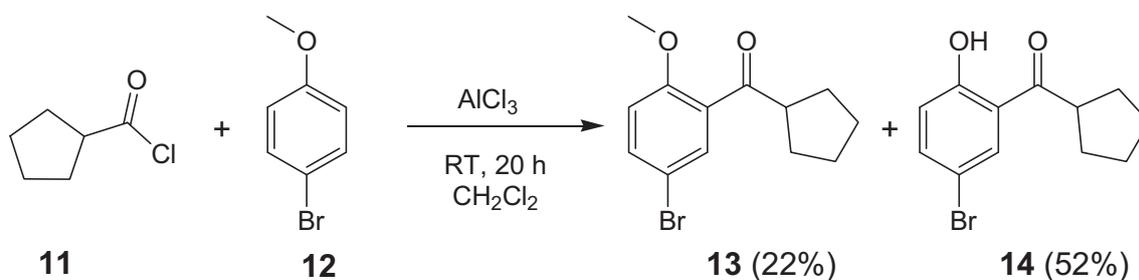


Abb. 2.1.1-3: Friedel-Crafts-Acylierung

Das eingesetzte Aluminiumchlorid entschützte ungewollt noch die Methoxygruppe zur Hydroxygruppe der Verbindung **14**. Diese wurde mit Kaliumcarbonat und Methyljodid wieder zum gewünschten Keton **13** umgesetzt.^[27]

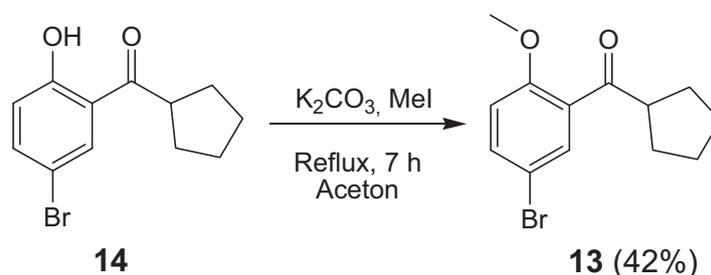


Abb. 2.1.1-4: Methylierung des Ketons **14**

Die Methylgruppe in der 2-Position des Cyclopentylteils wurde mittels vinyloger Cuprataddition eingebracht.^[28] Das vinyloge System wurde aufgebaut, indem das acide Proton in α -Position zur Carbonylgruppe entfernt und das entstandene Anion mit Phenylselenenylbromid umgesetzt wurde. *In situ* wird dieses α -Phenylselenenylketon dann mit Wasserstoffperoxid oxidiert, und in einer spontanen 2,3-sigmatropen Verschiebung wird Phenylselenol eliminiert.^[29]

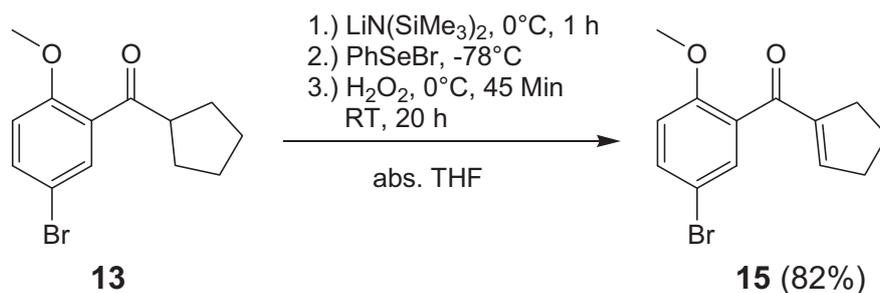
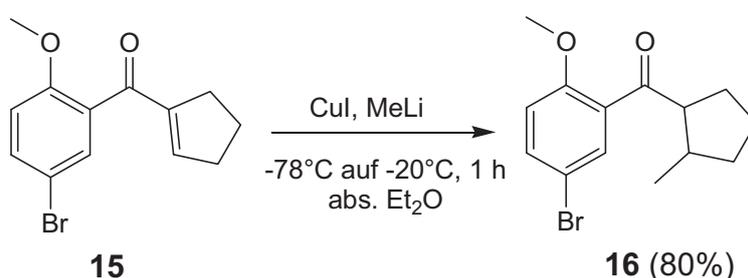
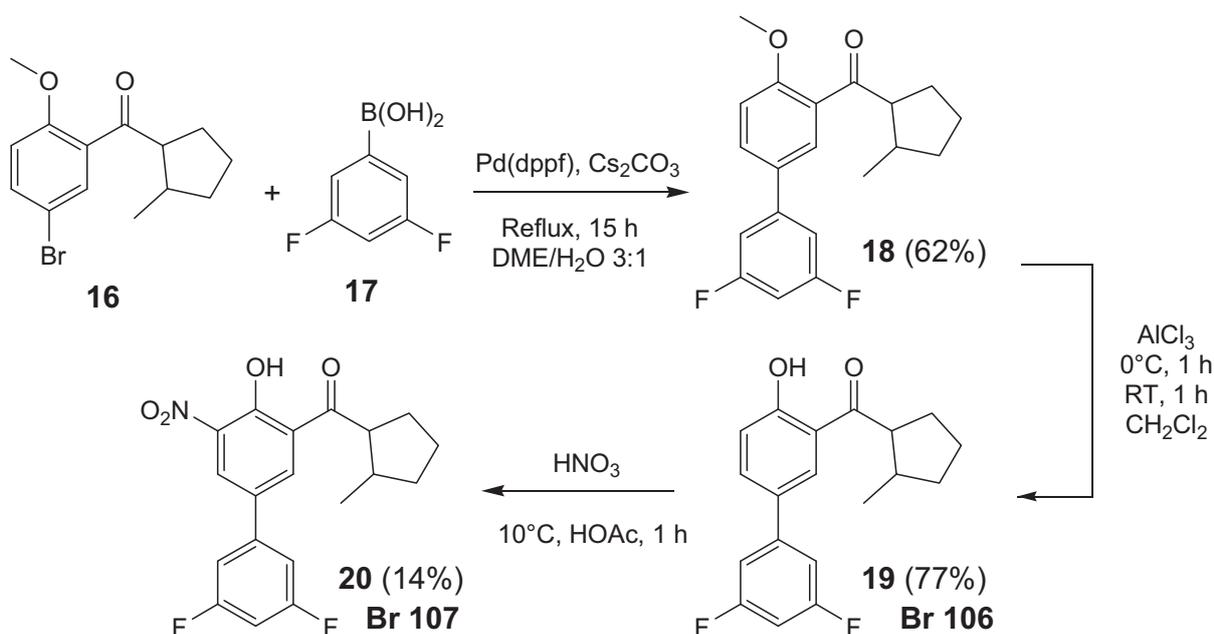


Abb. 2.1.1-5: Aufbau eines Michael-Systems zur vinylogenen Addition

An das erhaltene Enon **15** konnte nun Methylcuprat addiert werden (Abb. 2.1.1-6).

Abb. 2.1.1-6: Addition des Cuprats an Verbindung **15**

Die so erhaltene Verbindung **16** wurde nun in einer Suzuki-Reaktion mit 3,5-Difluorphenylboronsäure (**17**) umgesetzt.^[30] Anschließend wurde mit Aluminiumchlorid die Methoxygruppe entfernt^[31] und mit rauchender Salpetersäure nitriert (Abb. 2.1.1-7).

Abb. 2.1.1-7: Synthese von **20**

Die erhaltenen Verbindungen **10**, **19** und **20** erhalten die Kennzeichnungen **Br 105**, **Br 106** und **Br 107**.

2.1.2 Arylindanylketon

Um zu untersuchen, inwiefern ein Phenylring am Cyclopentylrest die Wirksamkeit einer Verbindung beeinflusst, und ob dieser für eine bessere Inhibitorwirkung notwendig ist, wurde das Arylindanyl-Analogon zum Keton **19** synthetisiert. Dazu wurde zunächst Inden mit *n*-Butyllithium metalliert und anschließend mit Trockeneis zur Carbonsäure **22** umgesetzt.^[17] Mit Thionylchlorid wurde anschließend das Säurechlorid **23** dargestellt, woraufhin versucht wurde, dieses in einer Friedel-Crafts-Reaktion zum Enon **24** umzusetzen. Diese Reaktion brachte allerdings kein Produkt hervor (Abb. 2.1.2-1).

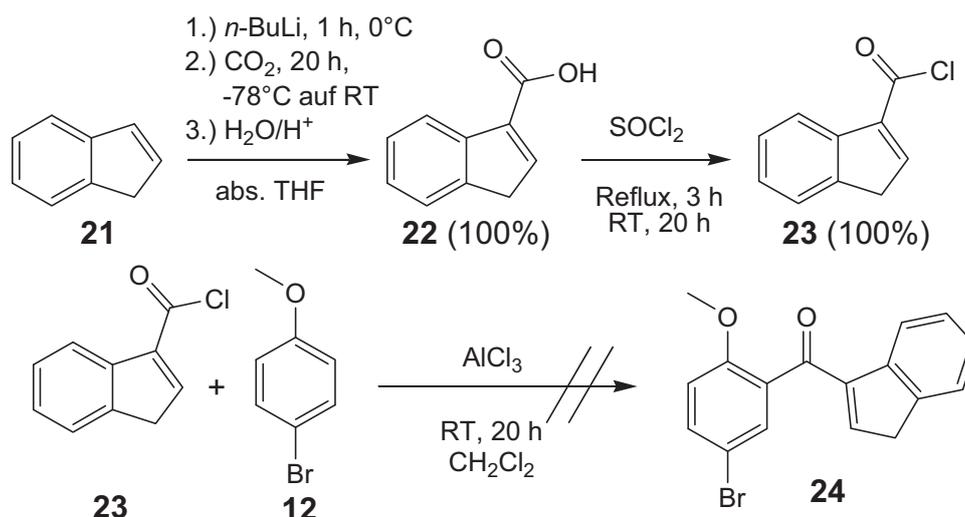


Abb. 2.1.2-1: Versuch zur Synthese des Enons **24**

Alternativ wurde versucht, aus dem Indencarbonsäurechlorid mit *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (**25**) das Weinrebamid **26** darzustellen.^[32] Auch diese Reaktion brachte nicht das gewünschte Produkt.

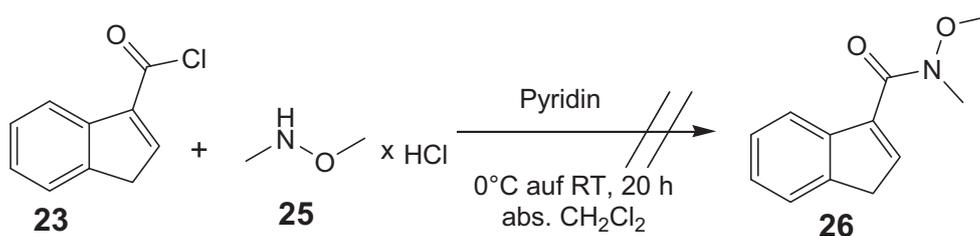


Abb. 2.1.2-2: Versuch zur Synthese des Weinreb-Amids **26**

Da die Versuche, das Enon **24** ohne Hydrierung der Indencarbonsäure zu erhalten, fehlschlagen, wurde die Indencarbonsäure zur Indancarbonsäure (**27**) hydriert und ebenfalls mit Thionylchlorid das Säurechlorid **28** dargestellt.^[17]

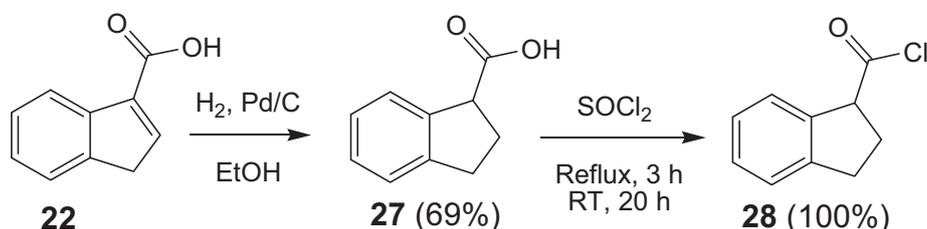


Abb. 2.1.2-3: Hydrierung der Indencarbonsäure zur Indancarbonsäure und das Darstellung des Säurechlorids **28**

Die weitere Syntheseroute sah nun vor, entweder über eine Friedel-Crafts-Acylierung das Keton **29** direkt zu erhalten, oder den Weg über das entsprechende Weinreb-Amid zu gehen. Die Umsetzung des Säurechlorids **28** in einer Friedel-Crafts-Acylierung mit 4-Bromanisol **12** brachte nicht das gewünschte Produkt, deshalb wurde **28** zum Weinreb-Amid umgesetzt, und dieses anschließend mit 2,4-Dibromanisol **31** und *n*-Butyllithium zum Keton **29** umgesetzt (Abb. 2.1.2-4).^[17]

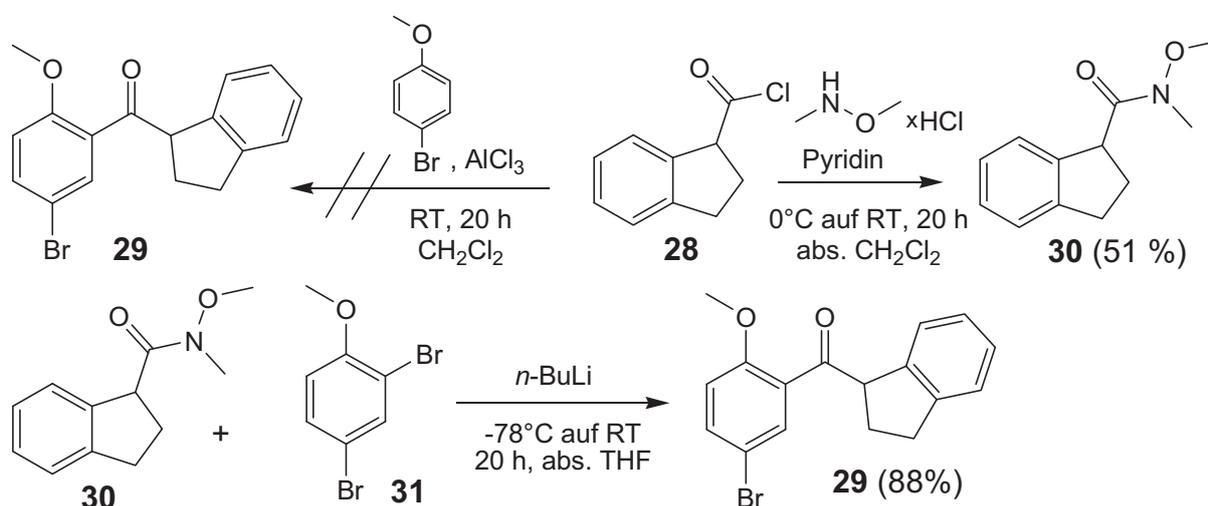


Abb. 2.1.2-4: Synthese des Weinreb-Amids **30** und Umsetzung mit 2,4-Dibromanisol zum Keton **29**

Um an das Keton **29** ein Cuprat addieren zu können, musste zunächst wieder ein Michael-System aufgebaut werden. Ein Vorgehen wie bei Verbindung **15** im vorherigen Kapitel unter analogen Bedingungen brachte nicht das gewünschte Produkt **24**. Es wurde vermutet, dass die Oxidation des α -Phenylselenylketons mit

Wasserstoffperoxid zu drastische Bedingungen für den Indanylrest darstellten. Das α -Phenylselenylketon wurde daher isoliert, in abs. Dichlormethan gelöst und die Oxidation mit *m*-Chlorperbenzoesäure als Oxidationsmittel durchgeführt. Sie lieferte das gewünschte Enon **24** mit einer Ausbeute von 32 % (Abb. 2.1.2-5).

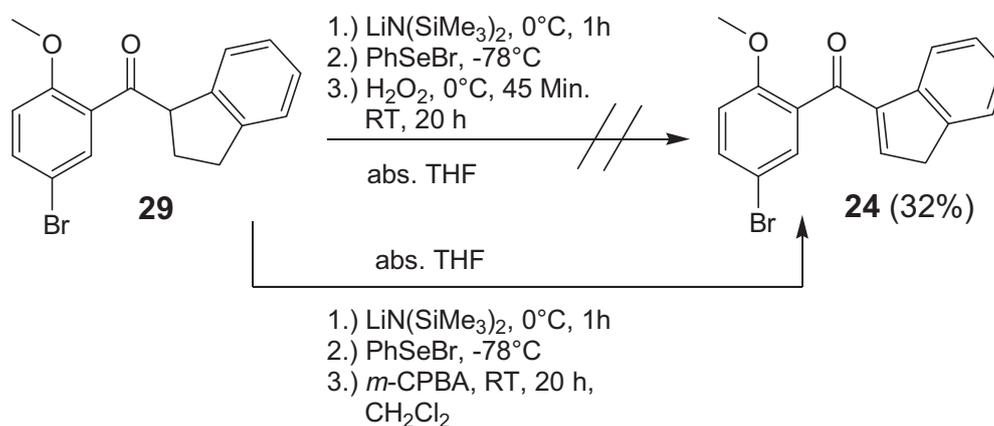


Abb. 2.1.2-5: Synthese des Enons **24**

An das Enon **24** konnte nun unter analogen Bedingungen, wie im vorherigen Kapitel beschrieben, Methylcuprat addiert und mittels Suzuki-Kupplung das Keton **33** synthetisiert werden (Abb. 2.1.2-6).

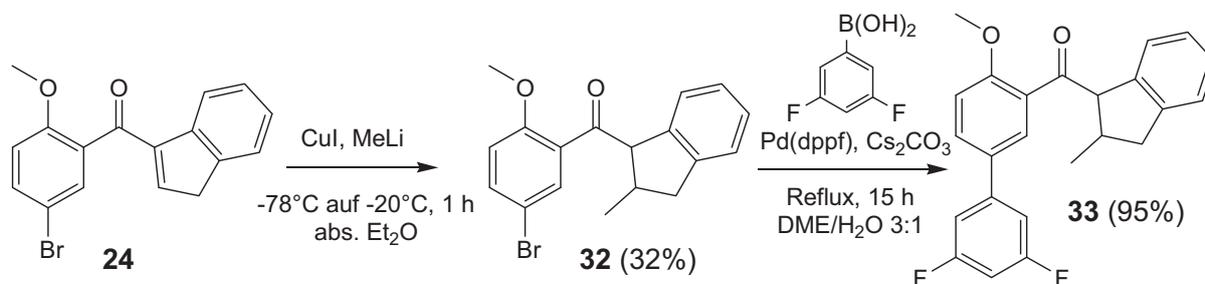
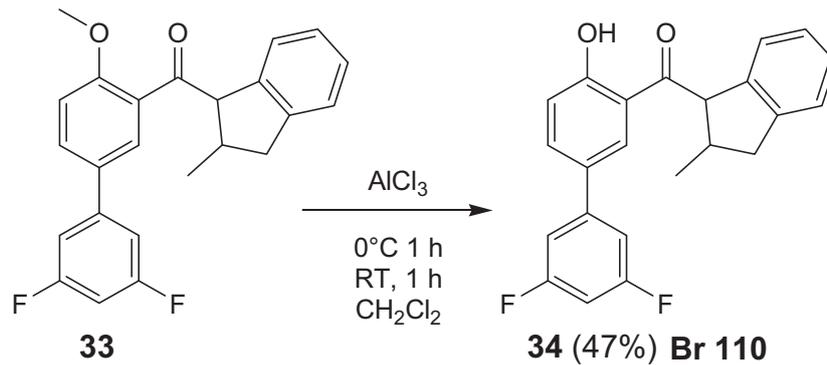


Abb. 2.1.2-6: Addition von Methylcuprat an **24** und Suzuki-Kupplung zum Keton **33**

Die Methoxygruppe des Ketons **33** wurde weiterhin mit Aluminiumchlorid entschützt und man erhielt das Keton **34** mit einer Ausbeute von 47 %. Die Verbindung erhält die Kennzeichnung **Br 110**.

Abb. 2.1.2-7: Entschützen des Ketons **33** zu **34**

2.1.3 Arylprolinylketone

Um dem natürlichen Substrat der PPIasen strukturell ähnlicher zu werden, wurde versucht, Arylprolinylketone zu synthetisieren. In einer früheren Arbeit wurde gezeigt, dass Verbindungen, in denen die Carbonylfunktion Teil einer Amidgruppe ist, keine signifikante Inhibitorwirkung haben.^[33]

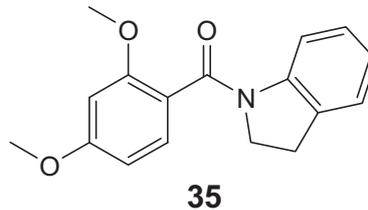
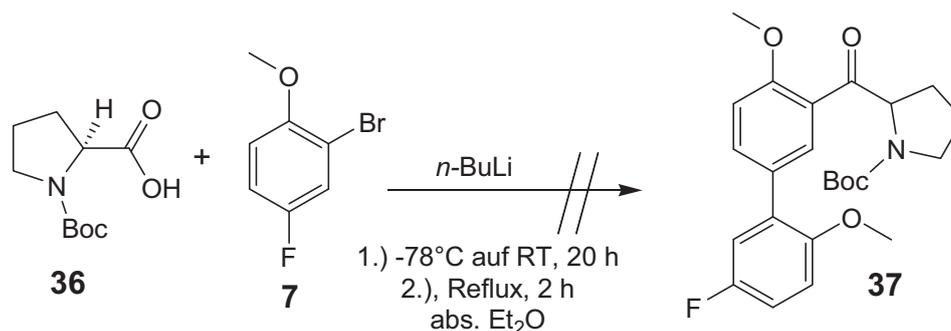
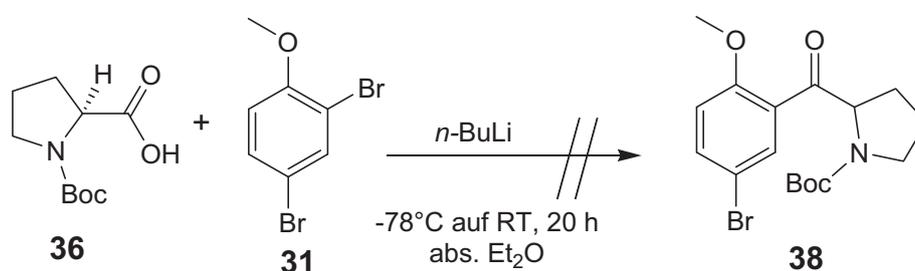


Abb. 2.1.3-1: (Indolin-1-yl)(2,4-dimethoxyphenyl)methanon

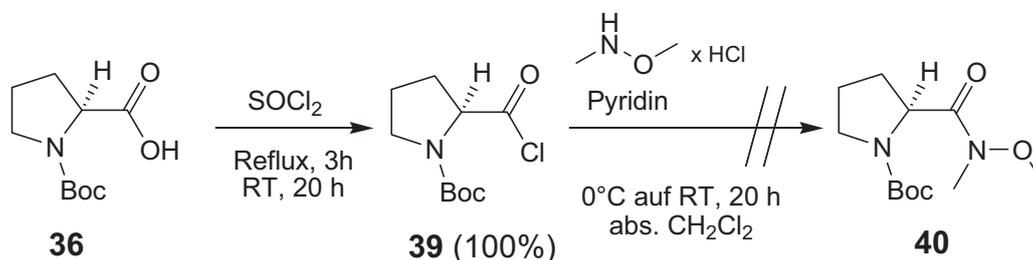
Der K_i -Wert von Verbindung **35** ist größer als 100 μM . Um zu untersuchen, ob die Inhibitionswirkung verbessert wird, wenn der Stickstoff in β -Position steht, wurden zwei Arylprolinylketone synthetisiert. Es wurde dabei von (*S*)-Prolin und von (*R/S*)-Prolin als Grundsubstanzen ausgegangen. Zunächst wurde mit Boc-geschütztem (*S*)-Prolin (**36**) und 2-Brom-4-fluoranisol (**7**) versucht, auf direktem Weg ein Biarylderivat herzustellen.

Abb. 2.1.3-2: Versuch zur Darstellung von **37**

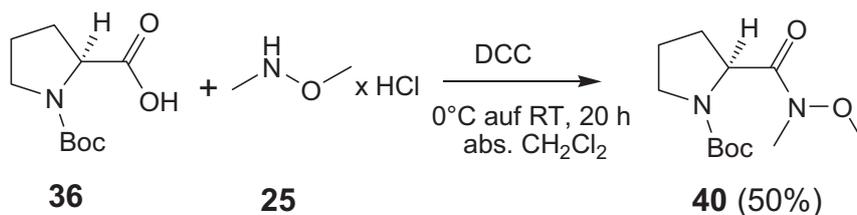
Diese Reaktion brachte nicht das gewünschte Produkt. Auch die Umsetzung von Substanz **36** mit 2,4-Dibromanisol (**31**) lieferte nicht das gewünschte Ergebnis.

Abb. 2.1.3-3: Versuch zur Darstellung von **38**

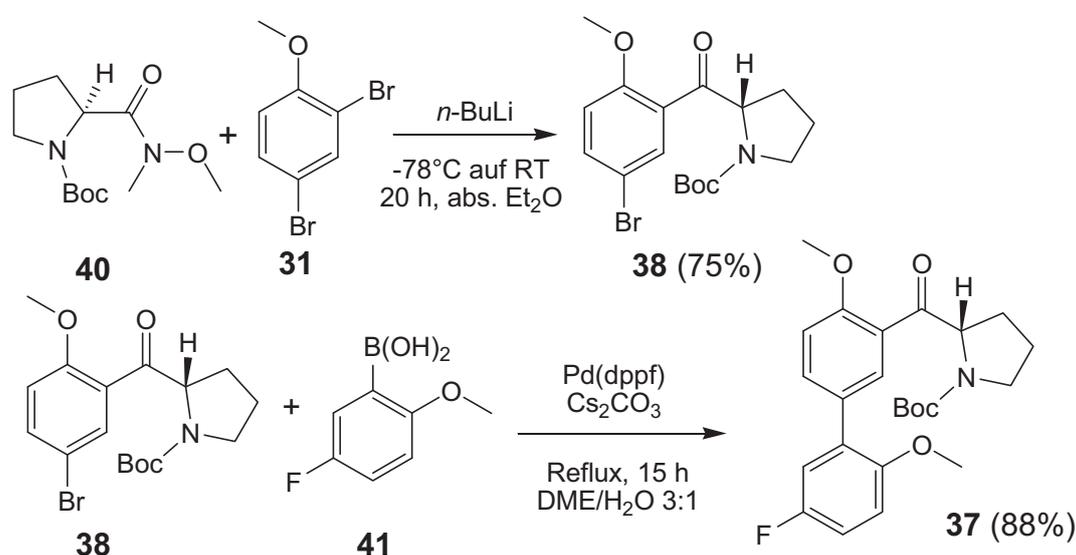
Ein alternativer Syntheseweg führte wieder über das Weinreb-Amid (**40**). Dazu wurde aus **36** mit Thionylchlorid das entsprechende Säurechlorid **39** dargestellt und danach mit *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (**25**) umgesetzt. Leider gelang auf diesem Weg die Synthese des Weinreb-Amids **40** nicht.

Abb. 2.1.3-4: Versuch zur Darstellung des Weinreb-Amids **40** über das Säurechlorid **39**

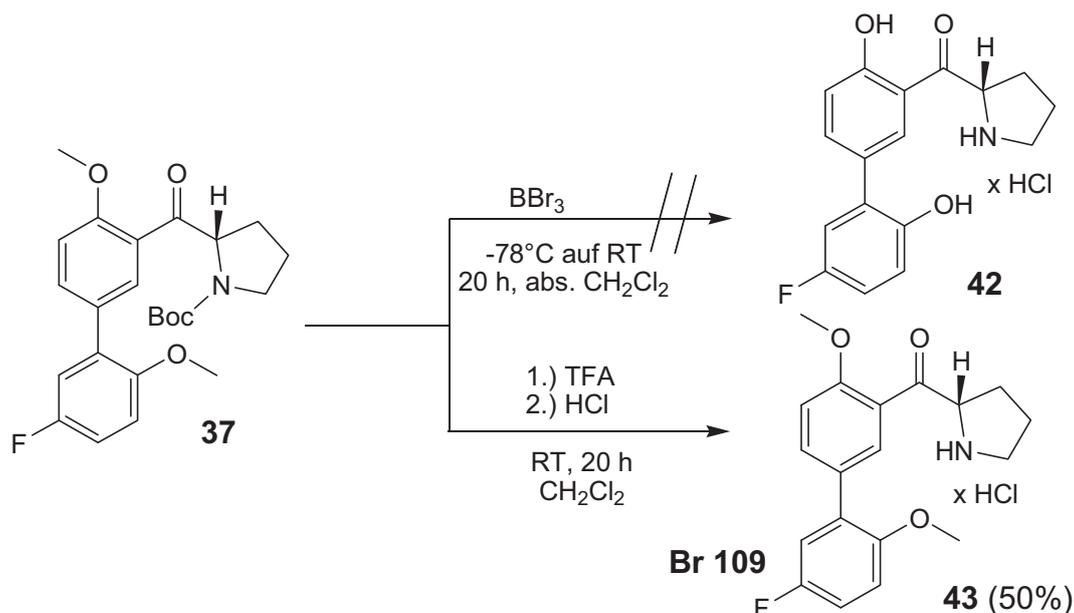
Eine andere Methode, um das Weinreb-Amid **40** zu erhalten, ist die direkte Umsetzung von Boc-geschütztem (*S*)-Prolin (**36**) mit *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (**25**) unter Einsatz des Kopplungsreagenzes Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) nach Literatur^[34].

Abb. 2.1.3-5: Synthese des Weinreb-Amids **40**

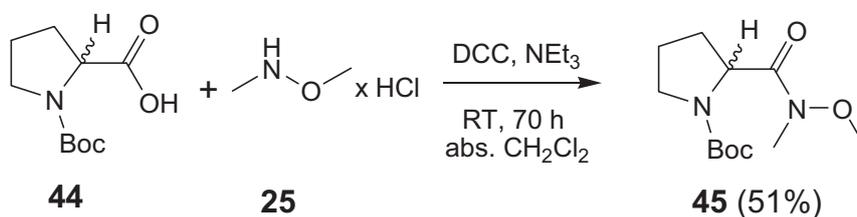
Das erhaltene Weinreb-Amid wurde anschließend mit lithiiertem 2,4-Dibromanisol zum Keton **38**, und dieses danach mittels Suzuki-Kupplung mit 2-Methoxy-4-fluorphenylboronsäure zum Keton **37** umgesetzt (Abb. 2.1.3-6).

Abb. 2.1.3-6: Synthese des Ketons **38** und des Biarylketons **37**

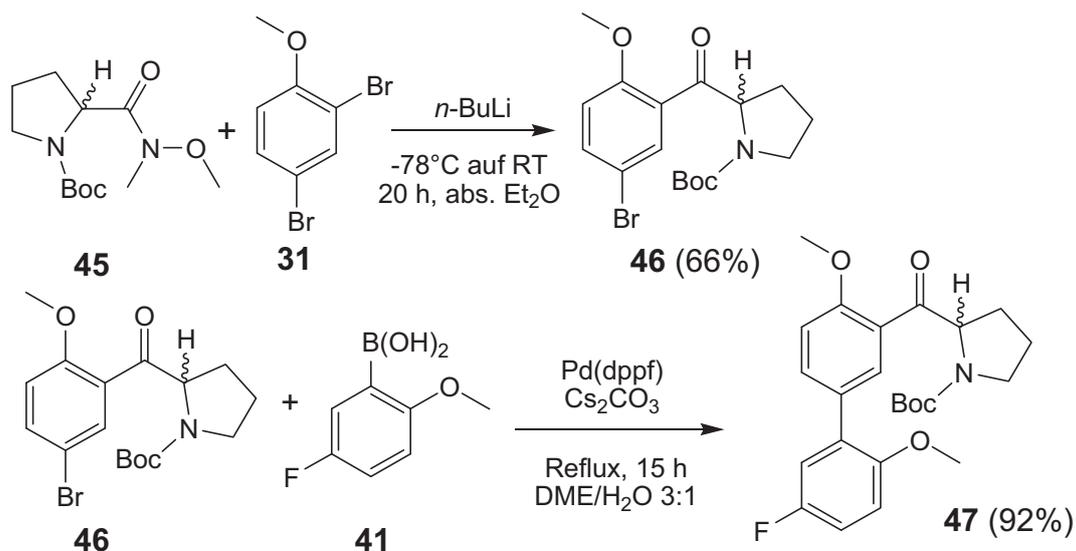
Zuletzt sollte noch die Boc-Schutzgruppe und die beiden Methoxygruppen entfernt werden. Es wurde vermutet, dass dies mit Bortribromid möglich sein sollte, allerdings gelang die Reaktion nicht und das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden. Es wurde stattdessen auf das Entfernen der Methoxygruppen verzichtet und mit Trifluoressigsäure lediglich die Boc-Schutzgruppe entfernt. Anschließendes Ausfällen des Hydrochloridsalzes aus Dichlormethan mit Chlorwasserstoff in Ether lieferte das Keton **43** (Abb. 2.1.3-7).

Abb. 2.1.3-7: Versuch zur Darstellung von **42** und Synthese von **43**

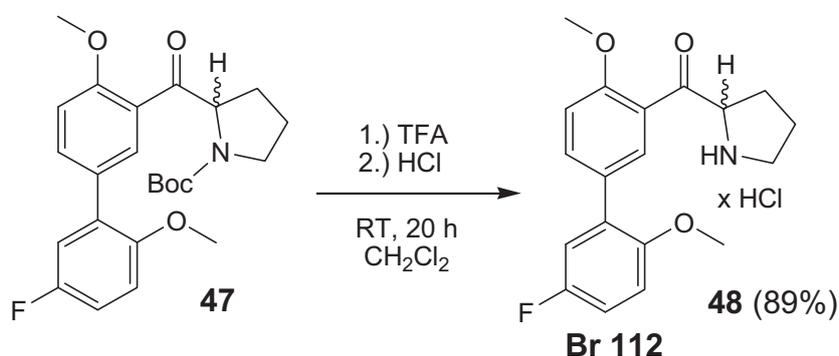
Das dargestellte Keton **43** ist aus (*S*)-Prolin dargestellt worden. Um zu überprüfen, ob das erhaltene Enantiomer eine höhere Wirksamkeit besitzt, wurde ein entsprechendes Keton aus racemischen-Prolin synthetisiert, da enantiomerenreines (*R*)-Prolin im kommerziellen Handel sehr teuer ist. Wäre das Enantiomer wirksamer, wäre eine höhere Wirksamkeit aber auch schon beim racemischen Keton **48** zu erkennen. Wie zuvor wurde bei der Synthese von Boc-geschütztem (*R/S*)-Prolin ausgegangen, allerdings wurden die Bedingungen für die Synthese des Weinreb-Amids leicht nach Literatur^[35] variiert. Die gewünschte Verbindung **44** konnte so mit 51 % Ausbeute erhalten werden.

Abb. 2.1.3-8: Synthese des Weinreb-Amids **45**

Anschließende Umsetzung mit lithiiertem 2,4-Dibromanisol und Suzuki-Kupplung mit 2-Methoxy-4-fluorphenylboronsäure lieferte die Ketone **46** und **47** (Abb. 2.1.3-9).

Abb. 2.1.3-9: Synthese der Ketone **46** und **47**

Zum Entfernen der Boc-Schutzgruppe wurde erneut Trifluoressigsäure eingesetzt. Anschließendes Ausfällen des Hydrochloridsalzes aus Dichlormethan wurde mit Chlorwasserstoff in Ether erreicht.

Abb. 2.1.3-10: Darstellung des Ketons **48**

Die Verbindungen **43** und **48** erhalten die Kennzeichnungen **Br 109** und **Br 112**.

2.1.4 Arylfuranylketon

Die synthetisierten Verbindungen **43** und **48**, deren Synthese im vorherigen Kapitel beschrieben worden ist, besitzen in β -Position zur Carbonylgruppe ein Stickstoffatom. Zur weiteren Variation der Struktur an dieser Stelle wurde ein Arylfuranylketon synthetisiert, welches an gleicher Position ein Sauerstoffatom trägt. Ausgegangen

wurde bei der Synthese von 2-Tetrahydrofurancarbonsäure (**49**). Es gelang jedoch nicht, das Biarylketon **50** in einem Schritt darzustellen.

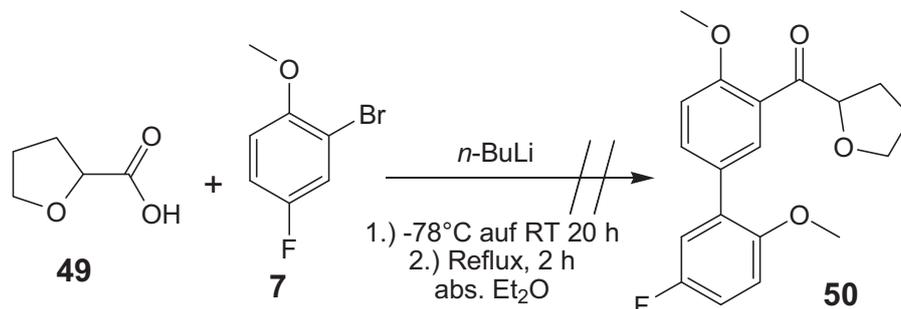


Abb. 2.1.4-1: Versuch zur Synthese von **50**

Es wurde wieder eine alternative Syntheseroute über das Weinreb-Amid **51** gewählt. Das gewünschte Produkt **51** konnte in 41 %iger Ausbeute erhalten werden.

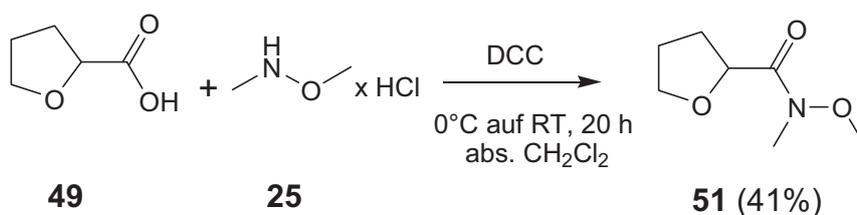


Abb. 2.1.4-2: Synthese des Weinreb-Amids **51**

Umsetzung von **51** mit 2,4-Dibromanisol und $n\text{-BuLi}$ lieferte das Keton **52**, welches im nächsten Schritt mit 2-Methoxy-4-fluorphenylboronsäure in einer Suzuki-Reaktion zum Biarylketon **50** reagierte (Abb. 2.1.4-3).

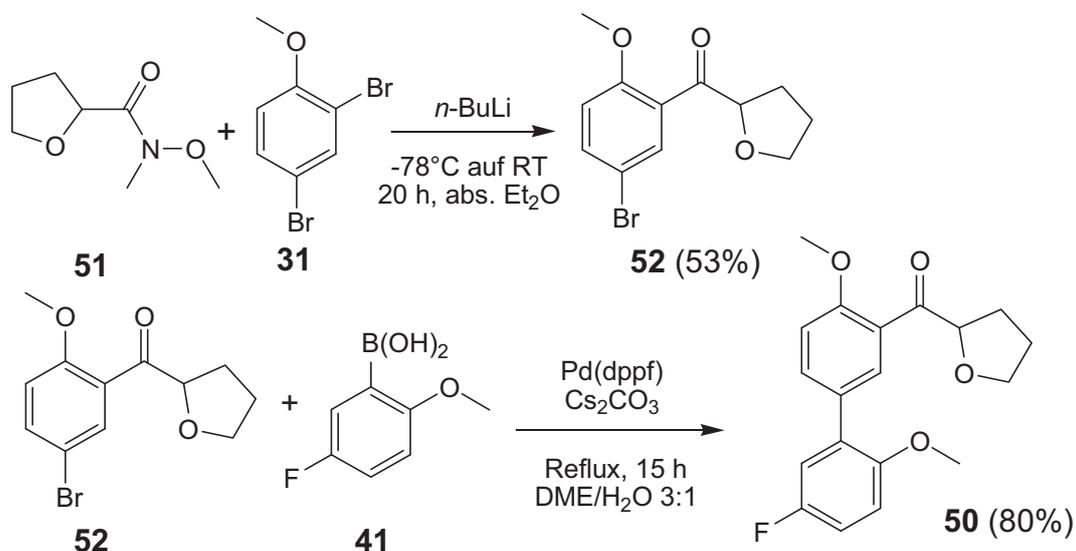


Abb. 2.1.4-3: Synthese des Ketons **52** und des Biarylketons **50**

Das Keton **50** konnte nun mit Bortribromid zum Dihydroxyketon **53** entschützt werden.

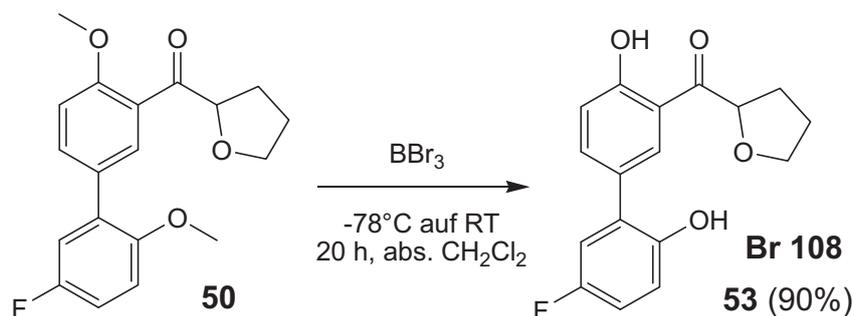


Abb. 2.1.4-4: Entschützen von **50** mit BBr_3 zum Keton **53**

Verbindung **53** erhält die Kennzeichnung **Br 108**.

2.2 Synthese der Biaryl-Hetaryl-Ketone

2.2.1 Synthese der ersten Benzothiophen-, Benzofuran- und Indol-Ketone

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, sollten Aryl-Hetaryl-Ketone synthetisiert werden, da diese kein stereogenes Kohlenstoffzentrum in α -Position zur Carbonylgruppe besitzen und daher eine Racemisierung unter den im Testassay herrschenden Bedingungen ausgeschlossen ist. Außerdem wird eine bessere Wirksamkeit gegenüber den Arylcyclopentylketonen erwartet, da der zusätzliche Phenylring des Heteroaromaten eine stärkere Verdrillung der Struktur bewirken sollte. Die angestrebte Grundstruktur ist in Abbildung 2.2.1-1 dargestellt.

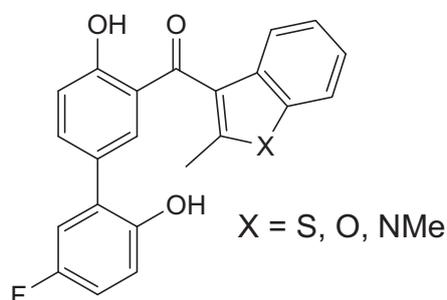


Abb. 2.2.1-1: Grundstruktur der Aryl-Hetaryl-Ketone

Bei der Synthese wurde von kommerziell erhältlichem Benzothiophen (**54**), Benzofuran (**55**) und 1,2-Dimethylindol (**56**) ausgegangen. Benzofuran und Benzothiophen wurden zu Beginn der Synthese in 2-Position methyliert. Dies gelang

durch eine Lithiierung mit *n*-Butyllithium und anschließender Methylierung mit Methyljodid.

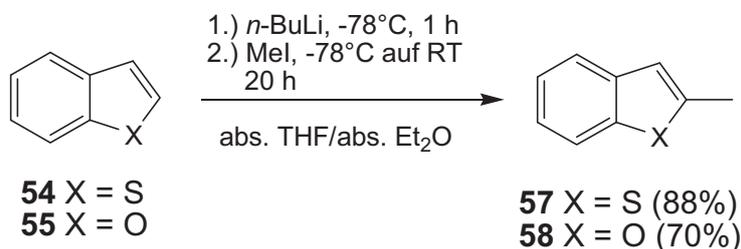


Abb. 2.2.1-2: Methylierung von **54** und **55**

Die Methylgruppe besitzt gleich zwei Funktionen: Zum einen soll sie durch ihren sterischen Anspruch in der Zielverbindung eine größere Verdrillung der Struktur bewirken, zum anderen blockiert sie die 2-Position des Heteroaromaten, damit in der nachfolgenden Friedel-Crafts-Acylierung die Substitution ausschließlich in der 3-Position stattfindet und somit ein Regioisomerenmisch vermieden wird. Aus kommerziell erhältlicher 5-Brom-2-methoxybenzoesäure (**59**) wird mittels Reaktion mit Thionylchlorid das Säurechlorid **60** dargestellt, welches mit allen drei Heteroaromaten in der vorhergesagten Weise die Ketone **61**, **62** und **63** lieferte (Abb. 2.2.1-3).

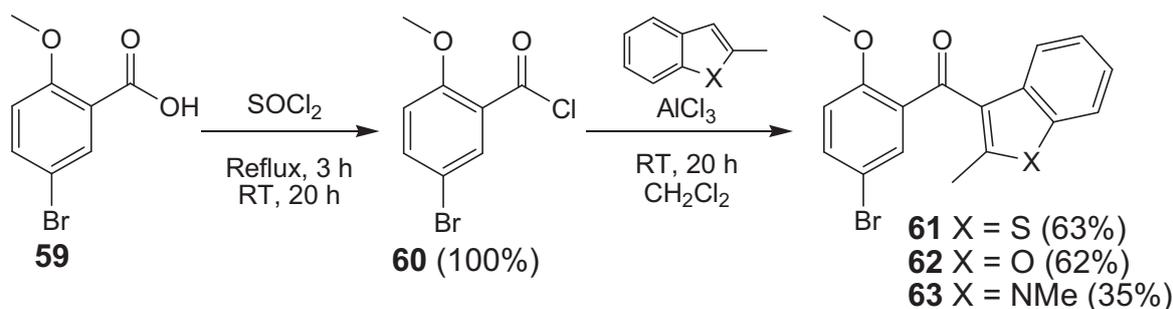
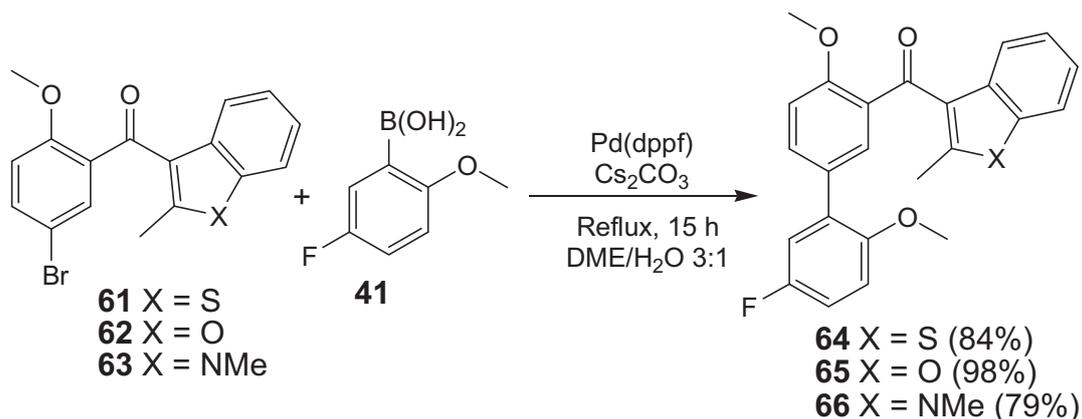
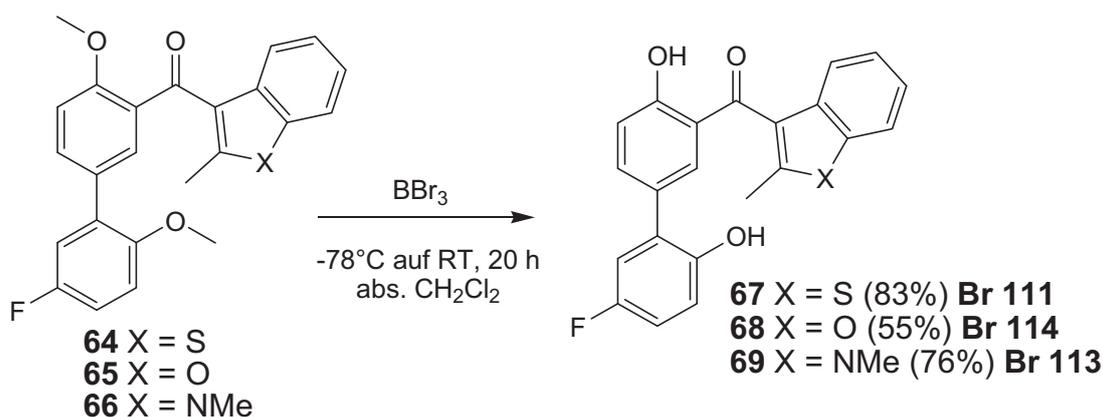


Abb. 2.2.1-3: Synthese der Ketone **61**, **62** und **63**

Im nächsten Schritt wurden die Ketone in einer Suzuki-Reaktion zu den Biarylketonen **64**, **65** und **66** umgesetzt. Bereits bei den Arylindanylketonen hatte sich gezeigt, dass einige Biaryl-derivate eine bessere Wirksamkeit als die entsprechenden Monoaryl-Verbindungen besitzen.^[17]

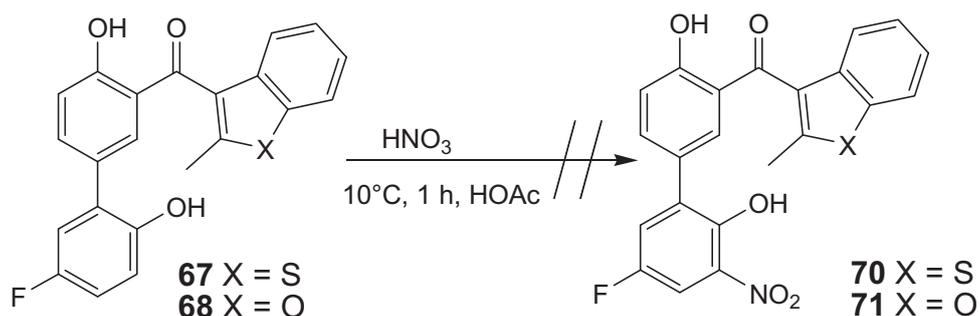
Abb. 2.2.1-4: Synthese der Biarylketone **64**, **65** und **66**

Im letzten Schritt wurden die Methoxygruppen mit Bortribromid entschützt und es konnten die Ketone **67**, **68** und **69** in guten Ausbeuten erhalten werden.

Abb. 2.2.1-5: Synthese von **67**, **68** und **69**

Die so synthetisierten Verbindungen **67**, **68** und **69** erhielten für die Aktivitätsmessungen die Kennzeichnung **Br 111**, **Br 114** und **Br 113**.

Zur Variation des Substitutionsmusters der Aromaten wurde versucht, die Ketone **67** und **68** mit rauchender Salpetersäure zu Nitrieren. Bei beiden Verbindungen gelang dies nicht.

Abb. 2.2.1-6: Versuch zur Nitrierung von **67** und **68**

Ebenso schlug ein Versuch fehl, das Keton **68** mittels NBS und Zirkoniumchlorid zu bromieren.^[36]

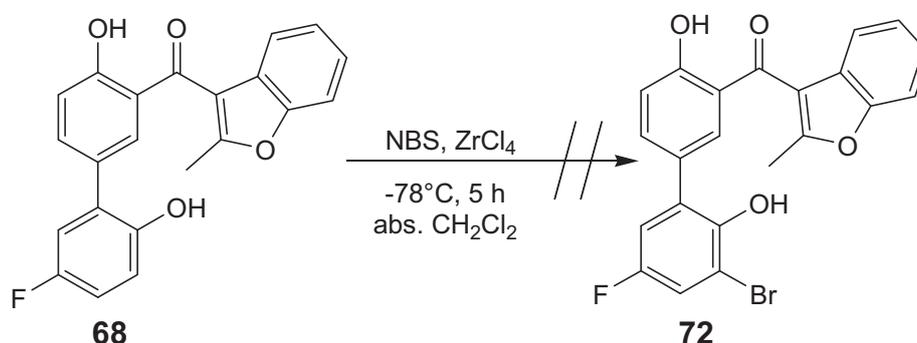


Abb. 2.2.1-6: Versuch zur Bromierung von **68**

Es wurde ebenfalls versucht, die Carbonylgruppe von Keton **65** durch eine Ketenthioacetal-Gruppe zu ersetzen. Auch hier konnte das gewünschte Produkt **73** nicht erhalten werden.^[37]

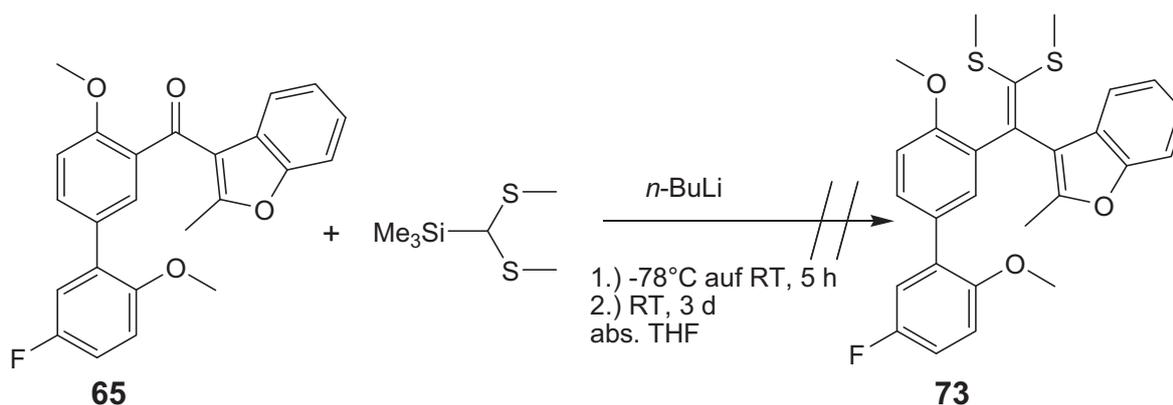
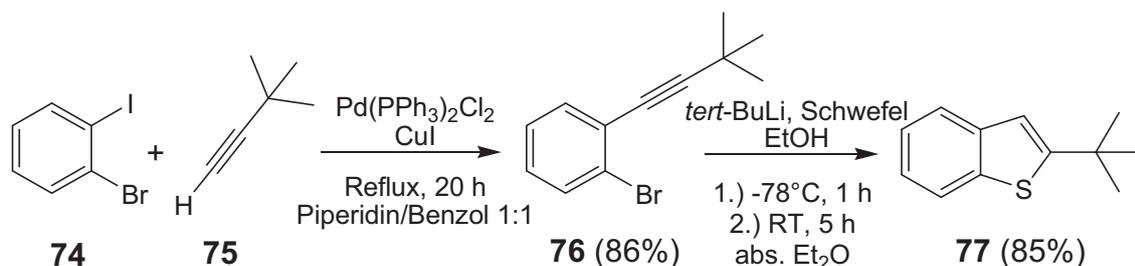


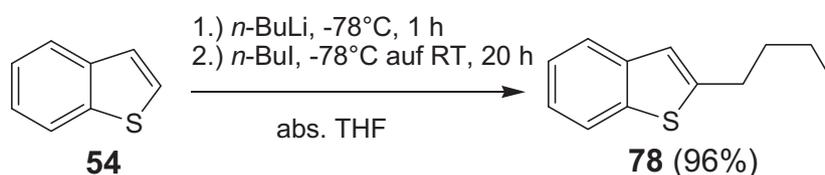
Abb. 2.2.1-7: Versuch zur Synthese von **73**

2.2.2 Variation der Alkylreste am Heteroaromaten

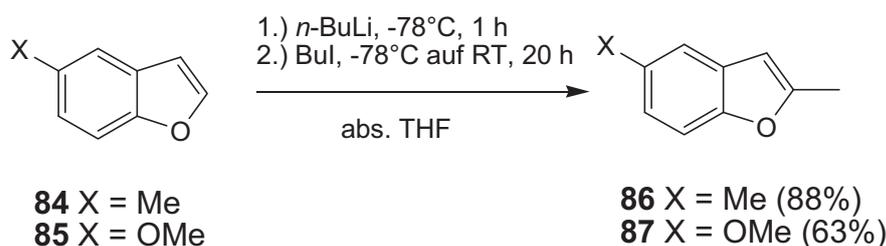
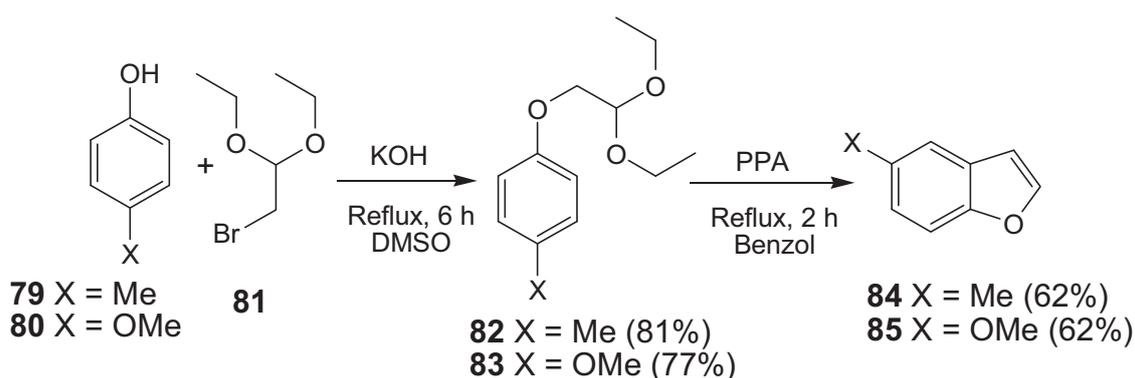
Die Ketone **67**, **68** und **69** tragen als Alkylrest in 2-Position eine Methylgruppe. Eine Variation an dieser Stelle schien viel versprechend, da dadurch eine stärkere Verdrillung der Struktur, aber auch eine höhere Affinität zum Enzym erreicht werden könnte. So wurden zunächst zwei Benzothiophenderivate synthetisiert, die in 2-Position entweder eine *n*-Butyl- oder eine *tert*-Butylgruppe tragen sollten. Nach einer Literaturvorschrift konnte Verbindung **77** wie folgt erhalten werden (Abb. 2.2.2-1).^[38]

Abb. 2.2.2-1: Synthese von **77**

Das *n*-Butylderivat wurde durch Lithiierung von Benzothiophen und anschließender Umsetzung mit *n*-Butyliodid erhalten.

Abb. 2.2.2-2: Synthese von **78**

Als nächstes wurden zwei Benzofuranderivate (**86**, **87**) synthetisiert, die nicht nur in 2-Position methyliert wurden, sondern auch in 5-Position entweder einen lipophilen oder einen hydrophilen Rest beinhalten. Sie konnten aus *p*-Methylphenol (**79**) bzw. *p*-Methoxyphenol (**80**) sowie Bromacetaldehyddiethylacetal (**81**) und anschließender Umsetzung mit Polyphosphorsäure erhalten werden.^[39] Anschließend wurden sie methyliert.

Abb. 2.2.2-3: Synthese von **86**, **87**

Zuletzt wurde ein Benzofuranderivat synthetisiert, welches in 5-Position einen polaren Rest in Form einer Acetonitrilfunktion trägt. Es konnte nach Literatur^[40] erhalten werden. Zunächst wurde 2-(4-Hydroxyphenyl)acetonitril (**88**) mit Allylbromid (**89**) und Kaliumcarbonat zum Phenolether **90** umgesetzt. Anschließende sigmatrope Umlagerung ergab das Phenol **91**, welches durch Dehydrierung und Ringschluss mit Palladium das gewünschte Benzofuran **92** ergab.

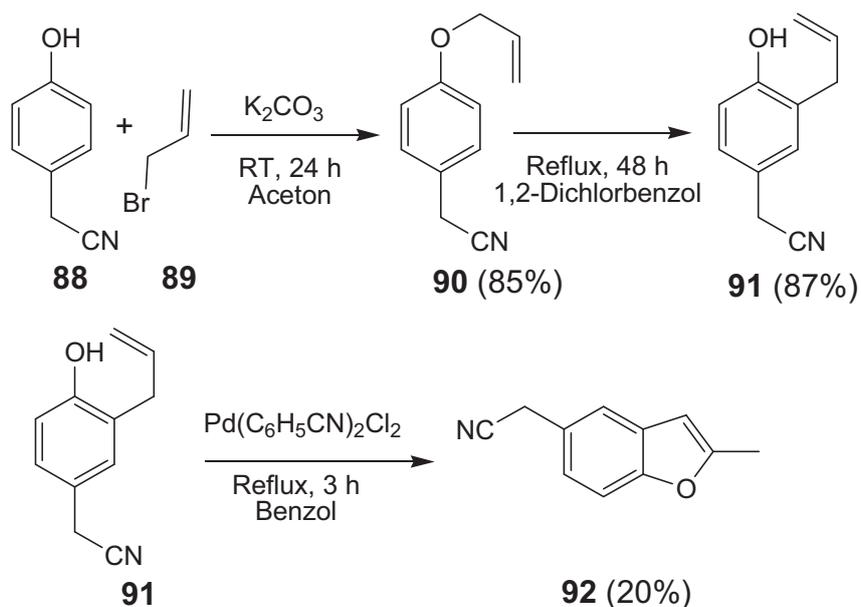


Abb. 2.2.2-4: Synthese von **92**

Die fünf dargestellten Heteroaromaten **77**, **78**, **86**, **87** und **92** wurden dann, wie bereits in Kapitel 2.2.1 dargestellt, mit dem Säurechlorid **60** in einer Friedel-Crafts-Acylierung zu den Ketonen **93** - **99** umgesetzt. Bei der Acylierung von **86** kam es durch das Aluminiumchlorid bereits auf dieser Stufe zu einer teilweisen Entschützung der Methoxygruppe, und so wurde in 21 %iger Ausbeute auch das Nebenprodukt **97** isoliert. Bei der Acylierung von **87** fand die Reaktion nicht wie erwartet in 3-Position, sondern in 4- und 5-Position statt. Es wurden beide Regioisomere (**98**, **99**) isoliert. Der Grund für diesen Reaktionsverlauf ist die dirigierende Wirkung der Methoxygruppe in 5-Position. Auch bei der Acylierung von **77** fand die Reaktion nicht in 2-Position, sondern in 6-Position statt. Grund dafür könnte die starke sterische Hinderung der 2-Position durch die benachbarte *tert*-Butylgruppe sein (Abb. 2.2.2-5).

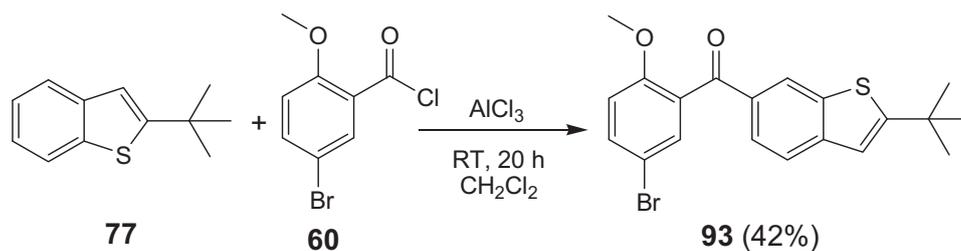
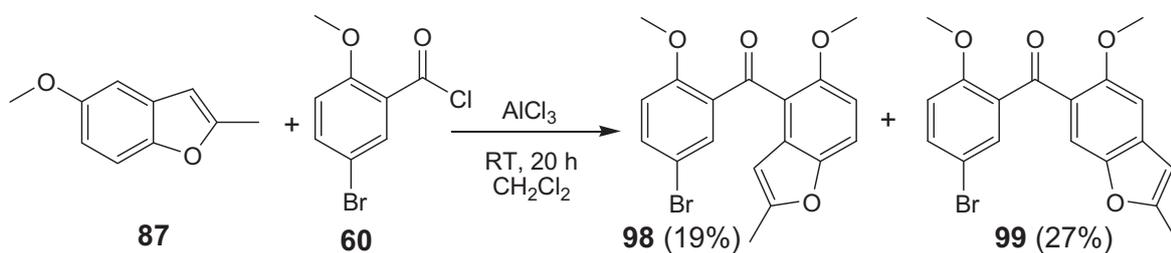
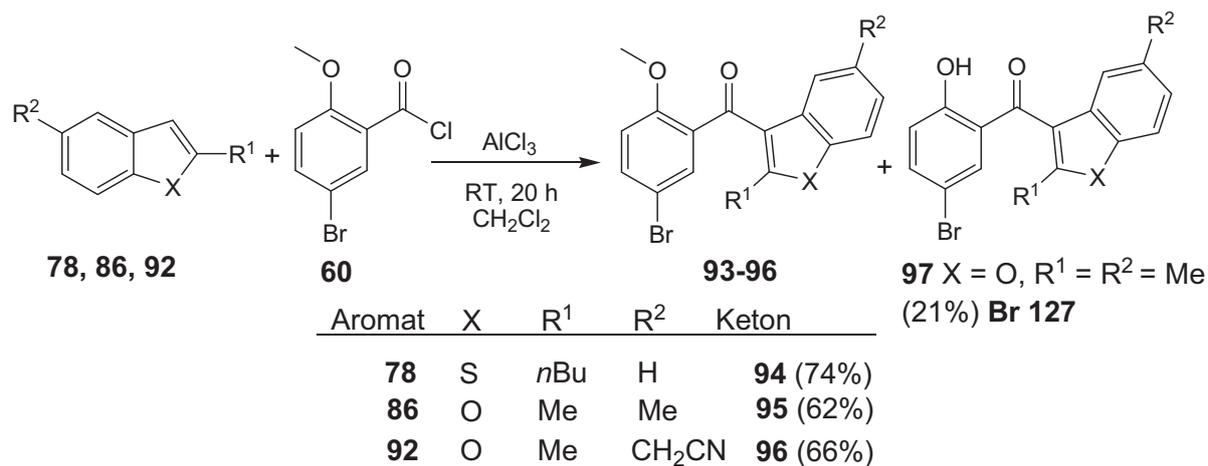
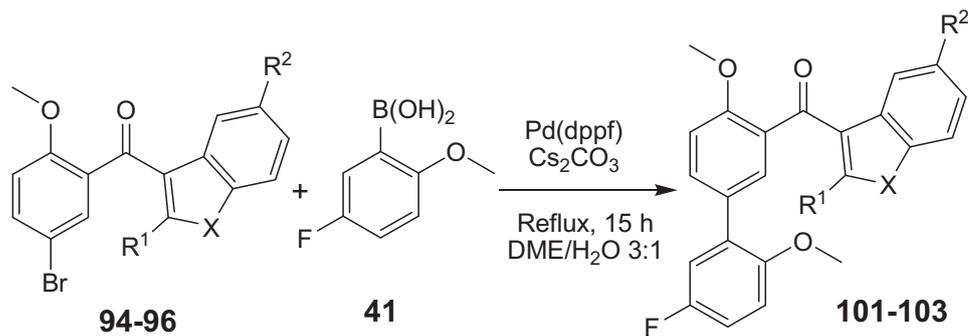


Abb. 2.2.2-5: Friedel-Crafts-Acylierung

Die erhaltenen Ketone wurden dann mittels Suzuki-Kupplung mit der Boronsäure **41** zu den Biarylketonen **100** - **105** umgesetzt. Die Suzuki-Reaktion des Ketons **93** lieferte neben dem erwarteten Produkt **100** auch das Keton **104**, welches durch Debromierung von **93** entstand. Zur Bestätigung der Struktur von **93** wurde vom Nebenprodukt **104** eine Kristallstruktur aufgenommen (siehe Kapitel 2.6).



Keton	X	R ¹	R ²	Biaryl-Keton
94	S	<i>n</i> Bu	H	101 (36%)
95	O	Me	Me	102 (48%)
96	O	Me	CH ₂ CN	103 (99%) ^{a)}

a) Pd(OAc)_2 , PPh_3 , Propanol/ H_2O 5:1, Reflux, 2 h, RT, 20 h

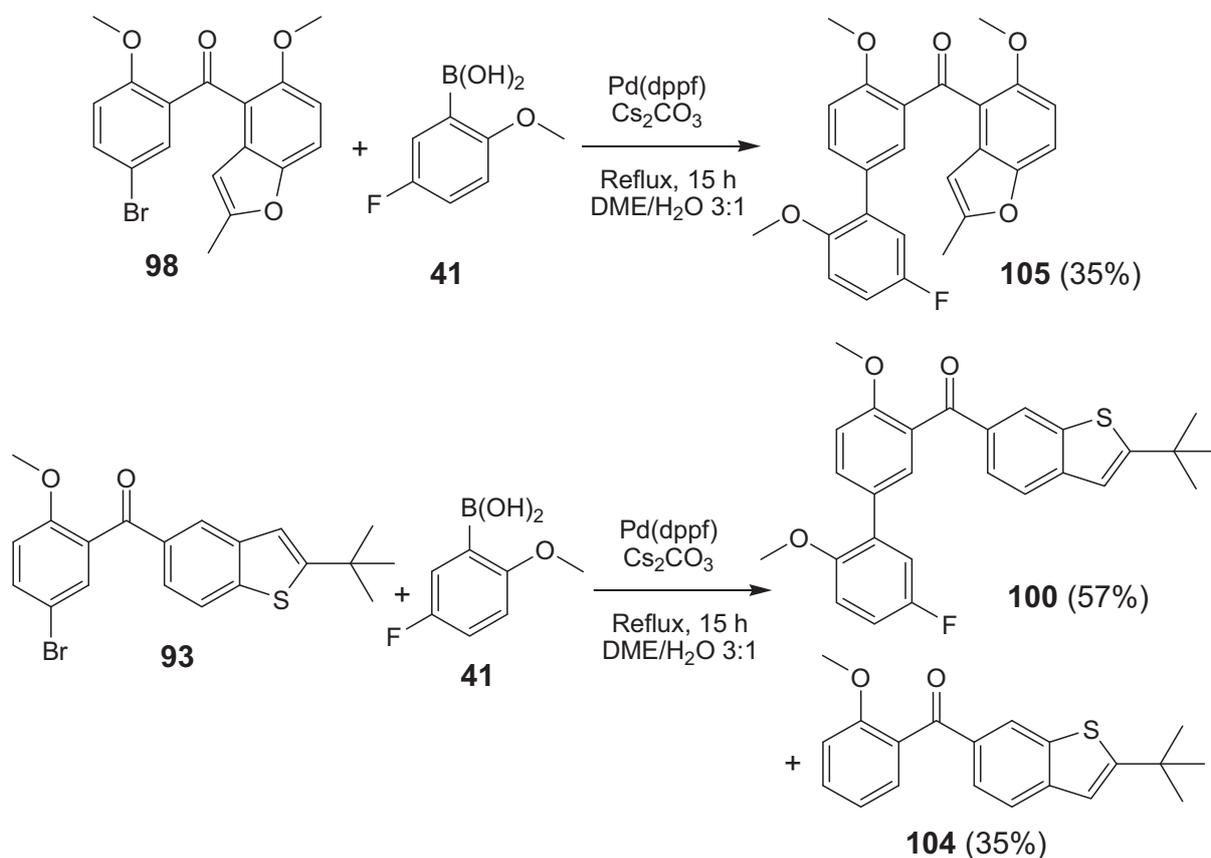
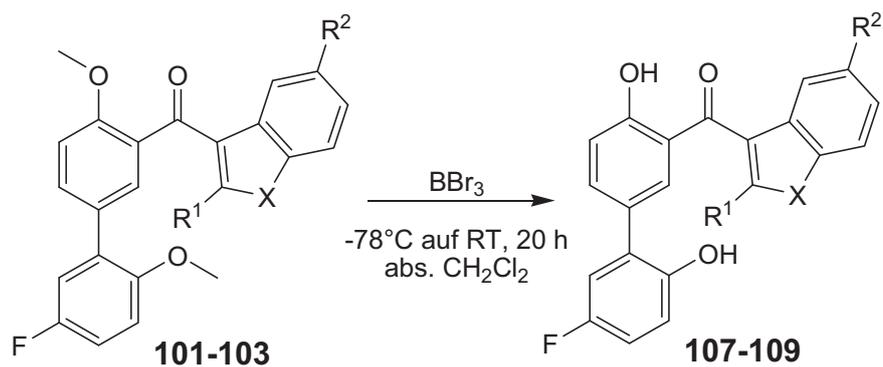
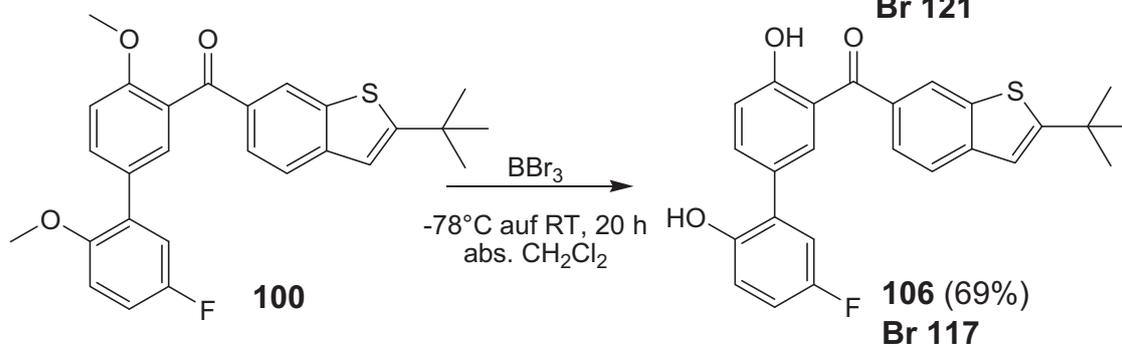
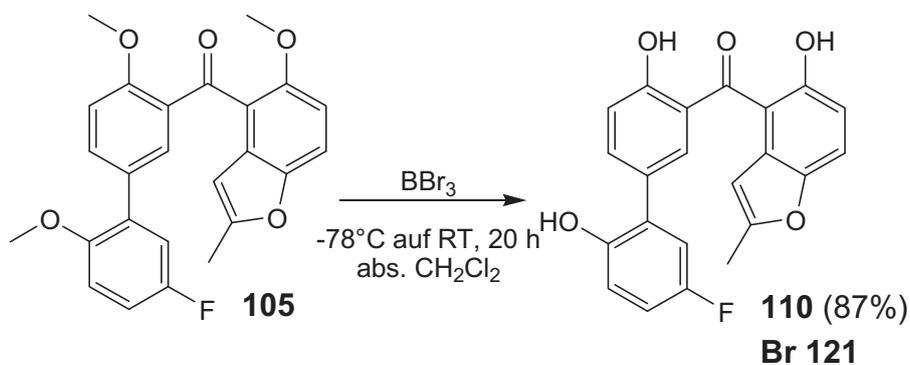


Abb. 2.2.2-6: Synthese der Biaryl-Ketone **100** - **105**

Zuletzt wurden mit Bortribromid die Methoxygruppen abgespalten und es wurden die Ketone **106** - **110** erhalten.



Biaryl-Keton	X	R ¹	R ²	Dihydroxy-Keton
101	S	<i>n</i> Bu	H	107 (97%) Br 116
102	O	Me	Me	108 (100%) Br 120
103	O	Me	CH ₂ CN	109 (63%) Br 125

Abb. 2.2.2-7: Synthese der Ketone **106** - **110**

Die Verbindungen **106**, **107**, **108**, **109**, **110** und **97** erhielten die Kennungen **Br 117**, **Br 116**, **Br 120**, **Br 125**, **Br 121** und **Br 127**.

2.2.3 Variation der Boronsäure

Zur Variation des Substitutionsmusters am "unteren" Ring des Biaryl-Teils wurden Suzuki-Kupplungen mit zwei weiteren Boronsäuren durchgeführt.^[41] Da sich von den in Kapitel 2.2.2 synthetisierten Verbindungen das Keton **108** als die wirksamste Verbindung im Inhibitionstest erwies, wurde die entsprechende Vorstufe **95** als Ausgangsverbindung gewählt. Diese wurde dann mit den Boronsäuren **111** und **112** umgesetzt, um letztendlich einen hydrophilen und einen lipophilen Rest am Aromaten zu haben und untersuchen zu können, welche Eigenschaft an dieser Position bessere Wirksamkeiten verspricht (Abb. 2.2.3-1).

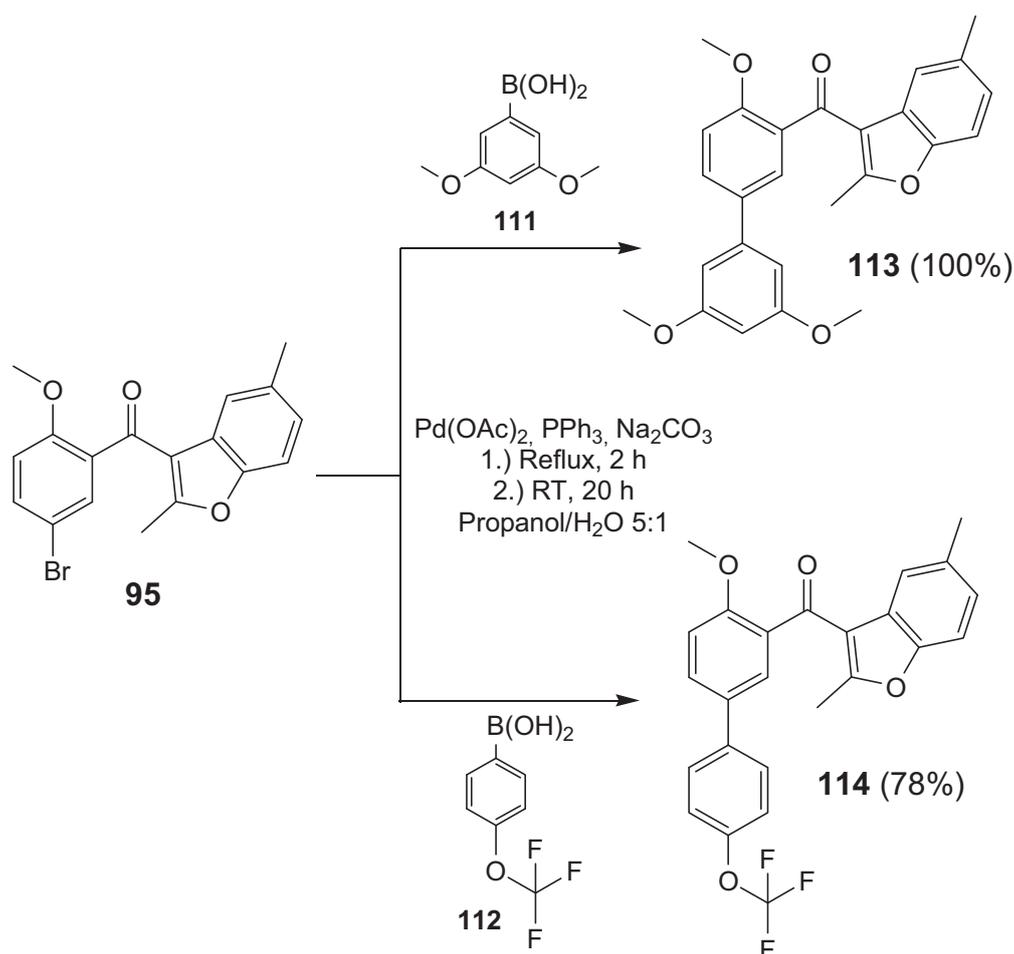
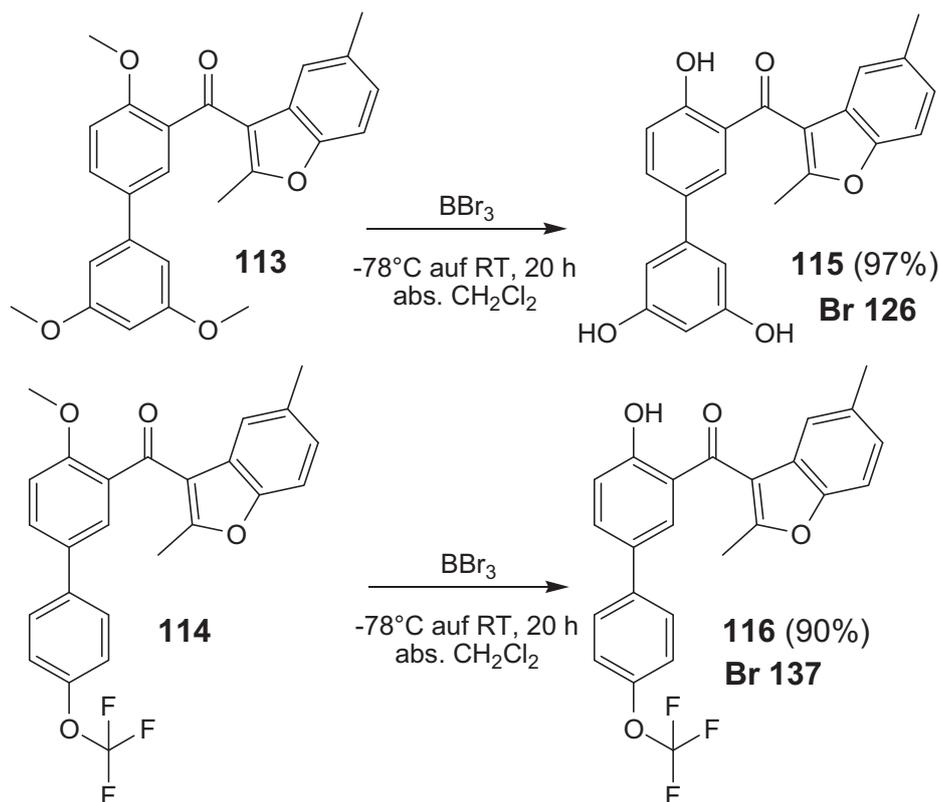


Abb. 2.2.3-1: Synthese der Ketone **113** und **114**

Danach wurden die Phenoether mit Bortribromid gespalten und man erhielt die Verbindungen **115** und **116**. Sie erhielten die Kennungen **Br 126** und **Br 137**.

Abb. 2.2.3-2: Synthese von **115** und **116**

2.3 Synthese der Monoaryl-Hetaryl-Ketone

Verbindung **97** zeigte in den Inhibitionstest trotz der Monoarylstruktur gute Wirksamkeit. Daher lag es nahe, weitere Verbindungen mit Monoaryl-Hetaryl-Keton-Struktur zu synthetisieren. Dabei wurde der Substituent in *para*-Position zur Hydroxylgruppe variiert. Es wurde sowohl ein weiteres Halogen in Form von Iod, als auch ein Nitril als Pseudohalogen als Substituent eingeführt. Des Weiteren wurden eine Methyl- und eine Trifluormethylgruppe eingebracht. Es sollte außerdem eine Alkynylgruppe als Substituent eingeführt werden, was aber nicht gelang.

2.3.1 Synthese des Nitrils **118**

Die Synthese des Nitrils ging von Verbindung **95** aus. Der Bromsubstituent konnte dabei durch eine palladiumkatalysierte Cyanierungsreaktion mit gelbem Blutlaugensalz nach Beller bewerkstelligt werden^[42]. Anschließende Spaltung des Phenoethers mit Bortribromid lieferte Verbindung **118**.

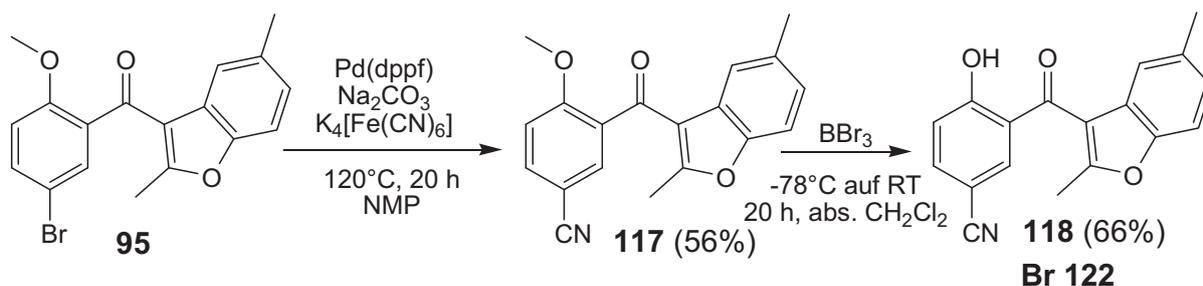


Abb. 2.3.1-1: Synthese von 118

Einen alternativer Weg zur Synthese des Nitrils 117 bestand darin, 3-Brom-4-methoxybenzonitril (119) durch Brom-Lithium-Austausch zu Lithieren und dann mit Trockeneis zur entsprechenden Carbonsäure 120 umzusetzen. Aus dieser wurde dann durch Thionylchlorid das Säurechlorid 121 dargestellt und dieses in gewohnter Manier in einer Friedel-Crafts-Acylierung zum Nitril 117 umgesetzt (Abb. 2.3.1-2).

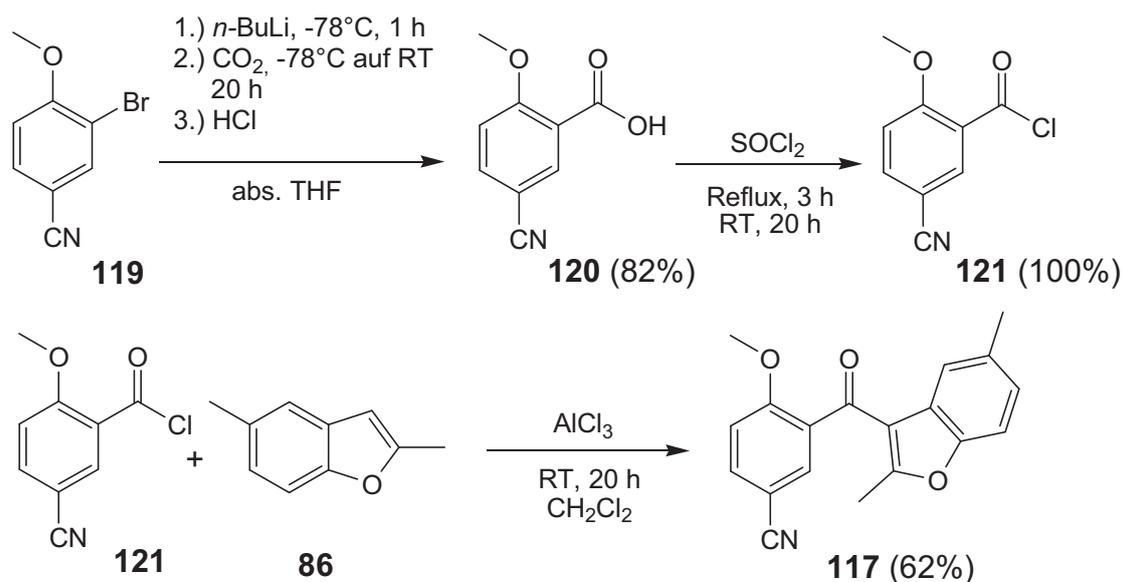
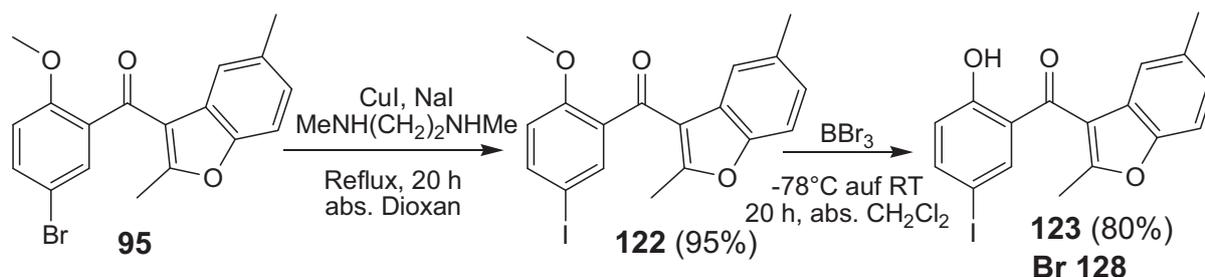


Abb. 2.3.1-2: Alternative Synthese für 117

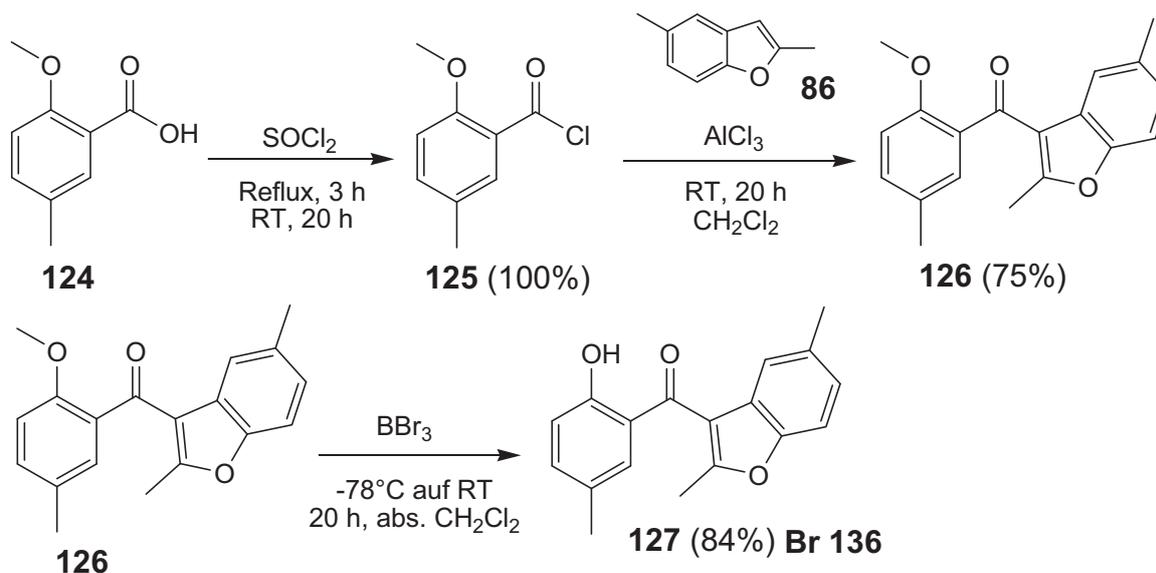
2.3.2 Synthese des Iodderivats

Die Synthese des Iodphenols ging ebenfalls vom Keton 95 aus. Eine Kupfer(I)-katalysierte Substitution mit Natriumiodid nach einer Vorschrift von Buchwald lieferte das Keton 122 mit einer Ausbeute von 95 %.^[43] Dann wurde die Methoxygruppe entschützt und das gewünschte Keton 123 erhalten.

Abb. 2.3.2-1: Synthese von **123**

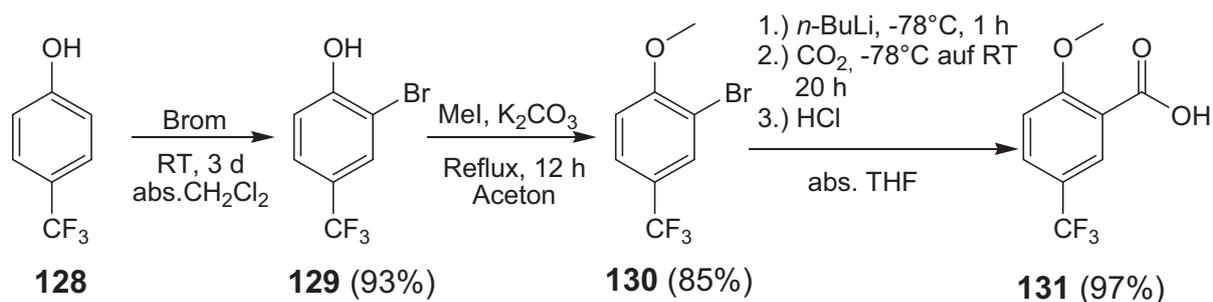
2.3.3 Synthese des Methylderivats

Die Synthese des Methylderivats ging von der kommerziell erhältlichen 5-Methyl-2-methoxybenzoesäure (**124**) aus. Diese wurde mit Thionylchlorid zum Säurechlorid **125** umgesetzt. Dieses lieferte dann in der anschließenden Friedel-Crafts-Acylierung mit dem Heteroaromat **86** das Keton **126**, welches nach Entfernen der Methoxygruppen mit Bortribromid das gewünschte Keton **127** ergab.

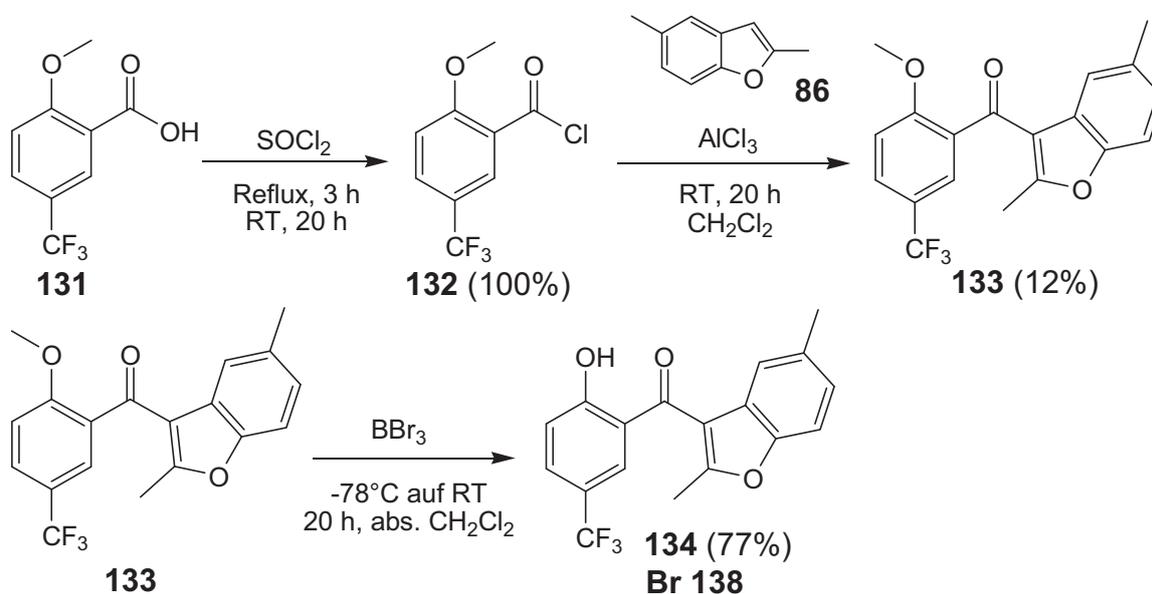
Abb. 2.2.3-1: Synthese von **127**

2.3.4 Synthese des Trifluormethylderivats

Die Synthese ging vom kommerziell erhältlichen 4-Trifluormethylphenol (**128**) aus, welches zunächst mit Brom in Dichlormethan regioselektiv in 2-Position bromiert wurde.^[44] Anschließende Methylierung des Phenols mit Iodmethan in Aceton lieferte das Anisol **130**.^[45] Durch Brom-Lithium-Austausch mit Butyllithium und Umsetzung mit Trockeneis konnte die Carbonsäure **131** erhalten werden (Abb. 2.3.4-1).

Abb. 2.3.4-1: Synthese der Carbonsäure **131**

Die Carbonsäure **131** wurde danach mit Thionylchlorid zum Säurechlorid **132** umgesetzt, und durch Reaktion mit Benzofuran **86** konnte das Keton **133** gewonnen werden. Wie üblich wurde zuletzt noch die Methoxygruppe entfernt.

Abb. 2.3.4-2: Synthese des Ketons **134**

Die Verbindungen **118**, **123**, **127** und **134** erhielten die Kennungen **Br 122**, **Br 128**, **Br 136** und **Br 138**.

2.3.5 Versuche zur Synthese des Alkinylderivats

Da das Iodderivat **123** eine gute Wirksamkeit im Inhibitionstest zeigte, sollte eine weitere Verbindung synthetisiert werden, die einen Substituenten mit einer ähnlich hohen Elektronendichte wie das Iodderivat trägt. Die Synthese eines Alkinylderivates schien dabei eine sinnvolle Wahl zu sein. Zunächst wurde versucht, Trimethylsilylacetylen (**135**) über eine Sonogashira-Kreuzkupplung an Verbindung **95**

zu kuppeln.^[46] Dies gelang nicht. Auch eine Erhöhung der Temperatur und eine Verlängerung der Reaktionszeit brachten kein Ergebnis. Es wurde stets das Ausgangsprodukt **95** isoliert.

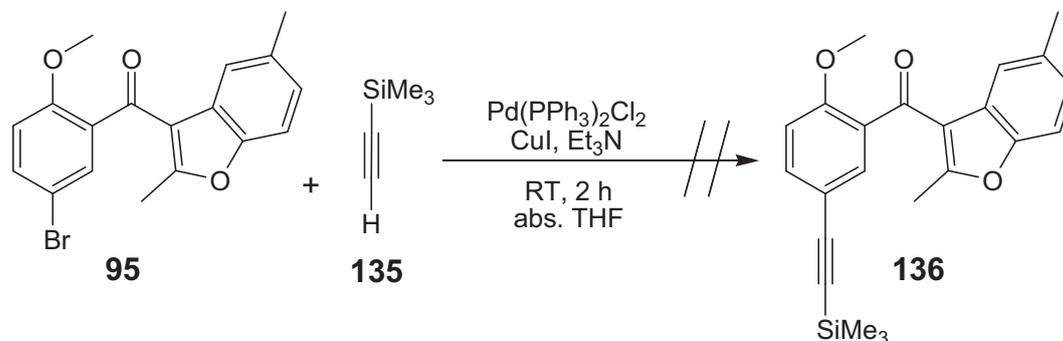


Abb. 2.3.5-1: Versuch zur Synthese von **136**

Das Problem schien in der geringen Reaktivität des Bromsubstituenten zu liegen. Eine höhere Reaktivität versprach man sich vom entsprechenden Iodderivat **122**. Tatsächlich konnte durch Einsatz dieser Verbindung das gewünschte Produkt erhalten werden. Die Bedingungen der Reaktion entsprachen denen aus Kapitel 2.2.2.^[38] Die Trimethylsilylschutzgruppe konnte anschließend mit Tetrabutylammoniumfluorid entfernt werden.^[47]

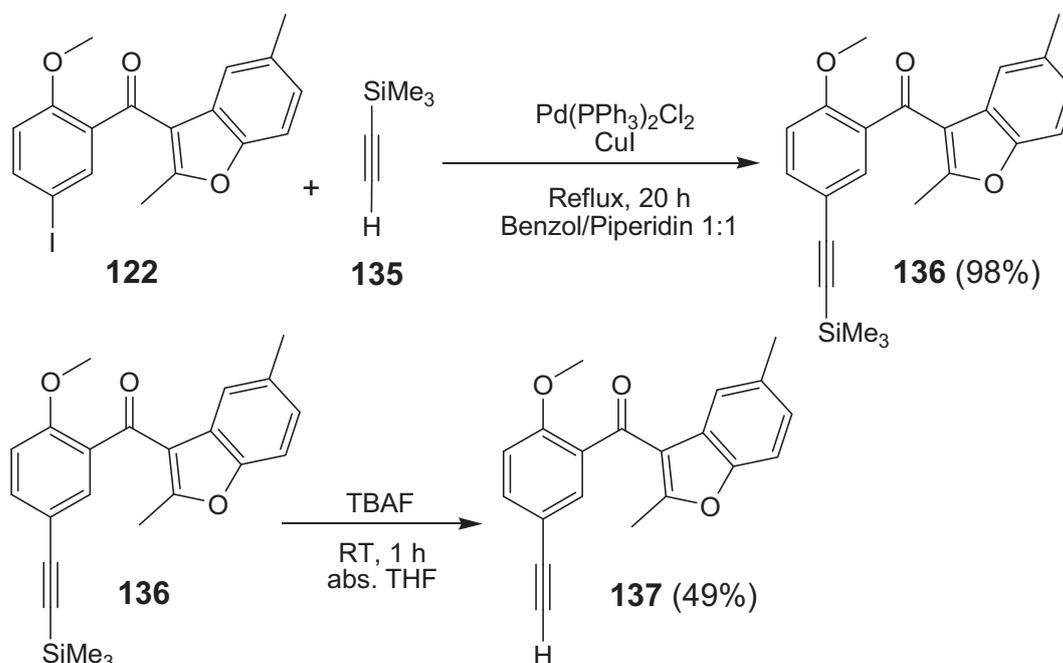


Abb. 2.3.5-2: Synthese von **136** und Entschützung zu **137**

Zuletzt galt es, die Methoxygruppe zu entfernen. Mehrere Versuche, dieses mit Aluminiumchlorid, Bortribromid oder Natriumthioethanolat^[48] zu erreichen, verliefen aber erfolglos (Abb. 2.3.5-3).

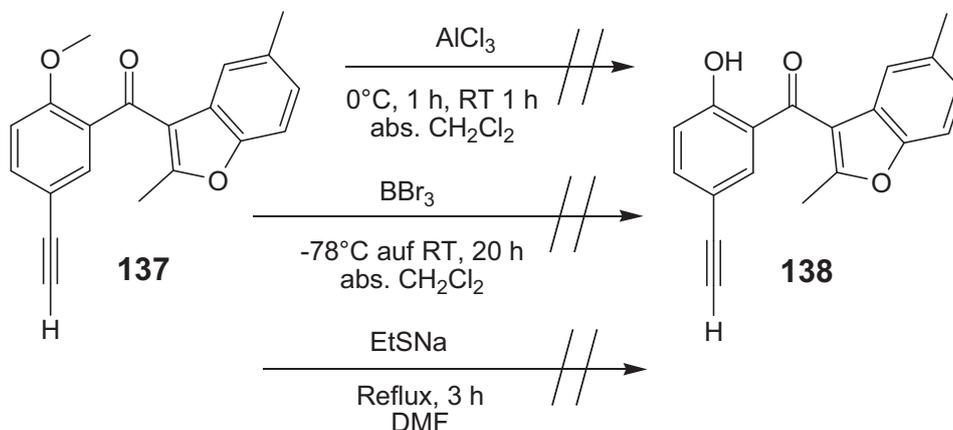


Abb. 2.3.5-3: Versuche zur Synthese von **138**

Da es nicht gelang den Phenolether in der letzten Stufe zu spalten, wurde als Ausgangsprodukt nicht weiter Verbindung **122** verwendet, sondern das Keton **123**, welches schon die freie Phenolfunktionalität beinhaltet. Die Synthese des Ketons **139** gelang in Anlehnung an eine Vorschrift^[49], allerdings nur mit mäßigen Ausbeuten. Die anschließende Entfernung der Trimethylsilylschutzgruppe mit Kaliumcarbonat in Methanol lieferte nicht das gewünschte Produkt.^[50]

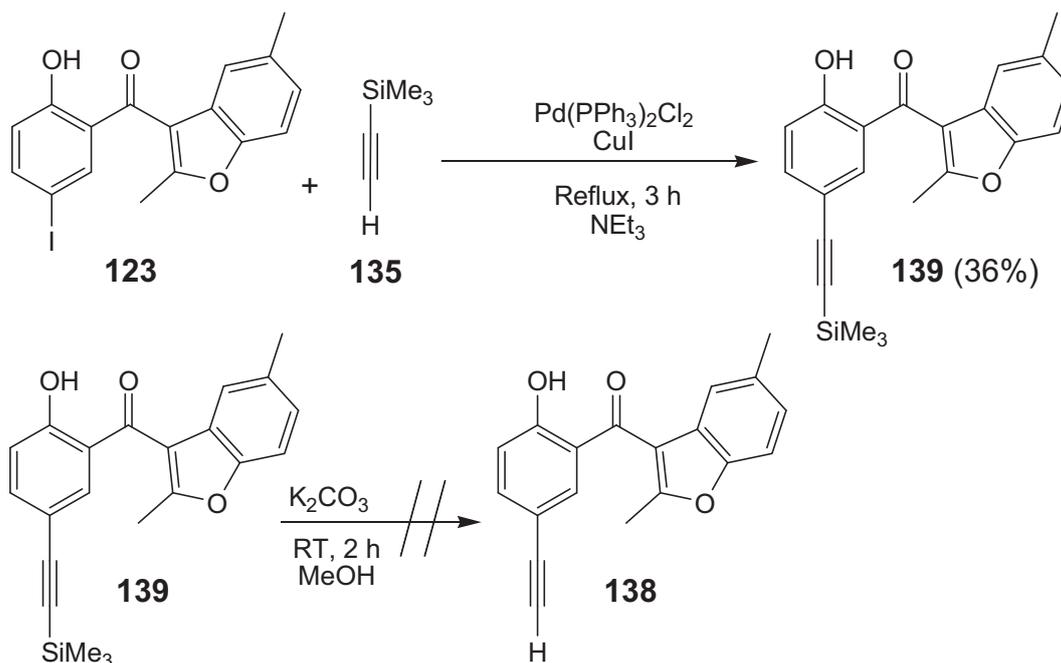


Abb. 2.3.5-4: Alternative Syntheseroute zu **138**

2.4 Synthese der Monoaryl-Hetaryl-Ketone mit Amino- und Tetrazolgruppen

2.4.1 Amine

Um eine Aminogruppe aus einer der bereits synthetisierten Verbindungen zu erhalten, lag es nahe, das Nitril **118** katalytisch zu hydrieren. Anschließendes Ausfällen des Hydrochloridsalzes mit Chlorwasserstoff würde eine wasserlösliche Verbindung mit der viel versprechenden Struktur der heterocyclischen Ketone ergeben. Leider ergab die katalytische Hydrierung des Ketons **118** mit Palladium auf Kohle als Katalysator unter 1 bar Wasserstoffdruck nicht das gewünschte Produkt, bzw. es konnte nicht rein isoliert werden. Auch eine Erhöhung des Drucks auf bis zu 5 bar oder der Einsatz von Platin auf Kohle als Katalysator brachte nicht das gewünschte Ergebnis (Abb. 2.4.1-1).^[51]

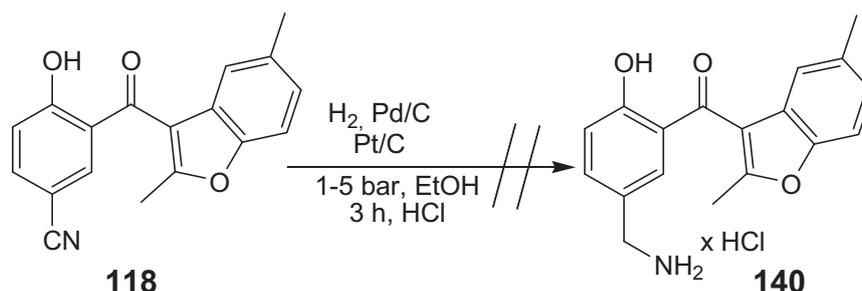


Abb. 2.4.1-1: Versuche zur Synthese des Amins **140**

Alternativ wurde versucht, aus dem Nitril **117** das korrespondierende Amin zu gewinnen. Hydrierung führte aber hier ebenso wenig zum gewünschten Produkt, wie das Erhitzen mit Raney-Nickel zum Rückfluss, oder das Hydrieren mit Raney-Nickel als Katalysator.

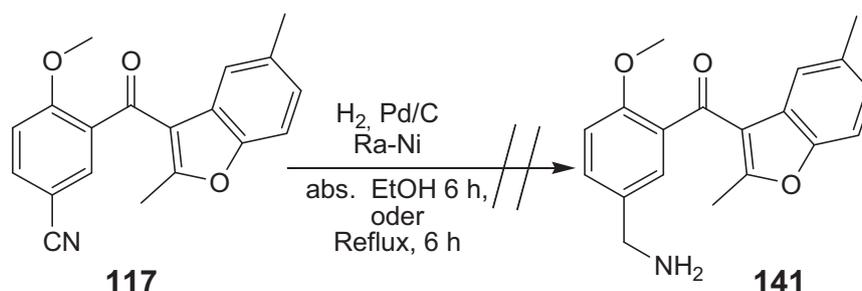


Abb. 2.4.1-2: Versuche zur Synthese von **141**

Eine andere Syntheseroute sah vor, die Aminofunktion über eine Tscherniac-Einhorn-Reaktion^[52] am Aromaten einzuführen. Dabei wird der Aromat in Methansulfonsäure gelöst und mit 2-Chloro-*N*-(hydroxymethyl)acetamid (**146**) versetzt. Vom Amid spaltet sich Wasser ab und in einer Mannich-artigen Reaktion substituiert das entstandene Kation ein Proton am Aromaten. Zunächst musste allerdings die Ausgangsverbindung synthetisiert werden. Dazu wurde aus 2-Methoxybenzoesäure (**142**) das Säurechlorid **143** dargestellt und dieses mit Benzofuran **86** umgesetzt.

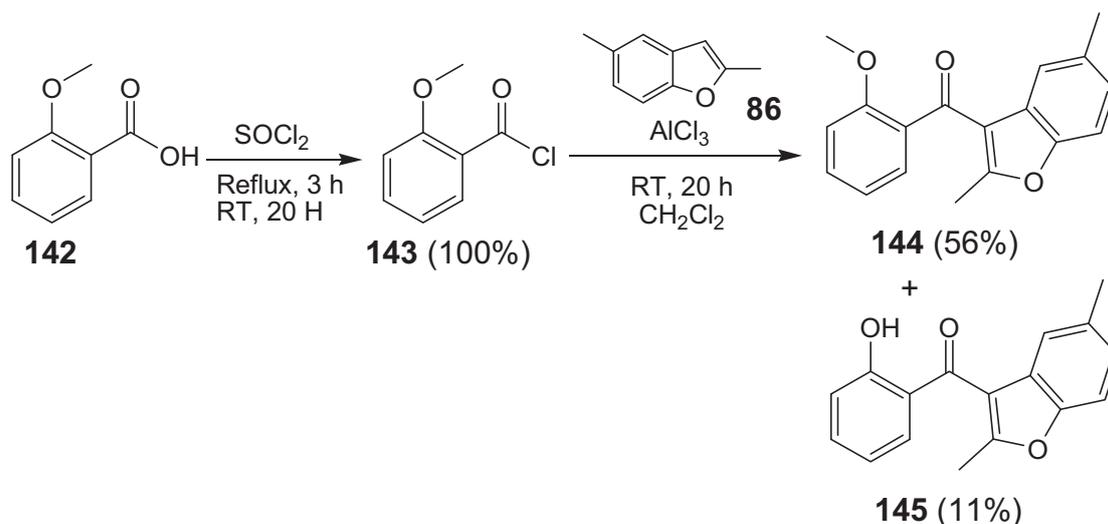


Abb. 2.4.1-3: Synthese von **144**

Bei dieser Reaktion wurde als Nebenprodukt mit 11 % Ausbeute das bereits durch das Aluminiumchlorid geschützte Keton **145** isoliert. Es wurde im weiteren Verlauf der Synthese ebenfalls eingesetzt. Das gewonnene Keton **144** wurde nun noch mit Bortribromid entschützt.

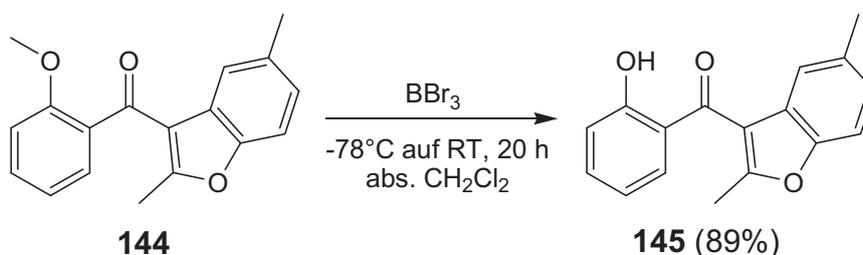


Abb. 2.4.1-4: Entschützen des Ketons **144** zu **145**

Nun konnte das Keton **145** in Anlehnung an eine Literaturvorschrift mit 2-Chloro-*N*-(hydroxymethyl)acetamid (**146**) zum entsprechenden Amid **147** umgesetzt werden.^[53]

Es stellte sich allerdings heraus, dass die Substitution nicht wie erwartet am Phenol statt fand, sondern in 7-Position des Benzofurangerüsts.

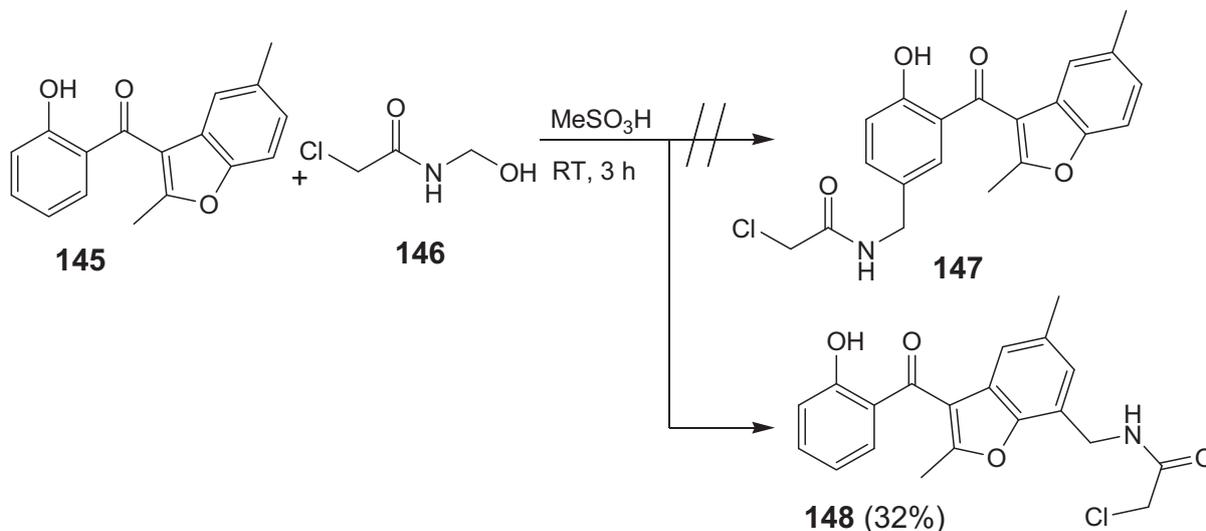


Abb. 2.4.1-5: Synthese von **148**

Dieser Reaktionsverlauf ist wohl auf die stark dirigierende Wirkung des Sauerstoffatoms im Benzofuran zurückzuführen, welcher sich hier wie in einem Phenoether verhält. Trotzdem wurde Verbindung **148** mit halbkonzentrierter Salzsäure in Ethanol zum Hydrochloridsalz **149** hydrolysiert.^[53]

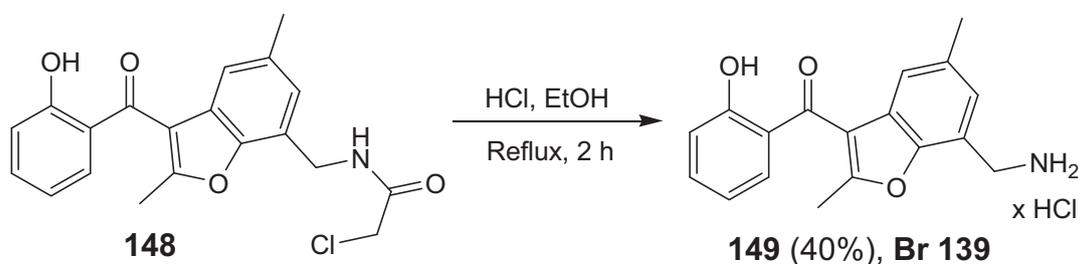
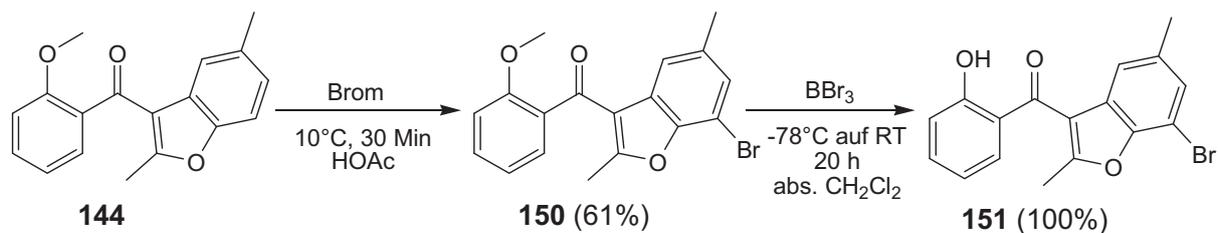
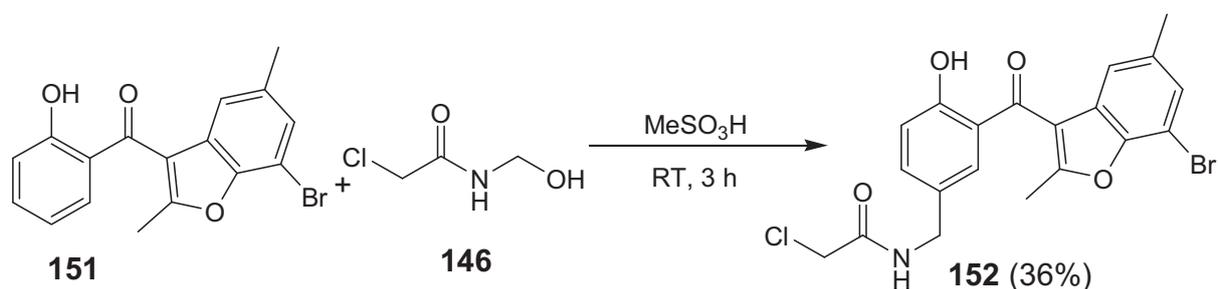


Abb. 2.4.1-6: Hydrolyse von **148** zu **149**

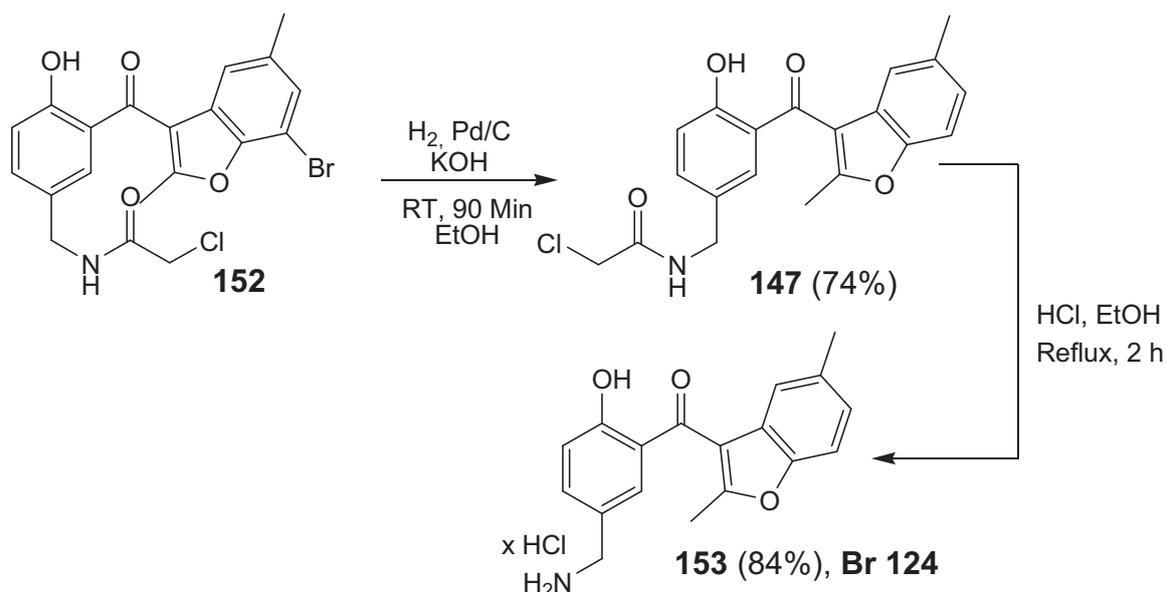
Um zu verhindern, dass die Substitution am Benzofuran stattfindet, musste diese Stelle mit einem anderen Substituenten blockiert werden, dessen Abspaltung sich wenig problematisch gestalten würde. Eine Bromierung schien dabei die geeignete Lösung darzustellen. Das Keton **144** wurde demnach mit Brom in Eisessig umgesetzt, und man erhielt ausschließlich das gewünschte Produkt **150**.^[54] Anschließendes Entschützen der Methoxygruppe lieferte das Keton **151** (Abb. 2.4.1-7).

Abb. 2.4.1-7: Bromierung von **144** und Synthese von **151**

Die Reaktion des nun am Benzofuran blockierten Ketons **151** lieferte das Amid **152**. Die Substitution fand diesmal an der gewünschten Position am Phenolteil statt.

Abb. 2.4.1-8: Synthese des Amids **152**

Katalytische Debromierung mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle als Katalysator^[51] sowie anschließende Hydrolyse von **147** ergab das Keton **153**.

Abb. 2.4.1-9: Debromierung von **152** und Hydrolyse von **147**

Zur Variation des Substitutionsmusters sollte auch das Methoxy-Derivat von Verbindung **153** dargestellt werden. Dazu wurde das Keton **150** direkt mit 2-Chloro-

N-(hydroxymethyl)acetamid (**146**) umgesetzt und das Amid **154** wurde mit 46 % Ausbeute erhalten.

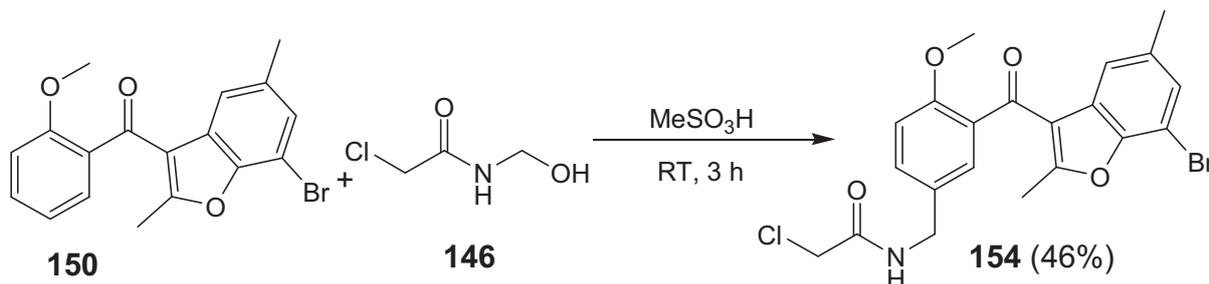


Abb. 2.4.1-10: Synthese des Amids **154**

Ausgehend von **154** wurden nun zwei weitere Amine dargestellt. Zum Einen wurde das Amid **154** direkt hydrolysiert, zum Anderen wurde zunächst wieder Debromiert und anschließend hydrolysiert. Auf diese Weise konnten die Amine **156** und **157** gewonnen werden (Abb. 2.4.1-11).

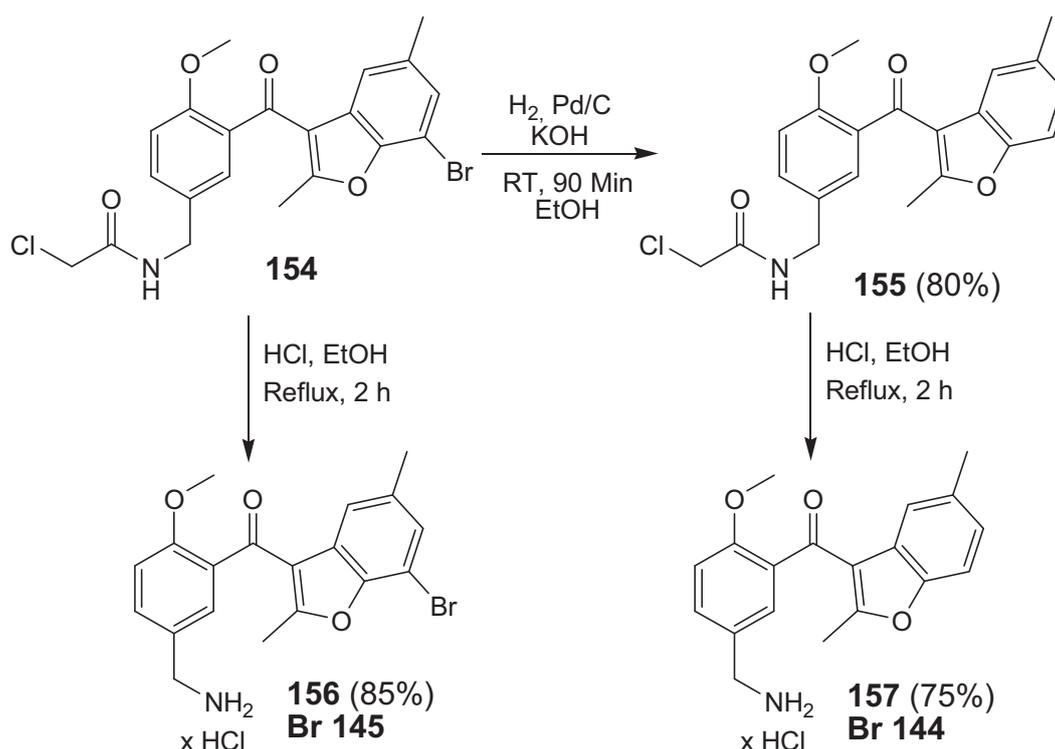


Abb. 2.4.1-11: Synthese der Amine **156** und **157**

Die vier erhaltenen Amine **149**, **153**, **156** und **157** erhielten die Kennungen **Br 139**, **Br 124**, **Br 145** und **Br 144**.

2.4.2 Tetrazole

Im vorherigen Abschnitt wurde die Synthese von vier Aminoderivaten beschrieben. Als Gegenstück zu diesen basischen Derivaten sollten auch Ketone mit sauren Funktionalitäten synthetisiert werden. Da bereits Verbindungen mit Nitrilgruppen synthetisiert wurden, lag es nahe, diese mit Azidsalzen zu den entsprechenden Tetrazolen umzuwandeln. Der pKs-Wert von Tetrazolen liegt mit ~ 4.7 im Bereich von Essigsäure. Daher eignen sie sich gut als Gegenstück zu den dargestellten Aminen. Zunächst wurde versucht aus dem Nitril **117** mit Natriumazid und Iod als Lewis säure-Katalysator das Tetrazol **158** darzustellen.^[55]

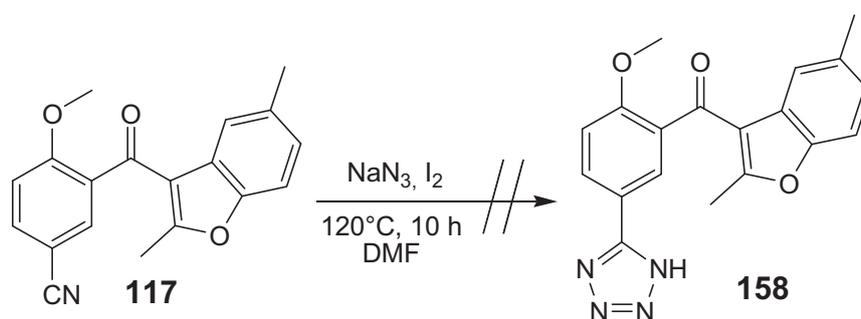


Abb. 2.4.2-1: Versuch zur Synthese von **158**

Diese Synthese verlief ebenso ohne Erfolg wie der Versuch zur Synthese eines Tetrazolderivats aus dem Keton **103** in Anlehnung an eine Literaturvorschrift mit Natriumazid und Pyridiniumhydrochlorid.^[56] In beiden Fällen konnten nur die Ausgangssubstanzen isoliert werden.

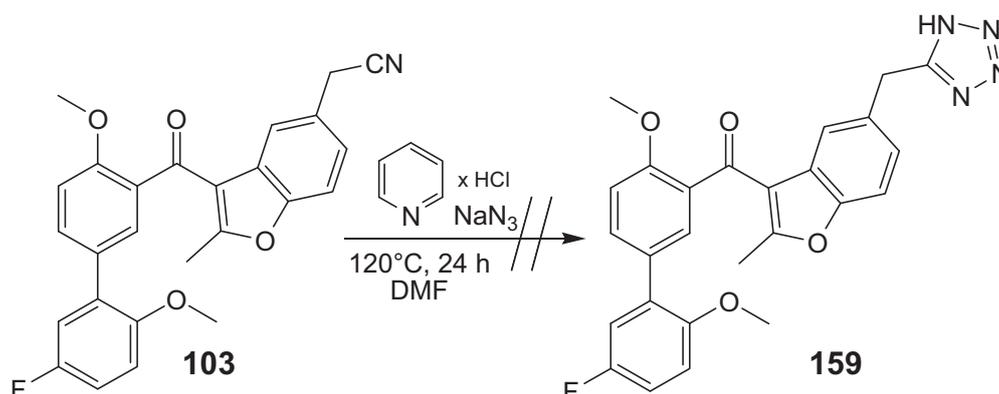


Abb. 2.4.2-2: Versuch zur Synthese des Tetrazols **159**

Erfolg brachte erst eine Synthese ausgehend vom phenolischen Keton **118** mit Natriumazid und Zinkbromid als Lewis säure-Katalysator in einem 2-Propanol/Wasser

1:2-Gemisch.^[57] Das gewünschte Tetrazol **160** konnte mit 11 %iger Ausbeute isoliert werden.

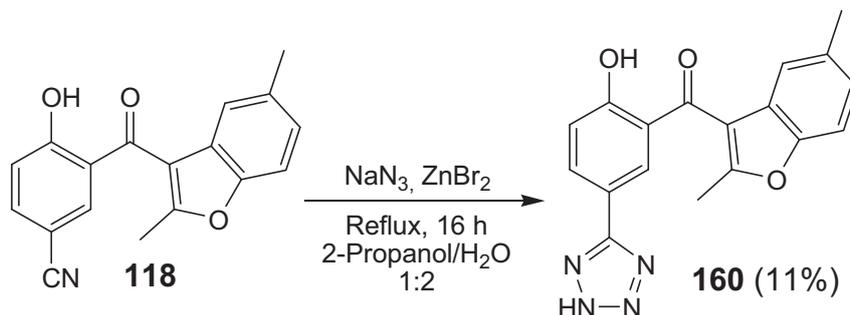


Abb. 2.4.2-3: Synthese von **160**

Verbindung **160** erhielt die Kennung **Br 142**.

2.5 Synthese der Thioketone

Um zu untersuchen, ob es für die Inhibitorwirksamkeit sinnvoll ist, die Keton- durch eine Thioketonfunktion zu ersetzen, wurden zu einigen Verbindungen die entsprechenden Thioketon-Analoga synthetisiert. Auf diese Weise konnten die Wirksamkeiten von Ketonen und Thioketonen direkt verglichen werden.

Zunächst wurde versucht, aus den Verbindungen **67** und **108** die entsprechenden Thioketone darzustellen. Die Verbindungen wurden dazu in abs. Toluol sechs Stunden mit Lawessons Reagenz zum Rückfluss erhitzt.^[58] Die Synthese gelang auf diesem Weg leider nicht.

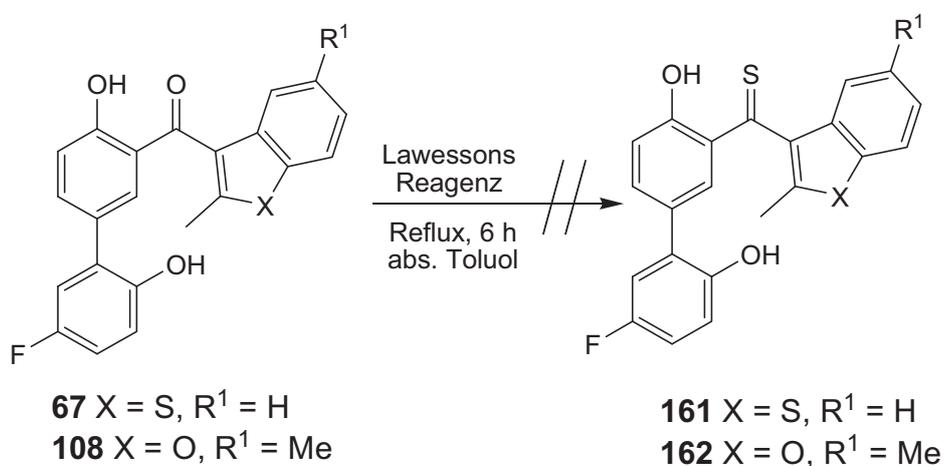


Abb. 2.5-1: Versuche zur Synthese von **161** und **162**

Hingegen war die Reaktion mit dem Methoxy-geschützten Monoarylketon **61** unter den gleichen Bedingungen erfolgreich und lieferte das Thioketon **163** mit 67 % Ausbeute. Die anschließende Suzuki-Kupplung gelang jedoch nicht.

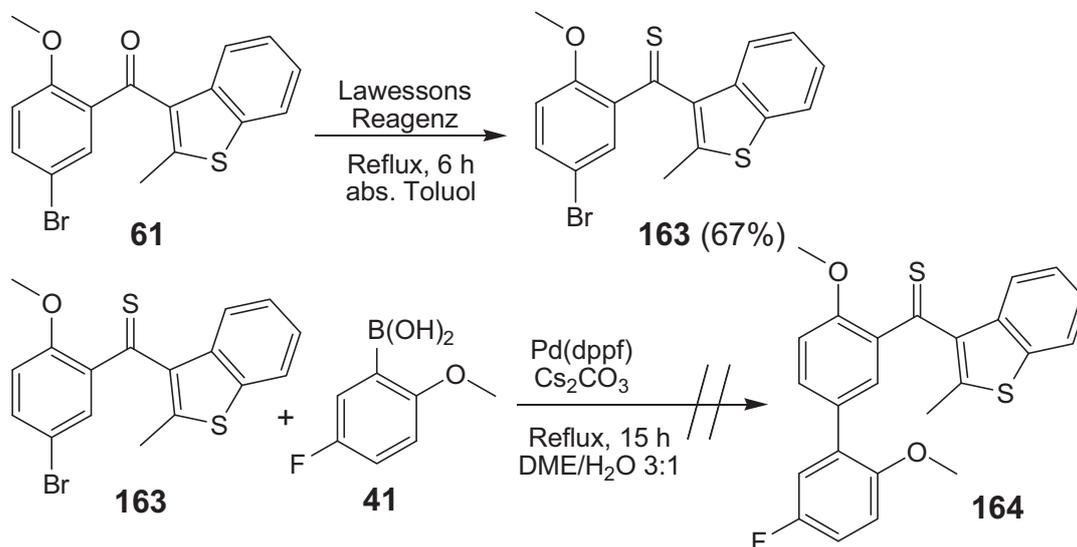


Abb. 2.5-2: Synthese von **163** und Versuch zur Synthese von **164**

Es zeigte sich also, dass nur Methoxy-geschützte Verbindungen für die Reaktion mit Lawessons Reagenz geeignet waren und mit phenolischen Ketonen keine Reaktion statt fand. Daher wurden als nächstes die Biarylketone **64** und **65** mit Lawessons Reagenz umgesetzt. Es konnten die beiden Thioketone **164** und **165** mit 73 % bzw. 89 % Ausbeute erhalten werden. Die Spaltung der Phenoether mit Bortribromid lieferte letztendlich die Thioketone **161** und **166**.

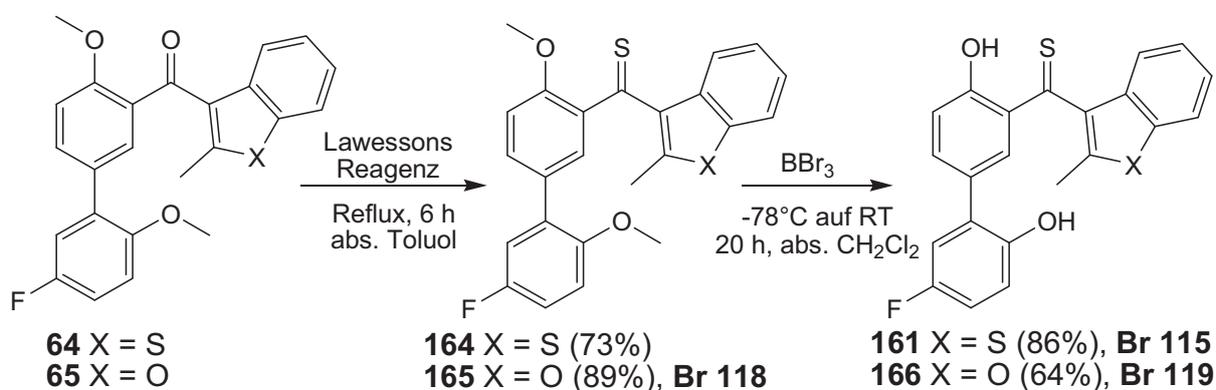


Abb. 2.5-3: Synthese der Thioketone **162** und **166**

Zuletzt wurde ein Monoaryl-Hetaryl-Keton in das entsprechende Thioketon umgewandelt. Die Verbindung **97** zeigte in den Inhibitionstests bereits gute

Wirksamkeit und sollte daher zum Thioketon umgesetzt werden. Ausgegangen wurde dazu aber von der Methoxy-geschützten Verbindung **95**. Sie lieferte nach Reaktion mit Lawessons Reagenz das Thioketon **167**. Die Spaltung des Phenoleters mit Bortribromid gelang aber nicht, es wurde stets wieder das Keton **97** nachgewiesen. Wahrscheinlich zersetzte sich die Thiocarbonylgruppe während der Reaktion mit Bortribromid oder in der anschließenden sauren Hydrolyse. Daher wurde das Thioketon **167** für die Inhibitionsmessungen verwendet.

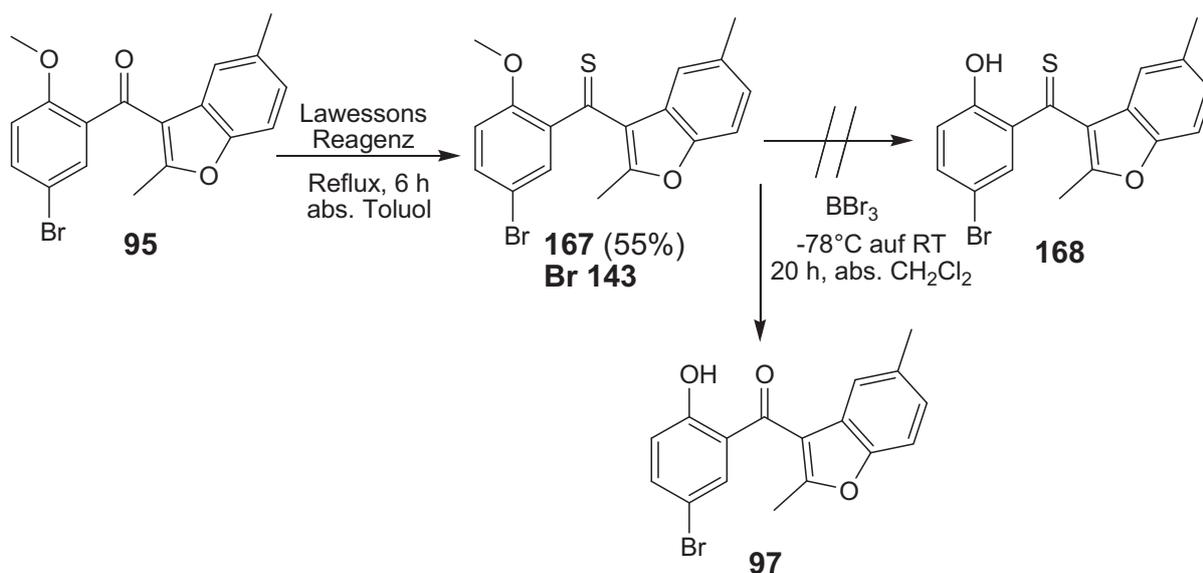


Abb. 2.5-4: Synthese von **167** und Versuch zur Synthese von **168**

Die synthetisierten Thioketone **161**, **165**, **166** und **167** erhielten die Kennungen **Br 115**, **Br 118**, **Br 119** und **Br 143**.

2.6 Kristallstruktur von **104** und **108**

Zusätzlich zu den spektroskopischen Daten wurde eine Kristallstrukturanalyse von der repräsentativen Verbindung **108** angefertigt (Abb. 2.6-1). Es ist deutlich zu erkennen, dass eine starke intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen dem Wasserstoffatom der Phenolgruppe und dem Sauerstoff der Carbonylgruppe besteht. Zusätzlich besteht eine intermolekulare Wasserstoffbrücke zwischen dem Proton der Hydroxygruppe in *para*-Position zum Fluoratom und einem weiteren Molekül. Außerdem ist deutlich zu erkennen, dass der Benzofuranring und der Phenylring an der Carbonylgruppe nicht planar zueinander stehen, sondern ihre Ebenen mit einem Winkel von ca. 53° verdreht sind. Die Carbonylgruppe selber befindet sich ebenfalls

weder in der Ebene des Benzofuranrings noch in der Ebene des Phenylrings. Obwohl die einzelnen Ebenen des Benzofuran- und Phenylrings nicht senkrecht aufeinander stehen, könnte ihre Verdrillung ausreichen, um den Übergangszustand der *cis/trans*-Isomerisierung der Peptidbindung nachzuahmen.

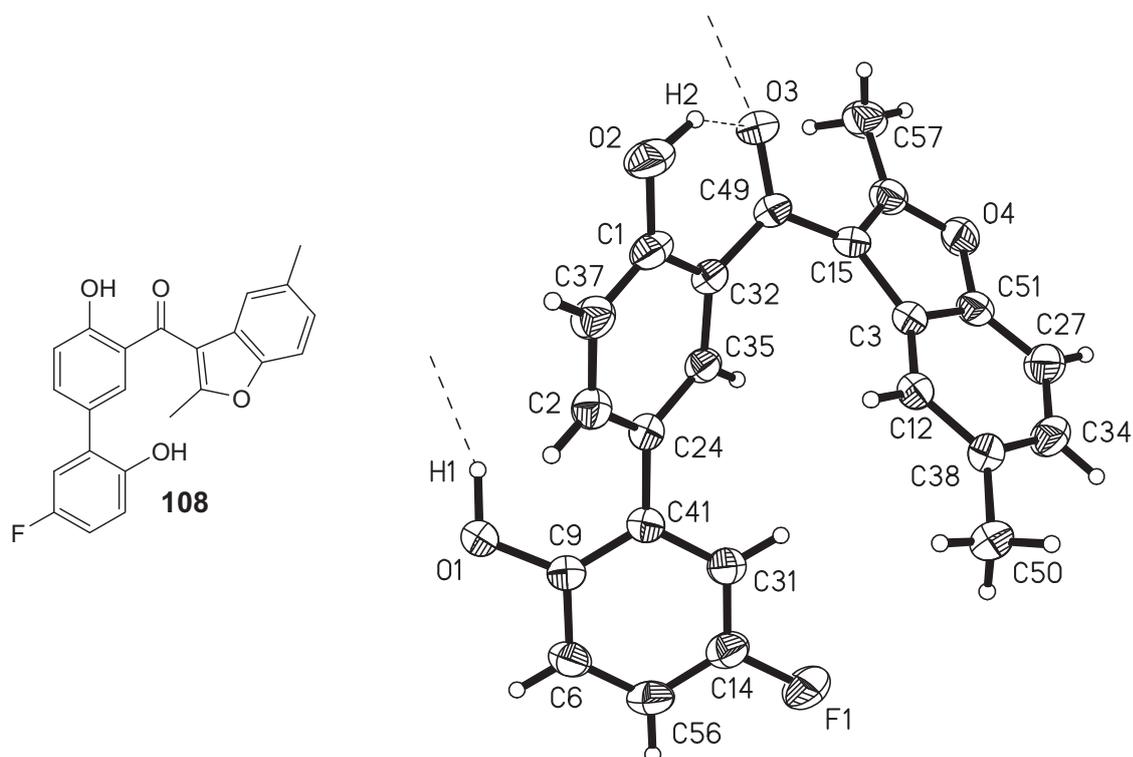


Abb. 2.6-1: Kristallstruktur von **108**

Zur Bestätigung der Strukturen der Verbindungen **93**, **100** und **106** wurde eine Kristallstrukturanalyse des Nebenproduktes **104** angefertigt. Man erkennt deutlich, dass sich die Ketogruppe in Position 6 des Benzothiophens befindet (Abb. 2.6-2). Trotz dieses strukturellen Unterschiedes zeigt Verbindung **106** vergleichbare Aktivität mit den anderen Verbindungen dieser Reihe.

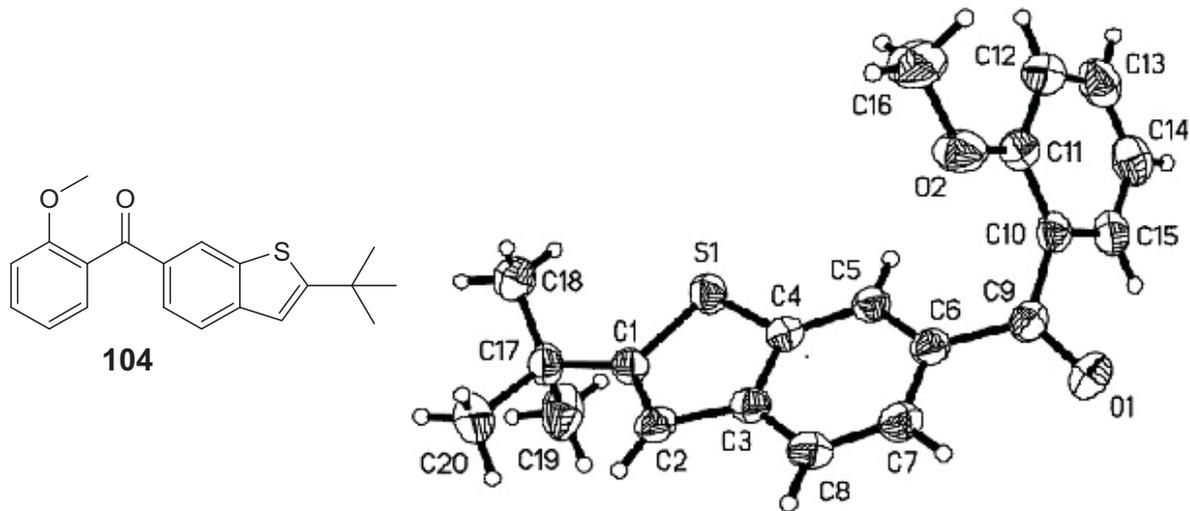


Abb. 2.6-2: Kristallstruktur von 104

2.7 Ergebnisse der Aktivitätsmessungen

2.7.1 Inhibitionsmessung

Alle biochemischen Untersuchungen mit den synthetisierten Verbindungen wurden an der Max-Planck-Forschungsstelle für Enzymologie der Proteinfaltung in Halle/Saale von Herrn Prof. Dr. Gunter Fischer und seinen Mitarbeitern durchgeführt. Die PPLase Pin1 diente dabei als Testenzym für die neuen Verbindungen. Für die Aktivitätsmessungen wurde stets folgende Messbedingungen verwendet:^[59]

Protease-freier PPLase-Assay

Temperatur: 10°C

Messpuffer: 35 mM HEPES pH 7.8, 10 nM BSA

Ansatzvolumen: 1500 µl

Substrat: Suc-Ala-Glu-Pro-Phe-pNA in 0.5 M LiCl in TFE

Substratkonzentration: 60 µl

Messzeit: 300 - 500 s

Als Substrat wurde ein Oligopeptid mit der Struktur Suc-Ala-Glu-Pro-Phe-pNA verwendet. Bei der Messung wird die Enzym- und Substratkonzentration konstant gehalten und die Menge an zugegebenem Inhibitor variiert. Bei jeder Messung wird eine bestimmte Menge an Substratlösung in den Assay mit Inhibitor und Enzym

überführt und anschließend das Verhältnis der Isomeren UV-spektroskopisch ermittelt, da die *cis*- und *trans*-Isomeren des Substrates unterschiedliche Absorptionen im UV-Spektrum zeigen. Trägt man nun die Geschwindigkeitskonstante k_{enz} gegen die InhibitorKonzentration $[I]$ auf, erhält man eine Kurve, aus der der K_i - bzw. der IC_{50} -Wert ermittelt werden kann (Abb. 2.7.1-1).

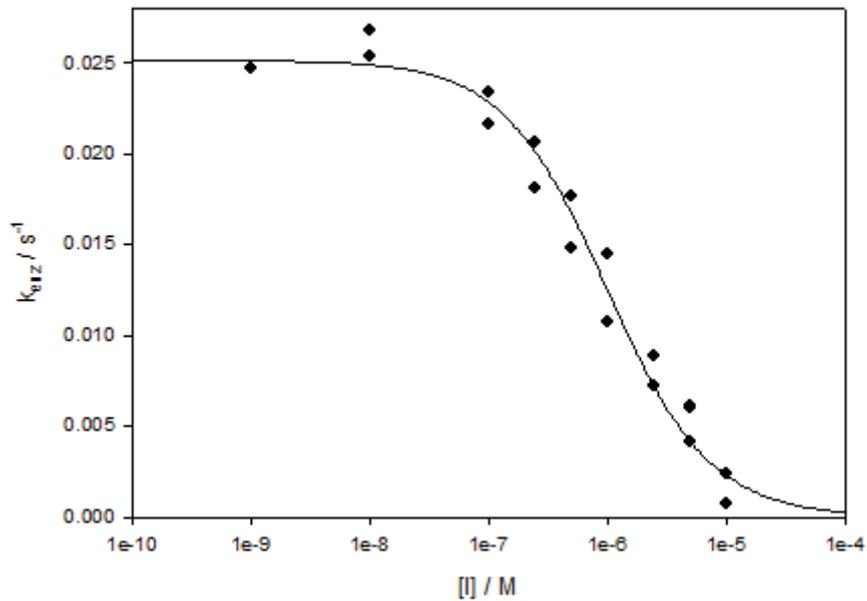


Abb. 2.7.1-1: Inhibitionskurve am Beispiel von **Br 128**, $K_i = 1,0 \pm 0,1 \mu M$

2.7.2 Aktivitäten

Abbildung 2.7.2-1 zeigt die Verbindungen **Br 105 - 110** und **Br 112** mit ihren jeweiligen K_i -Werten.

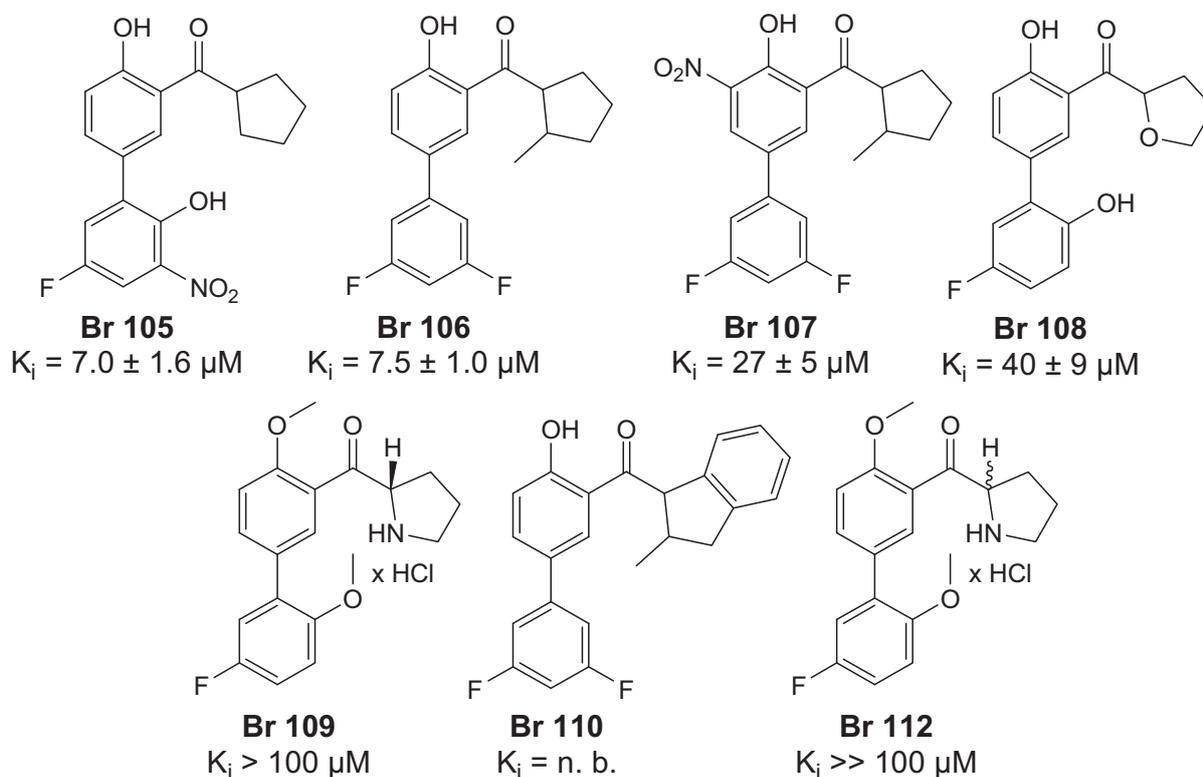
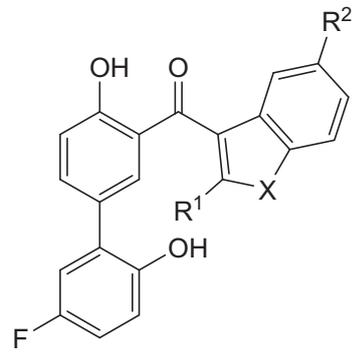


Abb. 2.7.2-1: Aktivitäten von **Br 105 - 110** und -

Wie aus der obigen Abbildung hervorgeht, zeigen die Verbindungen **Br 105** und **Br 106** K_i -Werte im einstelligen micromolaren Bereich. Sowohl Variationen des Substitutionsmusters am Aromaten als auch eine Methylgruppe in β -Position zur Carbonylgruppe ändern die Aktivität nicht signifikant. Eine deutliche Verschlechterung der Aktivität scheint die Nitrogruppe von **Br 107** bewirkt zu haben. Im Gegensatz zu früheren Ergebnissen^[17] sinkt die Aktivität hier fast um das Vierfache. Eine geringe Aktivität zeigt ebenfalls Verbindung **Br 108**. Das Einbringen eines Heteroatoms in den Fünfring bewirkt keine Verbesserung der Inhibition. Keine Aktivität ist bei den Verbindungen **Br 109** bis **Br 112** messbar. Eine Verbesserung der Aktivität von **Br 112** im Vergleich zur enantiomerenreinen Verbindung **Br 109** ist nicht festzustellen. Der Vergleich von **Br 106** mit **Br 110** zeigt, dass der Phenylring am Indanylteil von **Br 110** für die Aktivität nicht essentiell, sondern sogar hinderlich ist. Es sind also auch gute Aktivitäten mit Cyclopentylderivaten erreichbar.

In Abbildung 2.7.2-2 sind die Aktivitäten der Biaryl-Hetaryl-Ketone aufgeführt.

	X	R ¹	R ²	K _i / IC ₅₀ [μM]
	S	Me	H	3.70 ± 0.66
Br 111				
Br 113	NMe	Me	H	2.22 ± 0.51
Br 114	O	Me	H	2.10 ± 0.27
Br 116	S	<i>n</i> -Bu	H	3.66 ± 0.86
Br 120	O	Me	Me	1.67 ± 0.38
Br 125	O	Me	CH ₂ CN	4.5 ± 0.3

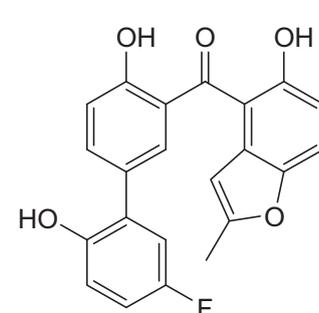
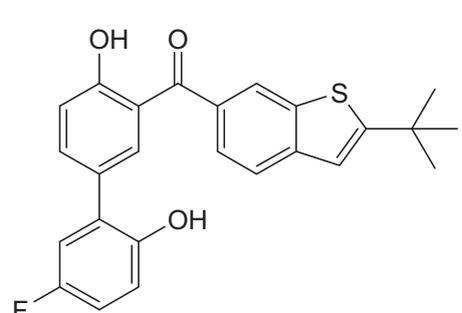
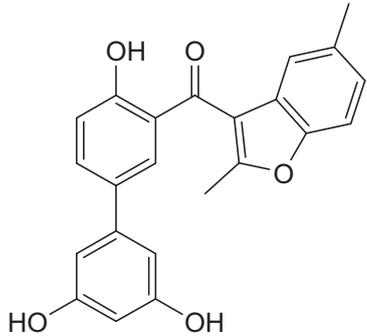
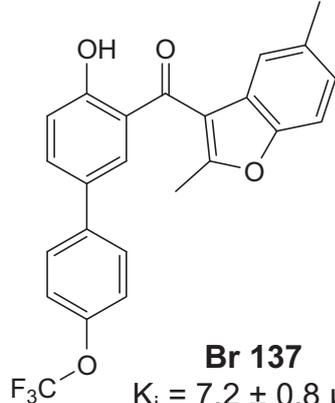
	
Br 121 IC ₅₀ = 2.38 ± 0.19 μM	Br 117 K _i = 4.27 ± 0.52 μM
	
Br 126 IC ₅₀ > 10 μM	Br 137 K _i = 7.2 ± 0.8 μM

Abb. 2.7.2-2: Aktivitäten der Biaryl-Hetaryl-Ketone

Bis auf Verbindung **Br 126** zeigen alle Substanzen beachtliche Aktivität. Ihre K_i- und IC₅₀-Werte liegen alle im einstelligen micromolaren Bereich. Vergleicht man **Br 111**, **Br 113** und **Br 114**, stellt man fest, dass eine Variation des Heteroatoms im heteroaromatischen Teil nur wenig Einfluss auf die Aktivität hat. Indol und Benzofuran sind in etwa gleich stark, während das Benzothiophen nur geringfügig

weniger aktiv ist. Vergleicht man die Benzofurane **Br 114**, **Br 120** und **Br 125**, welche jeweils unterschiedliche Substituenten in 5-Position des Benzofurans tragen, erkennt man, dass unpolare Reste, wie hier die Methylgruppe, höhere Aktivitäten ermöglichen als polare Gruppen, wie hier die Cyanomethylfunktion. Ein Vergleich der Benzothiophene **Br 111** und **Br 116** zeigt, dass die Beschaffenheit des Alkylrestes in 2-Position keinen nennenswerten Einfluss auf die Aktivität hat. Wie die Kristallstruktur von **Br 120** (Abb. 2.6-1) zeigt, scheint eine Methylgruppe ausreichend groß zu sein, um eine Verdrillung der Molekülstruktur zu bewirken. Hinsichtlich der Reste im Biarylteil des Moleküls ist zu erkennen, dass mit dem Fluoro-Phenol-Muster der Verbindungen **Br 111** - **Br 125** bessere Aktivitäten erreicht werden können als mit einem Trifluormethoxy- oder Triphenolmuster in den Verbindungen **Br 137** und **Br 126**. Die Verbindungen **Br 117** und **Br 121** zeigen, trotz unterschiedlicher Struktur im Vergleich mit den anderen Substanzen, vergleichbare Aktivität. Geringfügige Änderungen in der Grundstruktur der Substanzen scheinen keinen Einfluss auf die Aktivität zu haben.

Die Aktivitäten der Monoaryl-Hetaryl-Ketone sind in Abbildung 2.7.2-3 dargestellt.

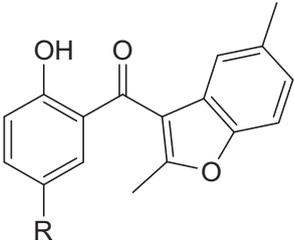
	R	K_i / IC_{50} [μ M]	
	Br 122	CN	nicht bestimmbar
	Br 127	Br	2.6 ± 0.3
	Br 128	I	1.0 ± 0.1
	Br 136	Me	7.4 ± 1.1
	Br 138	CF ₃	4.1 ± 0.6

Abb. 2.7.2-3: Aktivitäten der Monoaryl-Hetaryl-Ketone

Bis auf Verbindung **Br 122** zeigen alle Monoaryl-Hetaryl-Ketone vergleichbare Aktivitäten wie die Biaryl-Derivate. Überraschenderweise bewirkt ein Austausch des Pseudohalogens Cyanid gegen Brom oder Iod als Rest eine erhebliche Steigerung der Aktivität. Die stärkste Aktivität in dieser Reihe zeigt Verbindung **Br 128**. Sie übertrifft sogar die Aktivitäten der Biaryl-Derivate, was zeigt, dass die Biarylstruktur bei dieser Verbindungsklasse für eine hohe Aktivität nicht unbedingt notwendig ist.

Die Aktivitäten der Amine und des Tetrazolderivats sind in Abbildung 2.7.2-4 aufgeführt.

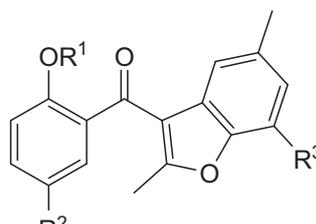
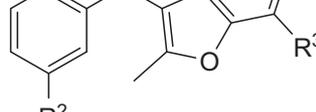
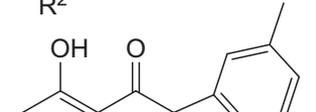
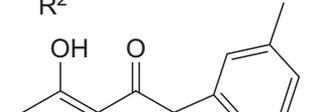
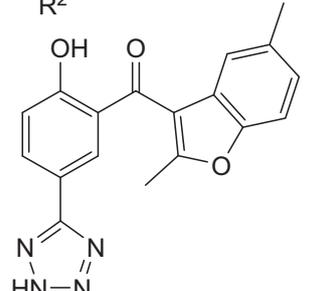
	R ¹	R ²	R ³	K _i / IC ₅₀ [μM]
	H	CH ₂ NH ₃ ⁺	H	> 100
	H	H	CH ₂ NH ₃ ⁺	nicht bestimmbar
	Me	CH ₂ NH ₃ ⁺	H	> 100
	Me	CH ₂ NH ₃ ⁺	Br	> 100
				
Br 142 IC ₅₀ ~ 50 μM				

Abb. 2.7.2-4: Aktivitäten der Amine und des Tetrazols **Br 142**

Die Amine zeigen insgesamt keine nennenswerte Aktivität. Die Position der Aminogruppe ist dabei ebenso wenig ausschlaggebend wie die Wahl zwischen Methoxy- oder Phenolgruppe als Rest R¹. Ein lipophiler Rest in 7-Position des Benzofurans bewirkt auch dabei keine Verbesserung der Aktivität. Das Tetrazolderivat **Br 142**, als saures Derivat im Gegensatz zu den basischen Aminen, zeigt ebenfalls keine nennenswerte Aktivität. Stark basische wie auch saure Substituenten am eigentlich wirksamen Grundgerüst der Monoaryl-Hetaryl-Ketonstruktur bewirken eine signifikante Erniedrigung der Aktivität.

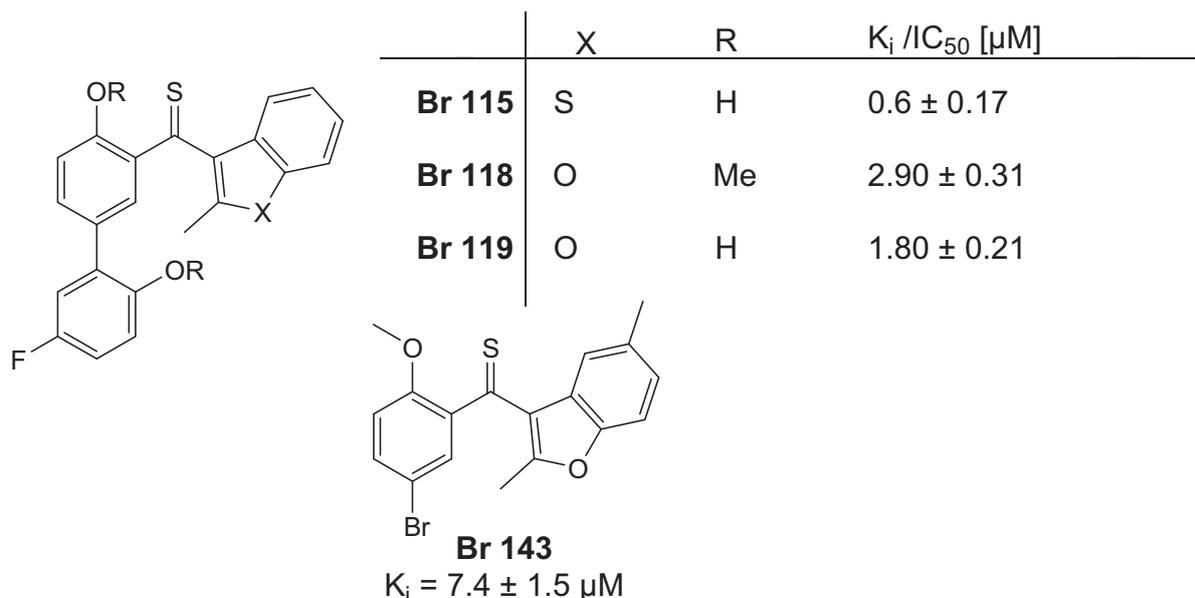


Abb. 2.7.2-5: Aktivitäten der Thioketone

Alle der vier dargestellten Thioketone zeigen eine hohe Aktivität. Ein Vergleich der Verbindungen **Br 118** und **Br 119** zeigt, dass freie Phenolgruppen am Biarylteil eine höhere Aktivität begünstigen, aber nicht entscheidend sind. Die höchste Aktivität aller in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen zeigt **Br 115**. Es ist die einzige Verbindung, die einen K_i -Wert im submicromolaren Bereich zeigt. Sie wurde zusätzlich noch als Inhibitor der PPLase Cyclophilin A getestet und erreichte dabei einen IC_{50} -Wert von $3.21 \pm 0.38 \mu\text{M}$.

Basierend auf dem Konzept, dass Aryl-Hetaryl-Ketone und Arylcyclopentylketone aufgrund der Verdrillung der Aryl- bzw. Hetaryl/Cyclopentylgerüste an der Carbonylgruppe den Übergangszustand der Isomerisierung nachahmen und so als Inhibitoren von PPlasen fungieren können, wurden 31 neue Verbindungen synthetisiert. Die meisten dieser neuen Substanzen eignen sich als potente Inhibitoren für PPlasen. In Anbetracht ihrer recht einfachen Struktur sind ihre Aktivitäten als Inhibitoren beachtlich und sie scheinen geeignete, zellgängige Stoffe für weitere Studien darzustellen.

3. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, Arylcyclopentyl- und Aryl-Hetaryl-Ketone als neue Inhibitoren für PPIasen zu synthetisieren und auf ihre Aktivität hin zu untersuchen. Die neuen Verbindungen sollten durch ihre Struktur den Übergangszustand der *cis/trans*-Isomerisierung der Peptidbindung N-terminal vor einem Prolin nachahmen.

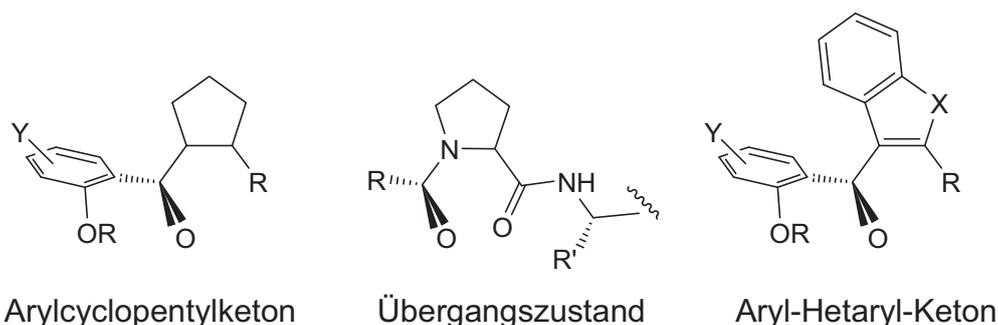


Abb. 3-1: Nachahmung des Übergangszustandes der Isomerisierung einer Peptidbindung

Die Aktivitäten der neuen Verbindungen wurden an der Max-Planck-Forschungsstelle für Enzymologie der Proteinfaltung in Halle/Saale gemessen. Die ermittelten K_i - und IC_{50} -Werte geben Auskunft über die Inhibitionswirksamkeit der Verbindung.

Es wurden sechs neue Arylcyclopentylketone synthetisiert, mit denen K_i -Werte von bis zu $7.0 \mu\text{M}$ erreicht werden konnten. Als Vergleichssubstanz wurde ebenfalls ein Arylindanylketon dargestellt, dessen Aktivität aber zu gering und daher nicht bestimmbar war. Man erkennt anhand der K_i -Werte der Verbindungen **Br 105** und **Br 106**, dass ein zusätzlicher Rest am Cyclopentylgerüst keinen nennenswerten Einfluss auf die Aktivität hat. Auch eine Variation am Biarylgerüst führt zu keiner signifikanten Verbesserung. Arylprolinyl- und Arylfuranylketone zeigen keine, bzw. nur geringe Aktivität. Verbindung **Br 110** verdeutlicht im Vergleich mit **Br 106**, dass ein Indanyl- anstelle eines Cyclopentylteils die Aktivität drastisch verringert (Abb. 3-2).

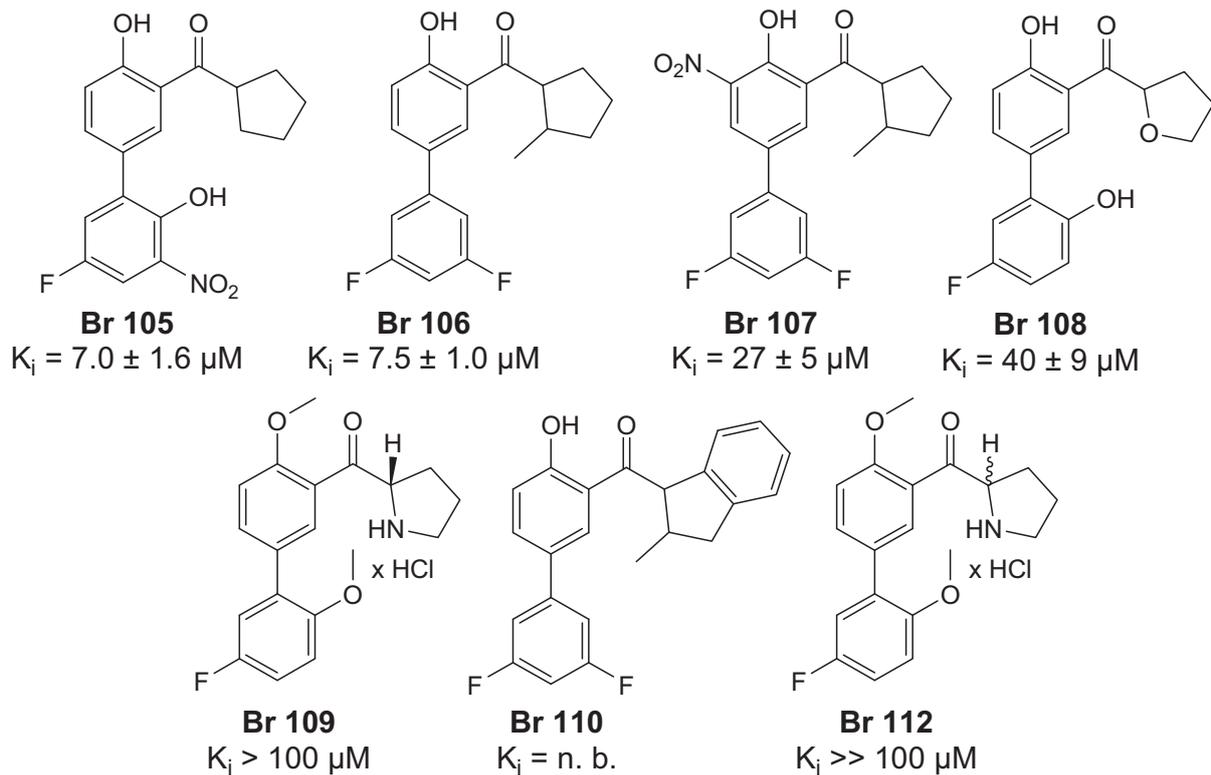


Abb. 3-2: Aktivitäten der Arylcyclopentylketone

Der Hauptteil der Arbeit bestand aus der Synthese neuer heterocyclischer Ketone und Thioketone. Insgesamt konnten 24 neue Verbindungen synthetisiert werden. Die wichtigsten Schritte der Synthese waren dabei eine Friedel-Crafts-Acylierung mit dem Säurechlorid des entsprechenden Benzoessäurederivats und dem Heteroaromaten, anschließende Suzuki-Kupplung zur Einführung eines zweiten Aromaten bei den Biarylketonen und Spaltung der Phenolether mit Bortribromid.

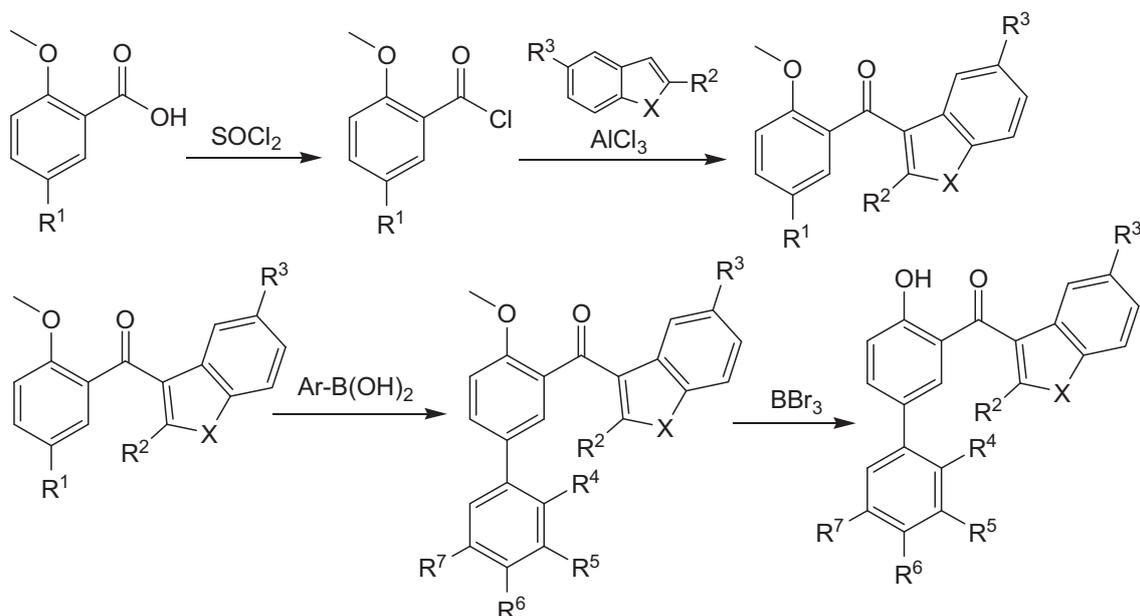
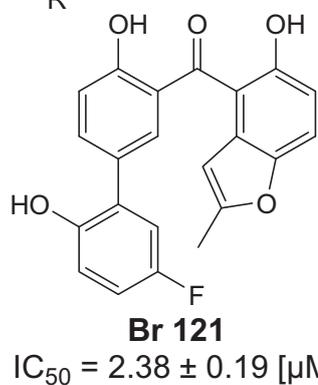
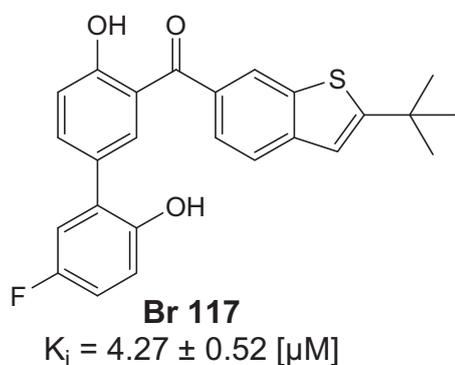
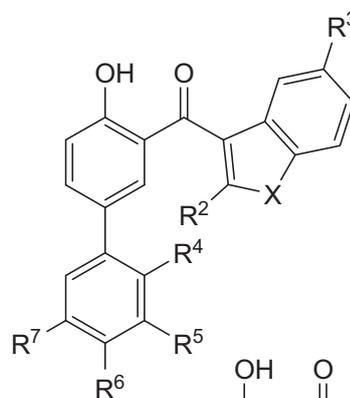
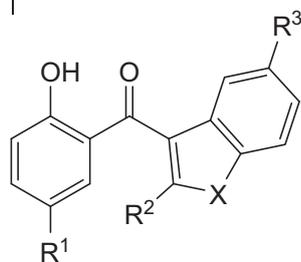


Abb. 3-3: wichtigste Schritte der Ketonsynthese

Tabelle 3-1 zeigt die synthetisierten Monoaryl- und Biaryl-Ketone mit ihren Aktivitätswerten.

Tabelle 3-1: Übersicht der Monoaryl- und Biaryl-Ketone

	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	K _i /IC ₅₀ [μM]
Br 111	S	-	Me	H	OH	H	H	F	3.70 ± 0.66
Br 113	NMe	-	Me	H	OH	H	H	F	2.22 ± 0.51
Br 114	O	-	Me	H	OH	H	H	F	2.10 ± 0.27
Br 116	S	-	<i>n</i> -Bu	H	OH	H	H	F	3.66 ± 0.86
Br 120	O	-	Me	Me	OH	H	H	F	1.67 ± 0.38
Br 122	O	CN	Me	Me	-	-	-	-	n. b.
Br 125	O	-	Me	CH ₂ CH	OH	H	H	F	4.5 ± 0.3
Br 126	O	-	Me	Me	H	OH	H	OH	> 10
Br 127	O	Br	Me	Me	-	-	-	-	2.6 ± 0.3
Br 128	O	I	Me	Me	-	-	-	-	1.0 ± 0.1
Br 136	O	Me	Me	Me	-	-	-	-	7.4 ± 1.1
Br 137	O	-	Me	Me	H	H	OCF ₃	H	7.2 ± 0.8
Br 138	O	CF ₃	Me	Me	-	-	-	-	4.1 ± 0.6



Bis auf zwei Verbindungen zeigen alle Substanzen signifikante Aktivität im einstelligen micromolaren Bereich. Dabei bewirkt das Heteroatom keine nennenswerten Unterschiede in der Aktivität, ebenso wenig wie die Wahl des Substituenten R^2 . Unpolare Reste R^3 scheinen die Aktivität mehr zu begünstigen als polare. Außerdem ist eine Biaryl-Struktur für eine hohe Aktivität nicht ausschlaggebend. Auch Monoaryl-Derivate erzielen gute Werte, vor allem **Br 128** zeigt eine herausragende Aktivität. Die dargestellten Ketone **Br 117** und **Br 121** zeigen trotz veränderter Grundstruktur ebenfalls vergleichbare Aktivität.

Die Synthese der Aminderivate gelang durch Tscherniac-Einhorn-Reaktion am Aromaten mit anschließender Hydrolyse des Amids. Durch das Blockieren einer bestimmten Position im Molekül mit Brom konnte die Regiochemie der Substitution gesteuert werden.

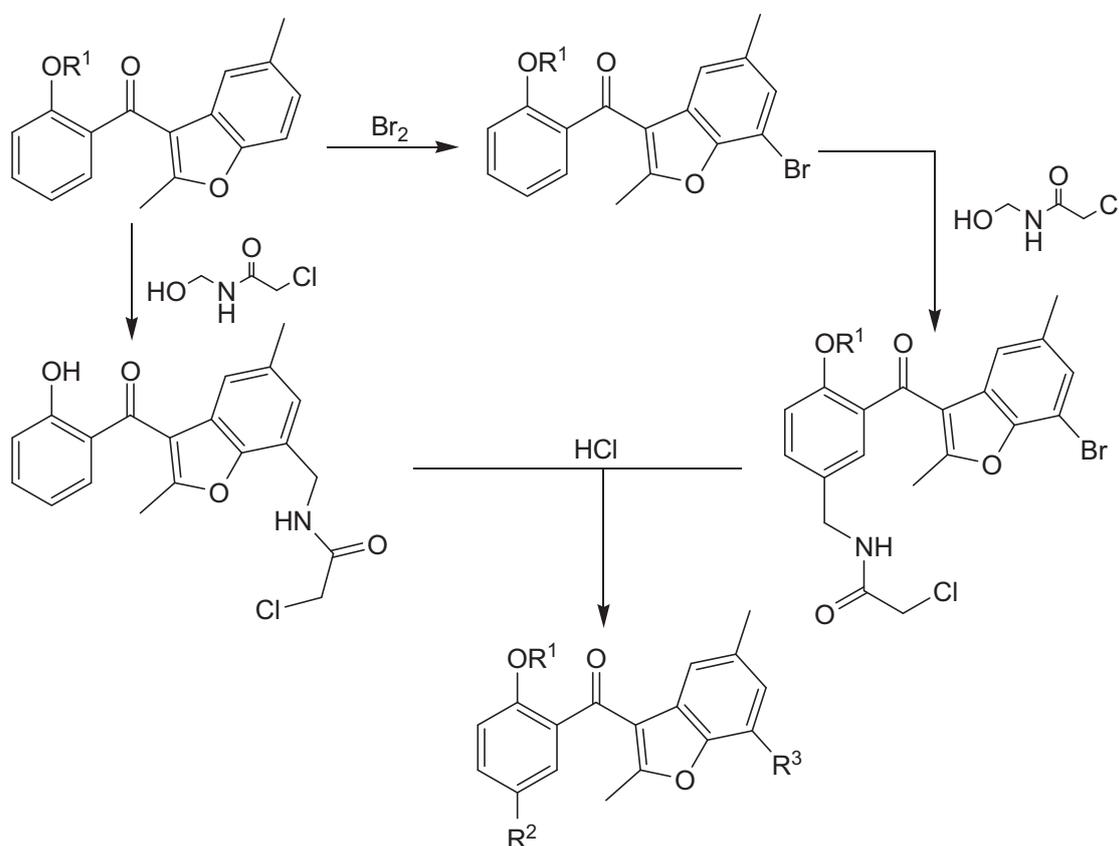


Abb. 3-4: Syntheseschritte der Aminderivate

Das Tetrazolderivat **Br 142** wurde durch Reaktion des Nitrils **118** mit Natriumazid gewonnen.

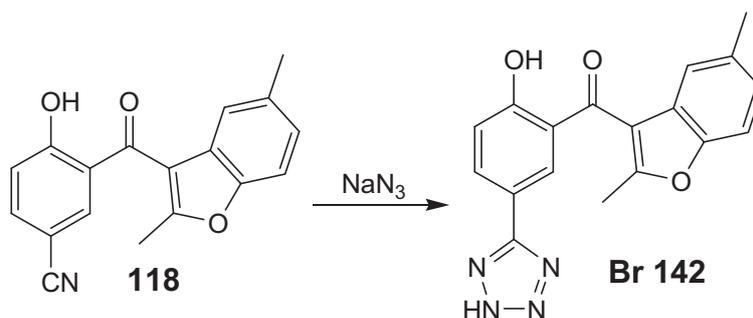


Abb. 3-5: Synthese des Tetrazols

Tabelle 3-2 zeigt die Aktivitätswerte der Amine und des Tetrazols.

Tabelle 3-2: Übersicht der Amine und des Tetrazols

	R ¹	R ²	R ³	K _i /IC ₅₀ [μM]
Br 124	H	CH ₂ NH ₃ ⁺	H	> 100
Br 139	H	H	CH ₂ NH ₃ ⁺	n. b.
Br 142	H		H	~ 50 μM
Br 144	Me	CH ₂ NH ₃ ⁺	H	> 100
Br 145	Me	CH ₂ NH ₃ ⁺	Br	> 100

Alle dargestellten Amine zeigen keine nennenswerte Aktivität. Die Position der Aminogruppe spielt dabei keine Rolle. Das saure Tetrazol zeigt dagegen geringe Aktivität, die aber weit über der angestrebten Größenordnung liegt.

Die Darstellung der Thioketone erfolgte über Reaktion der Methoxy-geschützten Ketone mit Lawessons Reagenz. Anschließende Spaltung der Phenolether lieferte die gewünschten Verbindungen.

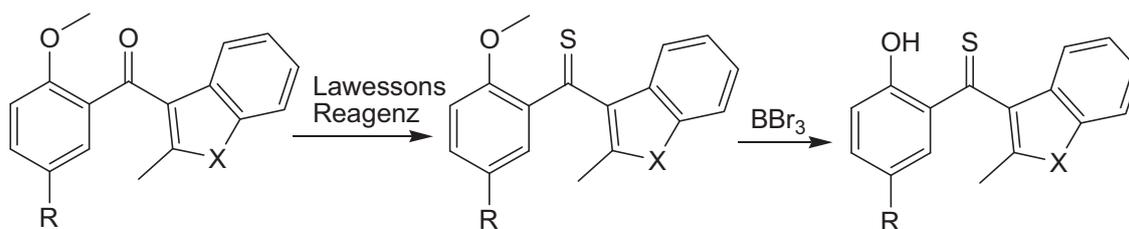
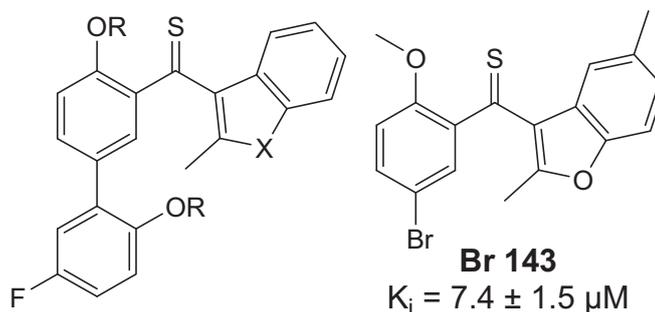


Abb. 3-6: Synthese der Thioketone

Die Aktivitäten der Thioketone sind aus Tabelle 3-3 zu entnehmen.

Tabelle 3-3: Aktivitäten der Thioketone

	X	R	K_i / IC_{50} [μ M]
Br 115	S	H	0.6 ± 0.17
Br 118	O	Me	2.90 ± 0.31
Br 119	O	H	1.80 ± 0.21



Alle Thioketone zeigen signifikante Aktivität. Dabei ist festzustellen, dass freie Phenolgruppen die Aktivität begünstigen. **Br 115** zeigt als einzige Verbindung Aktivität im submicromolaren Bereich. Sie wurde ebenfalls als Inhibitor des Enzyms Cyclophilin A getestet und erreichte dabei einen IC_{50} -Wert von $3.21 \pm 0.38 \mu\text{M}$.

Das Konzept der Nachahmung des Übergangszustandes der *cis/trans*-Isomerisierung durch die verdrillte Struktur der synthetisierten Ketone wird durch die Kristallstruktur der repräsentativen Verbindung **Br 120** bestätigt. Die Ebenen der Aryl- und Hetarylteile an der Carbonylgruppe sind um ca. 53° verdrillt. Obwohl sie nicht senkrecht zueinander stehen, scheint ihr Winkel zueinander ausreichend groß zu sein um den Übergangszustand nachzuahmen. Die meisten der dargestellten Verbindungen erreichen K_i -Werte im einstelligen micromolaren Bereich, ein Thioketon zeigt sogar Aktivität im submicromolaren Bereich. So konnte eine Reihe neuer, potenter Inhibitoren mit einfacher Struktur dargestellt werden, die für weitere biochemische Studien geeignet zu sein scheinen.

3. Summary

The aim of this work was to synthesize aryl-cyclopentyl and aryl-hetaryl ketones and to test them as new potent inhibitors of PPIases. Due to their structure, the new compounds should be able to mimic the transition state of the *cis/trans*-isomerization of the peptide bond preceding proline.

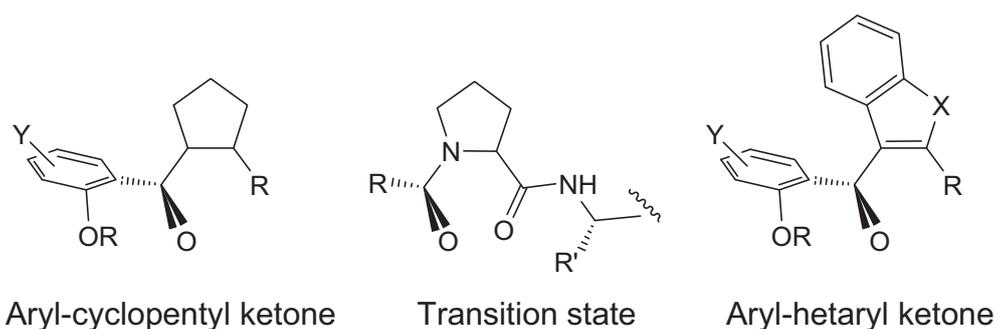


Figure 3-1: Mimicking the transition state of the isomerization of a peptide bond in front of proline

The activity of the new compounds was measured at the Max-Planck-Forschungsstelle for Enzymology of Protein Folding in Halle/Saale. The measured K_i - and IC_{50} -values reflect the efficiency of the new compounds.

Six new aryl-cyclopentyl ketones could be synthesized, which provided K_i -values down to 7.0 μ M. A new aryl-indanyl ketone synthesized for reason of comparison turned out to be inactive. The K_i -values of **Br 105** and **Br 106** show that an additional residue at the cyclopentyl moiety has nearly no influence on the activity. Also, a variation at the biaryl moiety does not improve the activity. Aryl-prolinyl and aryl-furanyl ketones show only low or no activity at all. Compared to **Br 106** compound **Br 110** demonstrates the weakening effect of an indanyl moiety in place of a cyclopentyl moiety on the overall activity (figure 3-2).

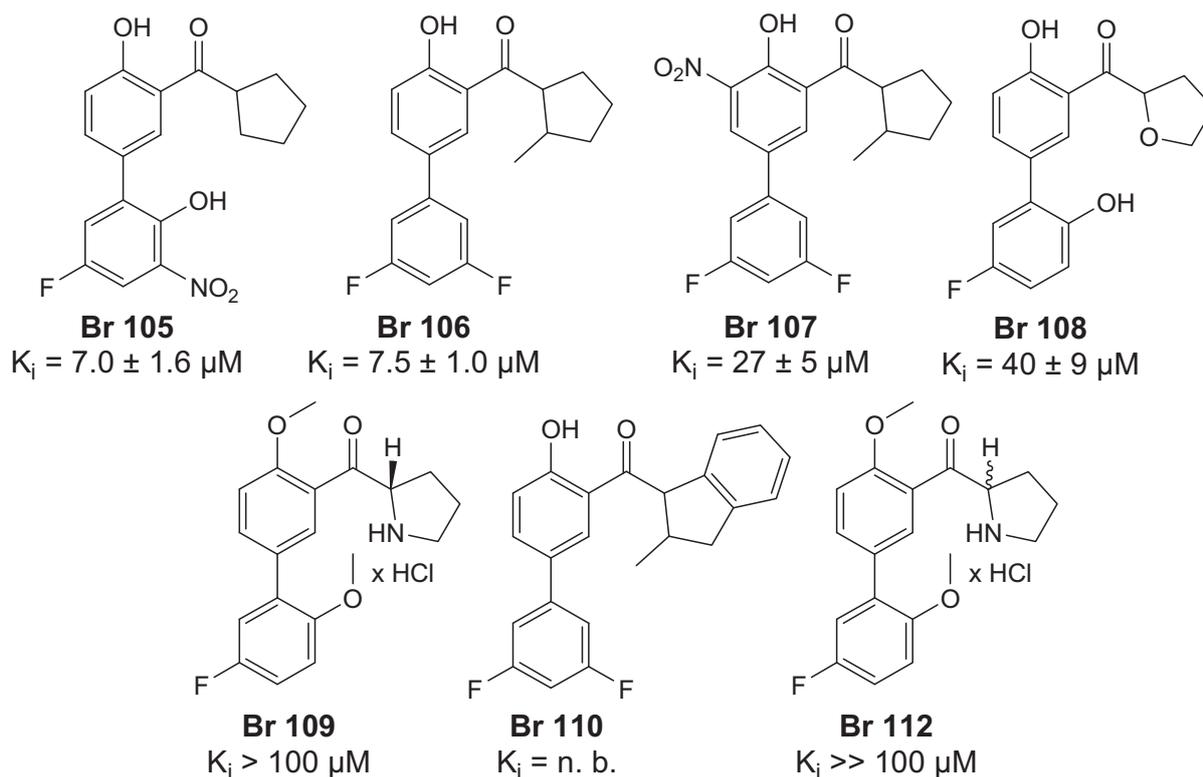


Figure 3-2: Activities of the aryl-cyclopentyl ketones

The main part of this work was to synthesize new heterocyclic ketones and thioketones. In total 24 new compounds could be synthesized. The key steps of the synthesis consist of a Friedel-Crafts acylation of a benzoic acid chloride and the heteraryl-compound, followed by a Suzuki cross-coupling to introduce a second aryl moiety, and cleavage of the phenol ethers with boron tribromide.

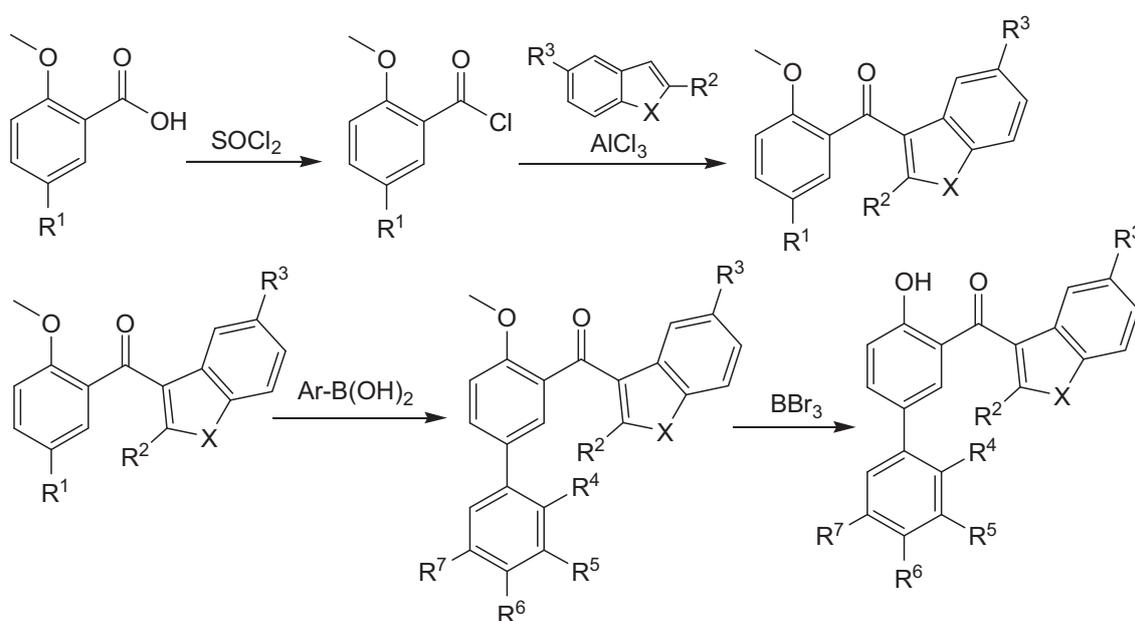
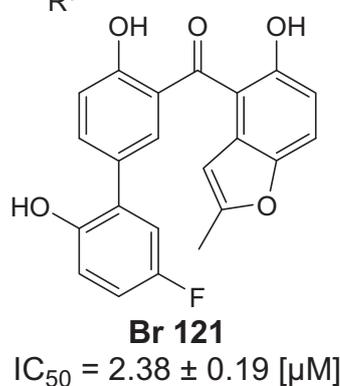
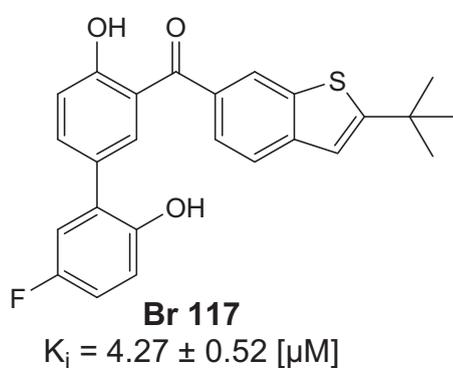
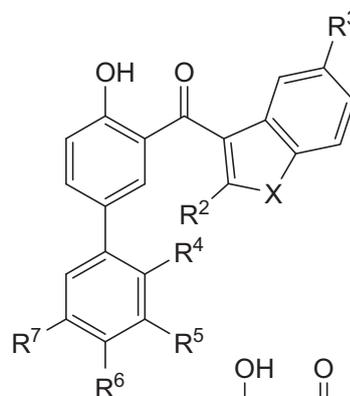
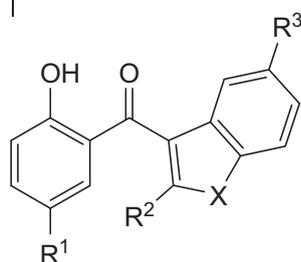


Figure 3-3: Main steps of the ketone synthesis

Table 3-1 shows the K_i -values of the synthesized monoaryl and biaryl ketones.

Table 3-1: Overview of the monoaryl and biaryl ketones

	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	K_i/IC_{50} [μ M]
Br 111	S	-	Me	H	OH	H	H	F	3.70 ± 0.66
Br 113	NMe	-	Me	H	OH	H	H	F	2.22 ± 0.51
Br 114	O	-	Me	H	OH	H	H	F	2.10 ± 0.27
Br 116	S	-	<i>n</i> -Bu	H	OH	H	H	F	3.66 ± 0.86
Br 120	O	-	Me	Me	OH	H	H	F	1.67 ± 0.38
Br 122	O	CN	Me	Me	-	-	-	-	n. m.
Br 125	O	-	Me	CH ₂ CH	OH	H	H	F	4.5 ± 0.3
Br 126	O	-	Me	Me	H	OH	H	OH	> 10
Br 127	O	Br	Me	Me	-	-	-	-	2.6 ± 0.3
Br 128	O	I	Me	Me	-	-	-	-	1.0 ± 0.1
Br 136	O	Me	Me	Me	-	-	-	-	7.4 ± 1.1
Br 137	O	-	Me	Me	H	H	OCF ₃	H	7.2 ± 0.8
Br 138	O	CF ₃	Me	Me	-	-	-	-	4.1 ± 0.6



All compounds, except for two, exhibit significant activity in the mono digit micromolar range. The hetero atom only marginally influences the activity, and so does the

residue R^2 . Non-polar residues seem to be more favorable than polar ones. Furthermore, the biaryl-frame is not crucial to high activity. Also, the monoaryl derivatives show good values, of which compound **Br 128** shows an outstanding high activity. The ketones **Br 117** and **Br 121** also show a comparable activity, although the fundamental structure was changed only marginally.

The synthesis of the amine derivatives was realized with a Tscherniac-Einhorn reaction at the aromatic moieties, which was followed by hydrolysis of the amide. By blocking the 7-position of the benzofurane with bromine, it was possible to control the regiochemistry of the substitution.

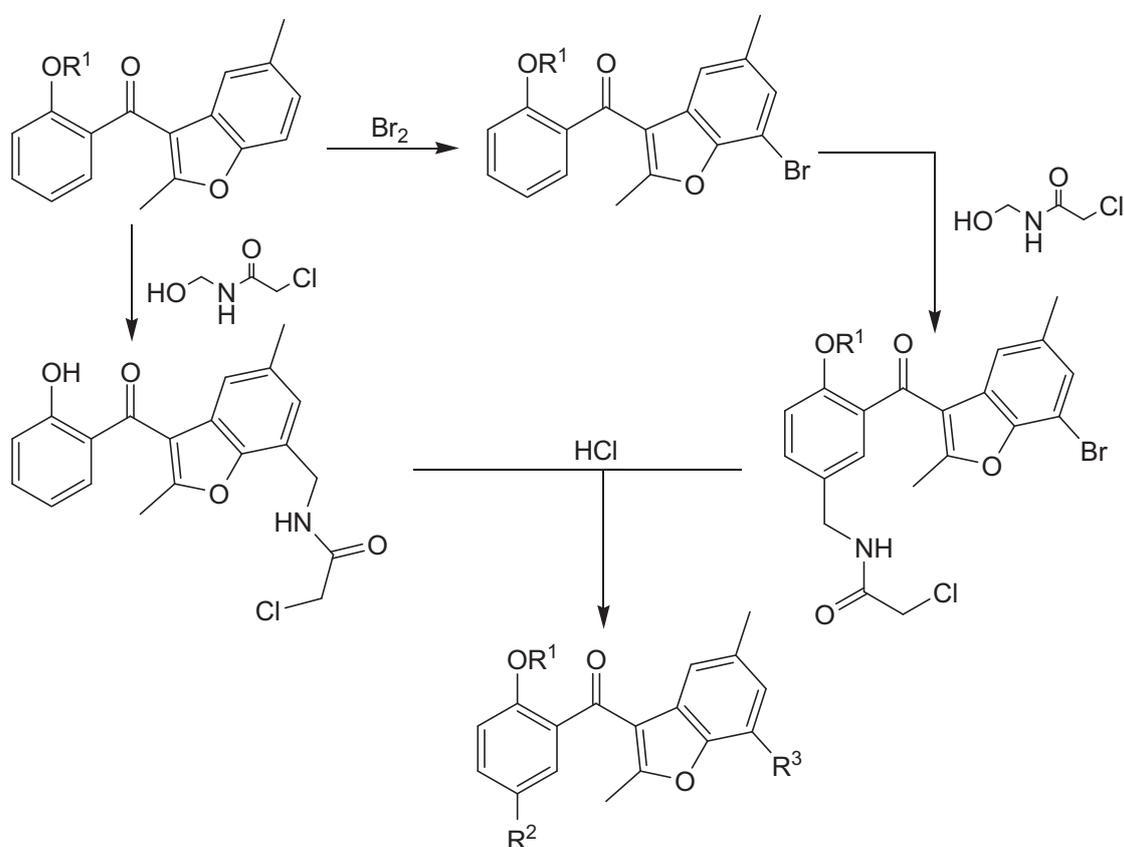


Figure 3-4: Steps for the synthesis of the amine derivatives

The synthesis of the tetrazole **Br 142** was realized with the reaction of the nitrile **118** with sodium azide.

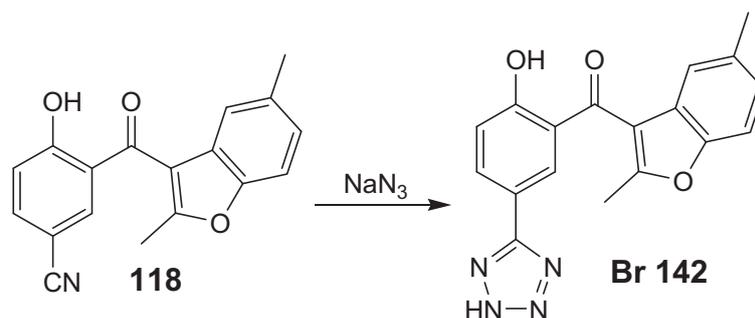


Figure 3-5: Synthesis of the tetrazole

Table 3-2 shows the activity values of the amines and the tetrazole.

Table 3-2: Overview of the amines and the tetrazole

	R ¹	R ²	R ³	K _i /IC ₅₀ [μM]
Br 124	H	CH ₂ NH ₃ ⁺	H	> 100
Br 139	H	H	CH ₂ NH ₃ ⁺	n. m.
Br 142	H		H	~ 50 μM
Br 144	Me	CH ₂ NH ₃ ⁺	H	> 100
Br 145	Me	CH ₂ NH ₃ ⁺	Br	> 100

All amines synthesized do not show substantial activity, despite the position of the amine moiety. The acidic tetrazole, however, shows some activity, but this lies far from the intended dimension.

The synthesis of the thioketones was realized with reaction of the methoxy-protected ketones with Lawesson's reagent, followed by cleavage of the phenol ethers, leading to the desired compounds.

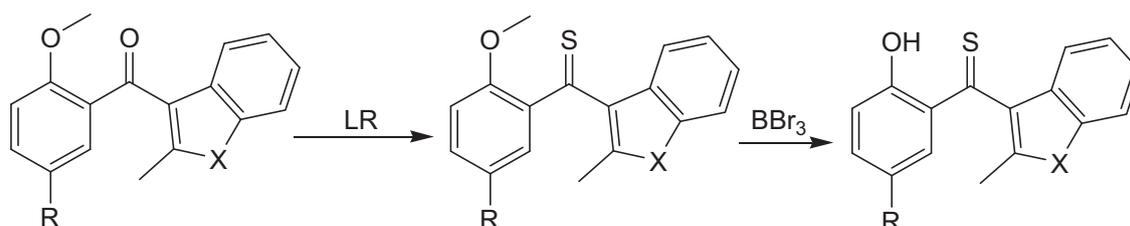
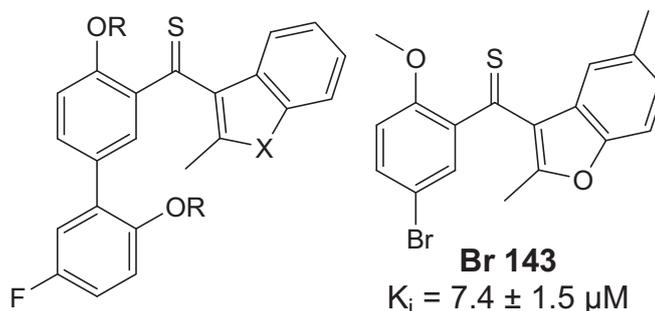


Figure 3-6: Synthesis of the thioketones

Table 3-3 shows the activities of the thioketones.

Table 3-3: Activities of the thioketones

	X	R	K_i / IC_{50} [μ M]
Br 115	S	H	0.6 ± 0.17
Br 118	O	Me	2.90 ± 0.31
Br 119	O	H	1.80 ± 0.21



All thioketones show significant activity. Free phenolic groups seem to positively influence the activity. **Br 115** is the only compound which shows activity in submicromolar range. It was also tested as an inhibitor of the enzyme Cyclophilin A, and reached an IC_{50} -value of $3.21 \pm 0.38 \mu$ M.

The concept of mimicking the transition state of a *cis/trans*-Isomerization with the twisted structure of the synthesized ketones is confirmed by the crystal structure of the representative compound **Br 120**. The planes spanned by the aryl and heteraryl moieties at the carbonyl group are twisted by an angle of 53° . Although not perpendicular, the angle seems to be wide enough to mimic the transition state. Most of the synthesized compounds show activity in the mono digit micromolar range. One thioketone even shows activity in the sub micromolar range. In summary, a series of new, potent inhibitors with simple structure could be synthesized, suitable for further biochemical studies.

4. Experimenteller Teil

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Instituts für Organische und Makromolekulare Chemie, insbesondere allen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern meines Arbeitskreises, für die Hilfsbereitschaft und das gute Arbeitsklima bedanken.

Besonders möchte ich mich bei Herrn Dipl.-Chem. A. Fischer für die stets gute Arbeitsatmosphäre im gemeinsamen Labor und die ständige Hilfsbereitschaft bedanken. Bei Frau S. Houben bedanke ich mich für die Erledigung der zahlreichen bürokratischen Arbeiten während meiner Mitgliedschaft im Arbeitskreis.

Ich danke Herrn Prof. Dr. G. Fischer und seinen Mitarbeitern, Max-Planck-Forschungsstelle für Enzymologie der Proteinfaltung, Halle, für die Messung der K_i -Werte der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen. Herrn Dr. P. Tommes und Herrn R. Bürgel danke ich für die Aufnahmen der zahlreichen Massenspektren. Bei Herrn P. Behm, Frau M. Beuer und dem Serviceteam der AC I bedanke ich mich für die Aufnahmen der NMR-Spektren, sowie bei Frau G. Zerta, Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, für die Elementaranalysen. Bei Herrn Prof. Dr. W. Frank bedanke ich mich für die Kristallstrukturanalysen.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern für ihre moralische und finanzielle Unterstützung während dieser Arbeit und des gesamten Studiums. Ohne sie hätte ich diesen Weg nie einschlagen können. Zuletzt danke ich meinem gesamten Freundeskreis für die erholsame Zeit, die ich an den Wochenenden und in meiner Freizeit mit ihnen verbringen konnte.

4.1 Geräte

Zur Analyse der synthetisierten Verbindungen sind folgende Gerätschaften verwendet worden:

^1H -NMR-Spektren:	Bruker DRX-500 (500 MHz) / QNP- bzw. TBI-Kopf Bruker DRX-300 (300 MHz)
^{13}C -NMR-Spektren:	Bruker DRX-500 (125 MHz) / QNP- bzw. TBI-Kopf Bruker DRX-300 (125 MHz)
Massenspektrometrie:	<u>GC/MS</u> : GC/MS-System Finnigan Trace DSQ mit Finnigan Trace GC Ultra (Thermo Electron Corp.) <u>EI</u> : Varian MAT 8200, Triple-Quadrupol- Massenspektrometer TSQ 7000 (Finnigan MAT) <u>ESI</u> : Ion-Trap-API-Massenspektrometer Finnigan LCQ Deca (Thermo Quest) <u>ESI-hochauflösend</u> : UHR-QTOF maXis 4G (Bruker Daltonics, Bremen)
Elementaranalyse:	Perkin Elmer Series II CHN-Analyzer 2400
Dünnschichtchromatographie:	Aluminiumfolien, beschichtet mit Kieselgel 60 und Fluoreszenzindikator F ₂₅₄ (Merck)
Säulenchromatographie:	Kieselgel 60 (0.04 – 0.063 mm) Merck, Macherey- Nagel
Innenthermometer:	Hanna HI 93530
Drehschieberölpumpe:	Leybold-Heraeus -trivac- Typ D 4A

4.2 Trocknung und Aufbewahrung von Lösungsmitteln

Dichlormethan wird in einem an die Stickstofflinie angeschlossenen Dephlegmator mehrere Stunden über Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt. Bei Bedarf wird dann das Dichlormethan in einen Vorlagekolben frisch abdestilliert und mit einer sekurierten Spritze durch ein Septum entnommen.

Tetrahydrofuran, Toluol und Diethylether werden zunächst mehrere Stunden über Kaliumhydroxid unter Rückfluss erhitzt und anschließend abdestilliert. Dann wird Natriumdraht in das Lösungsmittel eingepresst und eine kleine Menge Benzophenon als Indikator hinzugegeben. Das Lösungsmittel wird danach in einem an die Stickstofflinie angeschlossenen Dephlegmator solange unter Rückfluss erhitzt, bis eine tiefblaue Färbung durch das Benzophenon auftritt. Bei Bedarf wird dann das Lösungsmittel frisch abdestilliert und aus dem Vorlagekolben mit einer sekurierten Spritze durch ein Septum entnommen.

Methanol und Ethanol wird mit 5 g Magnesiumspähnen pro Liter versetzt und nach Beendigung der Gasentwicklung mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschließend abdestilliert. Das Lösungsmittel wird über Molekularsieb aufbewahrt.

Thionylchlorid wird vor dem Gebrauch frisch abdestilliert. Wird es nicht vollständig eingesetzt, wird es luftdicht verschlossen und im Kühlschrank aufbewahrt.

Dimethylsulfoxid und 1,4-Dioxan werden über Molekularsieb aufbewahrt und bei Bedarf mit einer sekurierten Spritze aus dem Vorratsgefäß entnommen.

4.3 Zum Arbeiten unter Inertbedingungen

Um Reaktionen unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss mit empfindlichen Chemikalien durchführen zu können, müssen die verwendeten Apparaturen zuvor sekuriert werden. Dazu wird mit Hilfe einer Drehschieberölpumpe zunächst ein Hochvakuum angelegt und die Apparatur anschließend mit Stickstoff geflutet. Dieser Vorgang wird drei Mal wiederholt. Das Sekurieren geschieht mittels einer kombinierten Stickstoff-Vakuuminie. Durch diese Linie können die Apparaturen durch Zweiwegehähne wahlweise evakuiert oder mit Stickstoff geflutet werden. Setzt man bei einer Reaktion Feststoffe ein, werden diese zuvor eingewogen und die Apparatur erst dann sekuriert. Flüssigkeiten werden erst nach dem letzten Sekurieren, wenn die Apparatur unter Stickstoff steht, mit einer sekurierten Spritze

durch ein Septum eingefüllt. Um zu verhindern, dass Reste von Lösungsmitteln oder Reagenzien in die Ölpumpe gelangen, werden zwischen der Pumpe und der Linie zwei Kühlfallen installiert, welche mit flüssigem Stickstoff gekühlt werden. So kondensieren gasförmige Lösungsmittel- oder Chemikalienreste in den Kühlfallen und gelangen nicht in die Pumpe. Der Stickstoff zum Fluten der Apparatur wird durch ein mit Sicapent[®] (Phosphorpentoxid auf Trägermaterial mit Feuchtigkeitsindikator) gefülltes Trockenrohr geleitet, um eventuelle Feuchtigkeitsreste zu entfernen. Um einen zu starken Stickstoffüberdruck zu vermeiden, entweicht der Stickstoff durch ein Überdruckventil in die Umgebungsluft. Ein geringer Überdruck in der Apparatur ist allerdings vonnöten, um ein Eindringen von Luft oder Feuchtigkeit zu vermeiden.

Vor jedem Gebrauch werden die benötigten Glasgeräte im Trockenschrank bei 100°C getrocknet. Kanülen und Spritzen werden vor dem Gebrauch sekuriert. Dazu wird die Spritze mit Stickstoff aufgezogen und in die Umgebungsluft entleert. Diesen Vorgang wiederholt man drei Mal. Schliffe an der Apparatur werden entweder mit Schliff fett und Glasstopfen oder durch Serumkappen verschlossen, durch welche dann später mittels Spritzen Flüssigkeiten eingefüllt werden können. Müssen Feststoffe erst nach dem Sekurieren der Apparatur eingefüllt werden, wird der Stickstoffdruck in der Apparatur erhöht, ein Stopfen oder eine Serumkappe entfernt, der Feststoff dann im Stickstoffgegenstrom eingefüllt und die Apparatur wieder schnellstmöglich verschlossen. Zum Überführen von Flüssigkeiten aus einem anderen Kolben werden Doppelkanülen verwendet. Dazu wird ein geringer Unterdruck in dem Kolben, in den die Flüssigkeit eingefüllt werden soll, erzeugt und die Doppelkanüle in die zu überführende Flüssigkeit eingetaucht. Temperaturen von Reaktionslösungen werden mit Hilfe eines Platin-Widerstandsthermometers gef., welches durch ein Septum in den Kolben eingeführt wird.

4.4 Herstellung und Verwendung von Kältebädern

Temperaturen von 0°C erhält man, indem in einem Dewargefäß ein Eiswasserbad hergestellt wird. Das Wasser dient dabei zur besseren Kälteübertragung auf den Reaktionskolben.

Temperaturen von bis zu -20°C erhält man, indem in einem Dewargefäß eine Eis/Natriumchlorid-Mischung hergestellt wird. Temperaturen knapp unter 0°C erhält

man dadurch, dass vier Volumenanteile Eis mit einem Volumenanteil Natriumchlorid vermengt werden. Um Temperaturen von -20°C zu erhalten, werden drei Volumenanteile Eis und ein Volumenanteil Natriumchlorid miteinander vermischt.

Temperaturen von -78°C erhält man durch Lösen von Trockeneis in Aceton bis zur Sättigung in einem Dewargefäß. Dabei wird soviel Trockeneis in das Aceton gegeben, bis sich das Trockeneis nicht mehr auflöst. Alternativ kann auch flüssiger Stickstoff zum Aceton gegeben werden.

Temperaturen von -100°C erhält man durch Abkühlen von *n*-Pentan mit flüssigem Stickstoff in einem Dewargefäß.

4.5 Versuchsdurchführungen

4.5.1 Arylcyclopentylketone

4.5.1.1 Synthese von Cyclopentyl[5-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-ethoxyphenylmethanon (8)

In einem sekurierten Zweihalskolben werden 7.9 g (38.55 mmol) 2-Brom-4-fluoranisol in 50 ml abs. Diethylether gelöst und auf -78°C abgekühlt. Es werden 24.1 ml (38.56 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) zugegeben und die Lösung wird eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. In einem zweiten sekurierten Zweihalskolben werden 2.2 g (19.28 mmol) Cyclopentancarbonsäure in 40 ml abs. Diethylether gelöst und ebenfalls auf -78°C abgekühlt. Es werden 12.1 ml (19.36 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) hinzugegeben und die Lösung ebenfalls für eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird mittels einer Doppelkanüle die Lösung des Anisols in den zweiten Kolben überführt und das Gemisch wird über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Danach wird ein Rückflusskühler aufgesetzt und die Lösung für zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Es wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird zwei Mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.18$). Es wird ein gelbes, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 615 mg (1.87 mmol, 10 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.58 - 1.90 (*m*, 8 H, 4x $-\text{CH}_2-$); 3.71 (*quint*, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, $\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$); 3.78 (*s*, 3 H, $-\text{OMe}$); 3.92 (*s*, 3H, $-\text{OMe}$); 6.87 - 6.90 (*m*, 1 H, ar. H); 6.95 - 6.97 (*m*, 1 H, ar. H); 6.99 (*d*, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, ar. H); 7.04 (*dd*, 1 H, $^4\text{J}_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 9.1$ Hz, ar. H); 7.61 (*dd*, 1 H, $^4\text{J}_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.72 (*d*, 1 H, $^4\text{J}_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 26.1, 29.6 ($-\text{CH}_2-$); 51.1 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$); 55.7, 56.2 ($-\text{OMe}$); 111.2, 112.2 (*d*, $^3\text{J}_{\text{C,F}} = 8.1$ Hz), 114.1 (*d*, $^2\text{J}_{\text{C,F}} = 22.9$ Hz), 117.1 (*d*, $^2\text{J}_{\text{C,F}} = 23.6$ Hz), 129.1, 129.8, 130.9, 133.3, 133.4, 152.6, 157.2 (ar.C); 206.3 ($\text{C}=\text{O}$).

MS (GC/MS): 328 (M^+ , 15%), 259 (100%), 244 (10%), 186 (10%), 173 (5%), 157 (5%).

4.5.1.2 Synthese von 2-Cyclopentancarboxyl-4-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)-phenol (9)

AAV 1:

In einem sekurierten Zweihalskolben werden 1.25 g (3.8 mmol) von Verbindung **8** in 60 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf -78°C abgekühlt. Nun werden 1.38 ml Bortribromid zugegeben und die Lösung über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Es wird mit Wasser und verdünnter Salzsäure hydrolysiert und anschließend werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zwei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.6$). Es wird eine rotes, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 856 mg (2.85 mmol, 75 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.66 - 1.98 (*m*, 8 H, 4x $-\text{CH}_2-$); 3.76 (*quint*, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, $\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$); 6.89 - 6.99 (*m*, 3 H, ar. H); 7.10 (*d*, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.56 (*dd*, 1 H, $^4\text{J}_{\text{H,H}} = 2.2\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.92 (*d*, 1 H, $^4\text{J}_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, ar. H); 12.60 (*s*, 1 H, $-\text{OH}$).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 26.3, 30.3 (- CH_2 -); 46.1 (O=C-C-H); 115.3 ($^2\text{J}_{\text{C,F}}$ = 22.8 Hz), 116.4 ($^2\text{J}_{\text{C,F}}$ = 23.1 Hz), 116.9 ($^3\text{J}_{\text{C,F}}$ = 8.3 Hz), 119.2, 119.4, 126.2, 130.9, 136.6, 136.7, 146.7, 155.5, 162.7 (ar. C); 203.8 (C=O).

MS (GC/MS): 300 (M^+ , 30%), 259 (2%), 231 (100%), 175 (6%), 157 (6%), 146 (6%), 127 (4%).

HR-ESI-MS: ber. 301.12345 (MH^+), gef. 301.12347.

4.5.1.3 Synthese von 2-(3-Cyclopentancarbonyl-4-hydroxyphenyl)-4-fluoro-6-nitrophenol (10)

856 mg (2.85 mmol) 2-Cyclopentancarbonyl-4-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)phenol (**9**) werden in 45 ml Eisessig gelöst und auf 10°C abgekühlt. Die Lösung wird dann in ein Eis/Wasserbad gestellt und sofort werden 0.24 ml rauchende Salpetersäure in 2.45 ml Eisessig zugegeben. Die Mischung wird eine Stunde gerührt und anschließend mit Wasser verdünnt. Sie wird drei Mal mit Diethylether extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, R_f = 0.54). Man erhält ein orangefarbenes, hochviskoses Öl.

Ausbeute: 226 mg (0.65 mmol, 23 %)

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.68 - 2.0 (*m*, 8 H, 4x - CH_2 -); 3.77 (*quint*, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H,H}}$ = 7.9 Hz, O=C-C-H); 7.09 (*d*, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H,H}}$ = 8.7 Hz, ar. H); 7.42 (*dd*, 1 H, $^4\text{J}_{\text{H,H}}$ = 3.2 Hz, $^3\text{J}_{\text{H,H}}$ = 8.2 Hz, ar. H); 7.64 (*dd*, 1 H, $^4\text{J}_{\text{H,H}}$ = 2.1 Hz, $^3\text{J}_{\text{H,H}}$ = 8.7 Hz, ar. H); 7.84 (*dd*, 1 H, $^4\text{J}_{\text{H,H}}$ = 3.1 Hz, $^3\text{J}_{\text{H,H}}$ = 7.9 Hz, ar. H); 8.07 (*d*, 1 H, $^4\text{J}_{\text{H,H}}$ = 2.1 Hz, ar. H); 11.0 (*s*, 1H, -OH); 12.65 (*s*, 1H, -OH).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 26.3, 30.2 (- CH_2 -); 46.1 (O=C-C-H); 109.6 ($^2\text{J}_{\text{C,F}}$ = 27.3 Hz), 118.8, 118.9, 125.3 ($^2\text{J}_{\text{C,F}}$ = 39.4 Hz), 125.7, 131.4, 133.5, 136.6, 140.9, 149.4, 162.8, 163.1, (ar. C); 209.1 (C=O).

MS (GC/MS): 345 (M^+ , 22%), 299 (6%), 276 (100%), 259 (14%), 230 (6%), 207 (6%), 201 (6%), 173 (8%), 125 (4%).

HR-ESI-MS: ber. 346.10851 (MH^+), gef. 346.10853.

4.5.1.4 Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(cyclopentyl)methanon (13) und 4-Bromo-2-cyclopentancarboxylphenol (14)

In einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler mit Trockenrohr und Glasstopfen werden 5.7 g (43.04 mmol) Aluminiumchlorid in 20 ml Dichlormethan suspendiert und auf 0°C abgekühlt. Nun werden 5 g (37.71 mmol) Cyclopentancarbonsäurechlorid hinzugegeben und das Eisbad wird entfernt. Danach werden 6.7 g (36 mmol) 4-Bromanisol eingefüllt und die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird vorsichtig auf Eis gegossen und eventuell ausgefallener Niederschlag mit konzentrierter Salzsäure gelöst. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird drei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser, 2%iger Natriumhydroxidlösung und wieder mit Wasser gewaschen. Sie werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.5$). Man erhält ein gelbes Öl.

Ausbeute: 2.25 g (7.96 mmol, 22 %). Es werden 5.03 g (18.69 mmol, 52 %) von Verbindung **14** als Zweitprodukt erhalten ($R_f = 0.6$).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.58 - 1.86 (*m*, 8 H, 4x $-\text{CH}_2-$); 3.64 (*quint*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz, $\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$), 3.86 (*s*, 3 H, $-\text{OMe}$); 6.83 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H); 7.50 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H); 7.62 (*d*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, ar. H).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 26.0, 29.4 ($-\text{CH}_2-$); 51.1 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$); 55.9 ($-\text{OMe}$); 113.0, 113.3, 131.0, 132.5, 135.0, 156.8 (ar. C); 205.0 ($\text{C}=\text{O}$).

MS (GC/MS): 284, 282 (M^+ , 10%), 215, 213 (100%), 203 (15%), 172, 170 (10%), 157, 155 (10%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$ (283.2 g/mol) ber. C 55.14 %, H 5.34 %; gef. C 54.89 %, H 5.30 %.

Verbindung **14**

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.65 - 2.04 (*m*, 8 H, 4x $-\text{CH}_2-$); 3.67 (*quint*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$, $\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$); 6.89 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, ar. H); 7.53 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, ar. H); 7.88 (*d*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.3$ Hz, ar. H); 12.43 (*s*, 1 H, $-\text{OH}$).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 26.3, 30.2 (- CH_2 -); 46.0 (O=C-C-H); 113.1, 115.7, 120.6, 132.5, 138.6, 161.8 (ar. C); 208.4 (C=O).

MS (GC/MS): 270, 268 (M^+ , 30%), 201, 199 (100%), 189 (35%), 173, 171 (10%), 148 (5%).

4.5.1.5 Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(cyclopentyl)methanon (13) durch Methylierung von (14)

5 g (18.57 mmol) 4-Bromo-2-cyclopentancarboxylphenol (**14**) werden in einem Einhalskolben mit Rückflusskühler in 100 ml Aceton gelöst und zusammen mit 12.77 g (92.5 mmol) Kaliumcarbonat und 11.44 ml (185 mmol) Methyljodid sieben Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das überschüssige Kaliumcarbonat abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.49$).

Ausbeute: 2.22 g (7.84 mmol, 42 %)

4.5.1.6 Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(cyclopent-1-en-1-yl)methanon (15)

In einem sekurierten Zweihalskolben werden 3.44 g (20.54 mmol) Lithiumbis(trimethylsilylamid) vorgelegt, in 120 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C abgekühlt. In einem zweiten sekurierten Zweihalskolben werden 4.47 g (15.8 mmol) von Verbindung (**13**) aus der vorhergegangenen Stufe in 38 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und ebenfalls auf -78°C abgekühlt. Diese Lösung wird per Doppelkanüle zur ersten Lösung gegeben und das Gemisch für eine Stunde bei 0°C gerührt und danach wieder auf -78°C abgekühlt. In einem weiteren sekurierten Zweihalskolben werden 4.47 g (18.96 mmol) Phenylselenenylbromid in 38 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und mit einer sekurierten Spritze direkt zur Hauptlösung gegeben. Diese wird auf 0°C erwärmt und mit 7.2 ml Eisessig in 25 ml Wasser hydrolysiert. Dann werden 10.7 ml einer 30 %igen Wasserstoffperoxidlösung eingefüllt und das Gemisch für 45 Minuten bei 0°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird in ein Gemisch aus 200 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und 200 ml Diethylether/Hexan 1:1 gegossen. Die

organische Phase wird abgetrennt und sukzessive mit Wasser, verdünnter Salzsäure, wieder Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Sie wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.44$). Es wird ein gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 3.66 g (13 mmol, 82 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.0 (*quint*, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $-\text{CH}_2-$); 2.55 - 2.70 (*m*, 4 H, 2x $-\text{CH}_2-$); 3.77 (*s*, 3 H, $-\text{OMe}$); 6.43 - 6.45 (*m*, 1 H, $\text{C}=\text{C}-\text{H}$); 6.82 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H); 7.32 (*d*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, ar. H); 7.46 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 22.9, 30.4, 34.2 ($-\text{CH}_2-$); 56.0 ($-\text{OMe}$); 112.9, 113.2, 131.2, 131.8, 133.5 (ar. C); 146.0 ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$); 149.5 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$); 155.8 (ar. C); 192.3 ($\text{C}=\text{O}$).

MS (GC/MS): 282, 280 (M^+ , 45%), 267, 265 (20%), 215, 213 (45%), 201 (100%), 199 (50%), 172, 170 (25%), 159, 157 (15%), 95 (20%).

4.5.1.7 Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(2-ethylcyclopentyl)methanon (16)

In einem sekurierten Zweihalskolben werden 2.47 g (13 mmol) Kupfer(I)iodid in 50 ml abs. Diethylether suspendiert und auf 0°C abgekühlt. Es werden 16.25 ml (26 mmol) MeLi (1.6 M in Diethylether) zugegeben und die Lösung auf -78°C abgekühlt. In einem zweiten sekurierten Zweihalskolben werden 3.66 g (13 mmol) von Verbindung **15** in 20 ml abs. Diethylether gelöst und auf -78°C abgekühlt. Diese Lösung wird nun mittels Doppelkanüle in den ersten Kolben überführt. Man lässt das Gemisch nun über eine Stunde hinweg auf -20°C erwärmen und hydrolysiert anschließend mit ges. Ammoniumchloridlösung. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird drei Mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.58$). Man erhält ein gelbes Öl.

Ausbeute: 3.07 g (10.34 mmol, 80 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.78* + 0.98* (*d*, 3 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0 \text{ Hz} + 6.7 \text{ Hz}$, -Me); 1.63 - 2.10 (*m*, 6 H, 3x - CH_2 -); 2.28 - 2.40 (*m*, 1 H, Me-C-H); 3.22* + 3.76* (*q*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2 \text{ Hz} + 7.9 \text{ Hz}$, O=C-C-H); 3.86 (*d*, 3 H, $J_{\text{H,H}} = 4.4 \text{ Hz}$, -OMe); 6.83 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 3.4 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8 \text{ Hz}$, ar. H); 8.79 (*td*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.4 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8 \text{ Hz}$, ar. H); 7.58* + 7.64* (*d*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.6 \text{ Hz}$, ar. H). (**cis/trans*-Diastereomergemisch. Daher zwei Signale für ein Proton.)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 16.6*, 20.0* (-Me); 24.7, 26.7, 30.3 (- CH_2 -); 37.3*, 38.5* (Me-C-H); 55.9*, 55.8* (O=C-C-H), 58.8 (-OMe); 113.1, 113.3* + 113.5*, 131.76* + 131.9*, 132.1* + 132.4*, 134.9* + 135.1*, 156.7* + 157.0* (ar. C); 205.7 (C=O). (**cis/trans*-Diastereomergemisch. Daher zwei Signale für ein C-Atom.)

MS (GC/MS): 298, 296 (M^+ , 5%), 243, 241 (15%), 215, 213 (100%), 172, 170 (10%), 162 (10%), 157, 155 (10%), 134 (5%).

4.5.1.8 Synthese von [5-(3,5-Difluorphenyl)-2-methoxyphenyl](2-methylcyclopentyl)methanon (18)

AAV 2:

In einem sekurierten Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Septum werden 3.07 g (10.34 mmol) des Ketons **16**, 1.63 g (10.34 mmol) 3,5-Difluorphenylboronsäure, 8.40 g (25.85 mmol) Cäsiumcarbonat und 378 mg (0.517 mmol) Dichloro-1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II) vorgelegt und in 300 ml eines entgasten Dimethoxyethan/Wasser 3:1-Gemisches gelöst. Die Mischung wird 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt und anschließend mit Wasser verdünnt. Das Gemisch wird drei Mal mit Chloroform extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.67$). Man erhält ein gelbes Öl.

Ausbeute: 2.10 g (6.37 mmol, 62 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.81* + 1.01* (*d*, 3 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0 \text{ Hz} + 6.7 \text{ Hz}$, -Me); 1.66 - 2.04 (*m*, 6 H, 3x - CH_2 -); 2.32 - 2.38 (*m*, 1 H, Me-C-H); 3.31 (*q*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2 \text{ Hz}$, O=C-C-H); 3.93 (*s*, 3 H, -OMe); 6.75 (*tt*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.2 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,F}} = 8.8 \text{ Hz}$, ar. H); 7.02 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6 \text{ Hz}$, ar. H); 7.06 - 7.10 (*m*, 2 H, ar. H); 7.60 (*dd*, 1 H,

$^4J_{H,H} = 2.4$ Hz, $^3J_{H,H} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.69 (*d*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.5$ Hz, ar. H). (**cis/trans*-Diastereomerengemisch. Daher zwei Signale für ein Proton.)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 20.0 (-Me); 24.7, 30.4, 35.0 (-CH₂-); 38.5 (Me-C-H); 55.7 (O=C-C-H), 58.9 (-OMe); 102.2 (*t*, $^2J_{C,F} = 25.2$ Hz), 112.0, 120.0, 128.1, 128.4, 130.6, 130.7, 130.9 158.0, 163.3 (*d*, $^1J_{C,F} = 234.4$ Hz) (ar. C); 206.8 (C=O).

MS (GC/MS): 330 (M^+ , 15%), 289 (5%), 275 (5%), 247 (100%), 204 (15%), 188 (15%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_2$ (330.4 g/mol) ber. C 72.71 %, H 6.10 %; gef. C 72.72 %, H 6.26 %.

4.5.1.9 Synthese von 4-(3,5-Difluorophenyl)-2-[(2-methylcyclopentyl)carbonyl]-phenol (19)

AAV 3:

2.1 g (6.37 mmol) des Ketons **18** werden in 100 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C abgekühlt. Es werden 5.67 g (42.6 mmol) Aluminiumchlorid zugegeben und die Mischung eine Stunde bei 0°C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es wird vorsichtig mit Eiswasser hydrolysiert und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird drei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.65$). Es wird ein roter Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.55 g (4.9 mmol, 77 %), Smp: 79 - 80°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.78* + 1.08* (*d*, 3 H, $^3J_{H,H} = 7.1$ Hz + 6.7 Hz, -Me); 1.75 - 2.18 (*m*, 6 H, 3x -CH₂-); 2.43* - 2.52* + 2.58* - 2.64* (*m*, 1 H, Me-C-H); 3.37 (*q*, 1 H, $^3J_{H,H} = 8.5$ Hz, O=C-C-H); 6.79 (*tt*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.2$ Hz, $^3J_{H,F} = 8.8$ Hz, ar. H); 7.04 (*dd*, 2 H, $^3J_{H,H} = 8.5$ Hz, $^4J_{H,H} = 2.0$ Hz, ar. H); 7.08 (*d*, 1 H, $^3J_{H,H} = 8.6$ Hz ar. H); 7.66 (*dd*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.3$ Hz, $^3J_{H,H} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.92 (*d*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.2$ Hz, ar. H); 12.7 (*s*, 1 H, -OH). (**cis/trans*-Diastereomerengemisch. Daher zwei Signale für ein Proton.)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 19.6 (-Me); 24.9, 31.8, 34.9 (-CH₂-); 38.3 (Me-C-H); 53.8 (O=C-C-H); 102.4 (*t*, $^2J_{C,F} = 25.3$ Hz), 109.5 (*dd*, $^2J_{C,F} = 19.6$ Hz, $^4J_{C,F} =$

6.1 Hz), 119.4, 119.7, 128.6, 129.7, 134.6, 143.4, 163.1, 163.4 (*dd*, $^3J_{C,F} = 13.4$ Hz, $^1J_{C,F} = 248.4$ Hz) (ar. C); 209.4 (C=O).

MS (GC/MS): 316 (M^+ , 35%), 301 (10%), 283 (20%), 261 (10%), 233 (100%), 205 (5%), 177 (10%), 151 (10%).

Elementaranalyse: $C_{19}H_{18}F_2O_2$ (316.3 g/mol) ber. C 72.14 %, H 5.74 %; gef. C 71.95 %, H 5.78 %.

4.5.1.10 Synthese von 4-(3,5-Difluorphenyl)-2-[(2-methylcyclopentyl)carbonyl]-6-nitrophenol (20)

750 mg (2.37 mmol) des Ketons **19** werden in 10 ml Eisessig gelöst und auf 10°C abgekühlt. Die Lösung wird dann in ein Eis/Wasserbad gestellt und sofort werden 0.2 ml rauchende Salpetersäure in 2.0 ml Eisessig zugegeben. Die Mischung wird eine Stunde gerührt und anschließend mit Wasser verdünnt. Sie wird drei Mal mit Diethylether extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 10:1, $R_f = 0.34$). Man erhält einen gelben Feststoff.

Ausbeute: 119 mg (0.33 mmol, 14 %), Smp: 143 - 145°C

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0.81* + 1.09* (*d*, 3 H, $^3J_{H,H} = 7.1$ Hz + 6.7 Hz, -Me); 1.75 - 2.2 (*m*, 6 H, 3x -CH₂-); 2.44* - 2.53* + 2.58* - 2.64* (*m*, 1 H, Me-C-H); 3.38 (*q*, 1 H, $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, O=C-C-H); 6.88 (*tt*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.0$ Hz, $^3J_{H,F} = 8.7$ Hz, ar. H); 7.05 - 7.10 (*m*, 2 H, ar. H); 8.16 (*d*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.3$ Hz ar. H); 8.34 (*d*, 1 H, $^4J_{H,H} = 1.8$ Hz, ar. H). (**cis/trans*-Diastereomergemisch. Daher zwei Signale für ein Proton.)

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 19.7 (-Me); 24.8, 31.6, 34.8 (-CH₂-); 38.4 (Me-C-H); 55.2 (O=C-C-H); 103.4, 109.8 (*dd*, $^2J_{C,F} = 25.3$ Hz, $^4J_{C,F} = 5.7$ Hz), 110.8, 129.3, 133.5, 133.7, 133.8, 155.6, 156.3, 166.6 (ar. C); 208.4 (C=O).

MS (EI): 361 (M^+ , 32%), 344 (21%), 306 (33%), 278 (100%), 261 (33%), 232 (15%), 182 (13%), 175 (15%).

HR-ESI-MS: ber. 362.11984 (MH^+), gef. 362.11978.

4.5.2 Arylindanylketon

4.5.2.1 Synthese von Inden-1-carbonsäure (22)

In einem sekurierten Zweihalskolben werden 11.6 g (0.1 mol) Inden in 100 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C abgekühlt. Es werden 68.75 ml (0.11 mol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) zugetropft, die Lösung eine Stunde bei 0°C gerührt und danach wieder auf -78°C abgekühlt. Nun wird der Kolben mit zerstoßenem Trockeneis aufgefüllt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Man säuert mit verdünnter Salzsäure an, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase drei Mal mit Diethylether. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Eine Aufreinigung des Rohproduktes ist nicht erforderlich. Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 16 g (0.1 mol, 100 %). NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[17]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 3.59 (s, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 7.29 (t, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, ar. H); 7.38 (t, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, ar. H); 7.51 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, ar. H); 7.64 (s, 1 H, C=C-H); 8.09 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 38.7 ($-\text{CH}_2-$); 122.5 ; 123.8, 125.7, 126.7 (ar. C); 137.5 (O=C-C=C), 143.3, 144.5 (ar. C); 147.0 (C=C-H); 168.9 (C=O).

4.5.2.2 Versuch zur Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(1H-inden-3-yl)methanon (24)

5 g (31.22 mmol) Indencarbonsäure (22) werden in 50 ml frisch destilliertem Thionylchlorid gelöst, drei Stunden zum Rückfluss erhitzt und danach über Nacht gerührt. Das Thionylchlorid wird im Ölpumpenvakuum abgezogen und das Säurechlorid unmittelbar in einem Zweihalskolben, der mit 4.75 g (35.63 mmol) Aluminiumchlorid, suspendiert in 20 ml Dichlormethan, befüllt ist, mit 5.57 g (29.8 mmol) 4-Bromanisol unter Eiskühlung zur Reaktion gebracht. Der Ansatz wird über Nacht gerührt und dann auf Eis gegossen. Es wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird drei Mal mit

Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt.

Ausbeute: Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.5.2.3 Versuch zur Synthese von *N*-Methoxy-*N*-methyl-1*H*-inden-3-carboxamide (26)

4.6 g (25.62) des unter 4.5.2.2 hergestellten Säurechlorids (**23**) werden in einem sekurierten Zweihalskolben in 50 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0°C abgekühlt. Es werden 5.6 ml (56.36 mmol) Pyridin und 2.75 g (28.2 mmol) *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid zugegeben und die Lösung über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Es wird mit Wasser hydrolysiert und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird drei Mal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Ein ¹H-NMR-Spektrum des Rückstandes zeigt nicht das gewünschte Produkt.

Ausbeute: Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.5.2.4 Synthese von Indan-1-carbonsäure (27)

14.8 g (92.13 mmol) Indencarbonsäure (**22**) werden in 200 ml Ethanol gelöst, mit einer Spatelspitze Palladium auf Aktivkohle als Katalysator versetzt und solange unter Normaldruck hydriert, bis kein Wasserstoffverbrauch mehr festzustellen ist. Dann wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird durch Feststoffdestillation im Vakuum aufgereinigt (105°C, 0.43 mbar). Es wird ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 10.33 g (63.68 mmol, 69 %). NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[17]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.32 - 2.48 (*m*, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 2.90 - 3.15 (*m*, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 4.07 - 4.10 (*m*, 1 H, $\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$); 7.18 - 7.26 (*m*, 3 H, ar. H); 7.43 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 28.6 ($-\text{CH}_2-$); 31.7 ($-\text{CH}_2-$); 49.6 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$); 124.7; 124.9, 126.5, 127.6, 140.0, 144.2 (ar. C); 179.9 ($\text{C}=\text{O}$).

4.5.2.5 Versuch zur Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methanon (29)

5 g (30.83 mmol) Indancarbonsäure (**27**) werden in 58 ml frisch destilliertem Thionylchlorid gelöst, drei Stunden zum Rückfluss erhitzt und danach über Nacht gerührt. Das Thionylchlorid wird im Ölpumpenvakuum abgezogen. 500 mg (2.77 mmol) des Säurechlorids werden unmittelbar danach in einem Zweihalskolben, der mit 421 mg (3.16 mmol) Aluminiumchlorid, suspendiert in 5 ml Dichlormethan, befüllt ist, mit 495 mg (2.64 mmol) 4-Bromanisol unter Eiskühlung zur Reaktion gebracht. Der Ansatz wird über Nacht gerührt und dann auf Eis gegossen. Es wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird drei Mal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand enthält laut GC/MS-Analyse nicht das gewünschte Produkt.

Ausbeute: Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.5.2.6 Synthese von *N*-Methoxy-*N*-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-carboxamid (30)

In einem sekurierten Zweihalskolben werden 4.67 g (25.85 mmol), Indancarbonsäurechlorid (**28**) in 50 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dann werden 5.6 ml Pyridin und 2.78 g (28.45 mmol) *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid zugegeben und die Lösung wird über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Es wird mit Wasser hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird drei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird

säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.43$). Es wird ein braunes Öl erhalten.

Ausbeute: 2.82 g (13.72 mmol, 51 %), NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[17]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.3 - 2.44 (*m*, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 2.91 - 3.17 (*m*, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 3.27 (*s*, 3 H, $-\text{NMe}$); 3.76 (*s*, 3 H, $-\text{OMe}$); 4.48 (*t*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, $\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$); 7.14 - 7.25 (*m*, 4 H, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 29.5 ($-\text{CH}_2-$); 32.1 ($-\text{NMe}$); 46.9 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$); 61.4 (OMe); 124.6, 126.3, 127.4, 140.3, 142.2 (ar. C); 166.9 ($\text{C}=\text{O}$).

MS (GC/MS): 205 (M^+ , 18%), 175 (4%), 144 (8%), 117 (100%), 91 (10%).

4.5.2.7 Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methanon (29)

4.07 g (15.3 mmol) 2,4-Dibromanisol werden in einem sekurierten Zweihalskolben in 15 ml abs. Diethylether gelöst, auf -78°C abgekühlt, mit 9.56 ml (15.3 mmol) *n*-BuLi versetzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. In einem zweiten sekurierten Zweihalskolben werden 2.62 g (12.74 mmol) Weinreb-Amid (**30**) in 21 ml abs. Diethylether gelöst und ebenfalls auf -78°C abgekühlt. Die erste Lösung wird nun mittels Doppelkanüle zum Weinreb-Amid überführt und die entstehende Lösung wird über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Es wird mit ges. Natriumchloridlösung und verdünnter Salzsäure hydrolysiert und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird drei Mal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.6$). Es wird ein gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 4.0 g (12.1 mmol, 88%). NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[17]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.31 - 2.53 (*m*, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 2.90 - 3.12 (*m*, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 3.89 (*s*, 3 H, $-\text{OMe}$); 5.02 - 5.05 (*m*, 1 H, $\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$); 6.89 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$

Hz, ar. H); 7.04 - 7.24 (*m*, 4 H, ar. H); 7.56 (*dd*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.6$ Hz, $^3J_{H,H} = 8.8$ Hz, ar. H); 7.61 (*d*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.6$ Hz, ar. H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 29.1 (- CH_2 -); 32.8 (- CH_2 -); 55.9 (O=C-**C**-H); 57.0 (-OMe); 113.4, 115.7, 124.7, 125.0, 126.2, 127.2, 130.5, 132.2, 132.9, 135.5, 141.5, 144.6, 157.0 (ar. C); 202.4 (C=O).

MS (GC/MS): 332, 330 (M^+ , 5%), 215, 213 (100%), 172, 170 (10%), 157 (10%), 117 (30%), 115 (30%).

4.5.2.8 Versuch zur Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(1H-inden-3-yl)methanon (24)

In einem sekurierten Zweihalskolben werden 2.63 g (15.73 mmol) Lithiumbis(trimethylsilylamid) vorgelegt, in 120 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C abgekühlt. In einem zweiten sekurierten Zweihalskolben werden 4.0 g (12.1 mmol) des Ketons **29**, 29 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und ebenfalls auf -78°C abgekühlt. Diese Lösung wird per Doppelkanüle zur ersten Lösung gegeben und das Gemisch für eine Stunde bei 0°C gerührt und danach wieder auf -78°C abgekühlt. In einem weiteren sekurierten Zweihalskolben werden 3.43 g (14.52 mmol) Phenylselenylbromid in 29 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und mit einer sekurierten Spritze direkt zur Hauptlösung gegeben. Diese wird auf 0°C erwärmt und mit 5.5 ml Eisessig in 19 ml Wasser hydrolysiert. Dann werden 8.2 ml einer 30 %igen Wasserstoffperoxidlösung eingefüllt und das Gemisch für 45 Minuten bei 0°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird in ein Gemisch aus 200 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und 200 ml Diethylether/Hexan 1:1 gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt und sukzessive mit Wasser, verdünnter Salzsäure, wieder Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Sie wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3).

Ausbeute: Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.5.2.9 Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(1H-inden-3-yl)methanon (24)

In einem Zweihalskolben werden 1.86 g (11.14 mmol) Lithiumbistrimethylsilylamid vorgelegt, sekuriert und in 30 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. In einem weiteren Zweihalskolben werden 2.84 g (8.56 mmol) des Ketons **29** vorgelegt, sekuriert und ebenfalls in 30 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Beide Kolben werden auf -78°C abgekühlt. Die zweite Lösung wird dann per Doppelkanüle zur Lösung der Base gegeben und 45 Minuten bei 0°C gerührt. Anschließend wird wieder auf -78°C abgekühlt. In einem dritten Zweihalskolben werden 2.42 g (10.26 mmol) Phenylselenenylbromid vorgelegt, sekuriert und in 20 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wird nun per Spritze direkt zur Hauptlösung gegeben und diese anschließend auf 0°C erwärmt. Die Lösung wird in ein Gemisch aus 10 ml verdünnter Salzsäure und 10 ml Diethylether/Pentan 1:1 gegossen. Die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Es wird über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird entfernt. Das erhaltene Selenid wird in einem Zweihalskolben vorgelegt, sekuriert und in 45 ml abs. Dichlormethan gelöst. Es werden 1.48 g (8.56 mmol) *meta*-Chlorperbenzoesäure zugegeben und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann gießt man die Lösung in ein Gemisch aus 20 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und 20 ml Hexan/Diethylether 1:1. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser, verdünnter Salzsäure, erneut mit Wasser und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.54$). Man erhält ein rotes Öl.

Ausbeute: 910 mg (2.76 mmol, 32%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 3.58 (*m*, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 3.75 (*s*, 3 H, $-\text{OMe}$); 6.87 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H); 7.04 (*s*, 1 H, $\text{C}=\text{C-H}$); 7.27 - 7.39 (*m*, 4 H, ar. H); 7.47 (*d*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, ar. H); 7.53 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 38.9 ($-\text{CH}_2-$); 56.0 ($-\text{OMe}$); 112.5, 113.4, 123.3, 123.7, 126.0, 126.8, 127.7, 131.5 (ar. C); 131.6 ($\text{C}=\text{C-H}$); 140.7, 143.2 (ar. C); 143.6 ($\text{C}=\text{C-H}$); 148.5, 156.3 (ar. C); 191.4 ($\text{C}=\text{O}$).

MS (GC/MS): 330, 328 (M^+ , 17%), 215, 213 (100%), 172, 170 (17%), 155 (17%), 115 (40%), 89 (17%).

4.5.2.10 Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methanon (32)

In einem Zweihalskolben werden 525 mg (2.76 mmol) Kupfer(I)iodid vorgelegt, sekuriert und in 11 ml abs. Diethylether suspendiert. Es wird auf 0°C abgekühlt und 3.45 ml (5.52 mmol) MeLi (1.6 M in Diethylether) werden zugetropft. Anschließend wird auf -78°C abgekühlt. In einem weiteren Zweihalskolben werden 910 mg (2.76 mmol) des Ketons **24** vorgelegt, sekuriert und in 5 ml abs. Diethylether gelöst. Diese Lösung wird ebenfalls auf -78°C abgekühlt. Diese Lösung wird nun per Doppelkanüle zur ersten Lösung gegeben und das Gemisch über eine Stunde hinweg auf -20°C erwärmt. Es wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt ($CHCl_3$, $R_f = 0.47$). Es wird ein tiefrotes Öl erhalten.

Ausbeute: 307 mg (0.89 mmol, 32 %)

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 1.04* + 1.16* (s, 3 H, -Me); 2.55* - 2.59* + 3.21* - 3.25* (m, 2 H, - CH_2 -); 2.90 - 2.98 (m, 1 H, Me-C-H); 3.88* + 3.95* (s, 3 H, -OMe); 4.66* + 5.11* (d, 1 H, $^3J_{H,H} = 5.8$ Hz, $^3J_{H,H} = 7.5$ Hz, O=C-C-H); 6.89 (d, 1 H, $^3J_{H,H} = 8.8$ Hz, ar. H); 7.07 - 7.26 (m, 4 H, ar. H); 7.56 (dd, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.4$ Hz, $^3J_{H,H} = 8.8$ Hz ar. H); 7.61 (d, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.5$ Hz, ar. H). (*cis/trans-Diastereomerengemisch. Daher zwei Signale für ein Proton.)

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 20.5 (-Me); 38.5 (- CH_2 -); 40.2 (Me-C-H); 55.8 (-OMe); 64.5 (O=C-C-H); 113.4, 124.8, 124.9, 125.4, 126.2, 126.3, 127.2, 132.7, 135.5, 135.6, 141.7, 157.0 (ar. C); 202.9 (C=O).

MS (GC/MS): 346, 344 (M^+ , 5%), 215, 213 (100%), 172, 170 (10%), 131 (45%), 116 (15%).

Elementaranalyse: $C_{18}H_{17}BrO_2$ (345.2 g/mol) ber. C 62.62 %, H 4.96 %; gef. C 62.29 %, H 5.29 %.

4.5.2.11 Synthese von [5-(3,5-Difluorophenyl)-2-methoxyphenyl](2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methanon (**33**)

Gemäß AAV 2 werden 135 mg (0.39 mmol) des Ketons **32**, 61.6 mg (0.39 mmol) 3,5-Difluorphenylboronsäure, 317 mg (0.97 mmol) Cäsiumcarbonat und 15.7 mg (0.019 mmol) Pd(dppf) in 17 ml Dimethoxyethan/Wasser 3:1 umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.68$). Man erhält ein farbloses Öl.

Ausbeute: 140 mg (0.37 mmol, 95%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.18 (*d*, 3 H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, -Me); 2.56 - 2.61 + 3.22 - 3.27 (*m*, 2 H, - CH_2 -); 2.98 - 3.02 (*m*, 1 H, Me-C-H); 3.95 (*s*, 3 H, -OMe); 4.73 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 5.8$ Hz, O=C-C-H); 6.75 (*tt*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 8.8$ Hz, ar. H); 6.96 - 7.24 (*m*, 8 H, ar. H); 7.69 - 7.01 (*m*, 1 H, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 20.5 (-Me); 38.4 (- CH_2 -); 40.3 (Me-C-H); 55.8 (-OMe); 64.8 (O=C-C-H); 102.3 (*t*, $^2J_{\text{C,F}} = 25.4$ Hz), 112.1, 118.5, 124.8, 126.3, 126.7, 127.2, 128.0, 128.7, 130.1, 131.2, 135.5, 141.9, 143.9, 158.2, 162.3, 164.4 (ar. C); 204.0 (C=O).

MS (GC/MS): 378 (M^+ , 5%), 247 (100%), 204 (10%), 188 (10%), 131 (15%).

4.5.2.12 Synthese von 4-(3,5-Difluorophenyl)-2-[(2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbonyl]phenol (**34**)

Gemäß AAV 3 werden 140 mg (0.37 mmol) des Ketons **33** mit 330 mg (2.47 mmol) Aluminiumchlorid in 7 ml Dichlormethan umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.63$). Man erhält ein farbloses Öl.

Ausbeute: 63 mg (0.17 mmol, 47%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.29 (*d*, 3 H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, -Me); 2.70 - 2.74 + 3.28 - 3.33 (*m*, 2 H, - CH_2 -); 3.06 - 3.15 (*m*, 1 H, Me-C-H); 4.70 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, O=C-C-H); 7.0 - 7.03 (*m*, 3 H, ar. H); 7.13 - 7.15 (*m*, 2 H, ar. H); 7.23 - 7.31 (*m*, 2 H,

ar. H); 7.72 (*dd*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.3$ Hz, $^3J_{H,H} = 8.7$ Hz, ar. H); 8.03 (*d*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.3$ Hz, ar. H); 12.57 (*s*, 1 H, -OH).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 20.0 (-Me); 39.2 (-CH₂-); 40.2 (Me-C-H); 60.2 (O=C-C-H); 102.5 (*t*, $^2J_{C,F} = 25.4$ Hz), 109.4 (*dd*, $^4J_{C,F} = 6.0$ Hz, $^2J_{C,F} = 19.6$ Hz), 119.6, 119.8, 124.4, 125.1, 126.7, 127.8, 129.2, 129.9, 135.0, 141.2, 143.2, 144.0, 163.4 (*d*, $^1J_{C,F} = 248.4$ Hz), 163.5 (ar. C); 206.5 (C=O).

MS (GC/MS): 364 (M^+ , 15%), 233 (100%), 205 (5%), 151 (13%), 131 (50%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}_2$ (364.4 g/mol) ber. C 75.81 %, H 4.98 %; gef. C 75.56 %, H 5.10 %.

4.5.3 Arylprolinylketone

4.5.3.1 Versuch zur Synthese von *tert*-Butyl-2-[[5-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxy-phenyl]carbonyl]pyrrolidin-1-carboxylat (37)

In einem sekurierten Zweihalskolben werden 951 mg (4.64 mmol) 2-Brom-4-fluoranisol in 6 ml abs. Diethylether gelöst und auf -78°C abgekühlt. Es werden 2.9 ml (4.64 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) zugegeben und die Lösung wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. In einem zweiten sekurierten Zweihalskolben werden 500 mg (2.32 mmol) *N*-Boc-geschütztes (*S*)Prolin in 5 ml abs. Diethylether gelöst und ebenfalls auf -78°C abgekühlt. Es werden 1.45 ml (2.32 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) hinzugegeben und die Lösung ebenfalls für 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird mittels einer Doppelkanüle die Lösung des Anisols in den zweiten Kolben überführt und das Gemisch wird über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Danach wird ein Rückflusskühler aufgesetzt und die Lösung für zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Es wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird drei Mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1).

Ausbeute: Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.5.3.2 Versuch zur Synthese von *tert*-Butyl-2(*S*)-[(5-bromo-2-methoxyphenyl)-carbonyl]pyrrolidin-1-carboxylat (38)

In einem sekurierten Zweihalskolben werden 1.48 g (5.57 mmol) 2,4-Dibromanisol in 5 ml abs. Diethylether gelöst und auf -78°C abgekühlt. Es werden 3.5 ml (5.57 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) zugegeben und die Lösung wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. In einem zweiten sekurierten Zweihalskolben wird 1.0 g (4.64 mmol) *N*-Boc-geschütztes (*S*)-Prolin in 5 ml abs. Diethylether gelöst und ebenfalls auf -78°C abgekühlt. Es werden 2.9 ml (4.64 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) hinzugegeben und die Lösung ebenfalls für 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird mittels einer Doppelkanüle die Lösung des Anisols in den zweiten Kolben überführt und das Gemisch wird über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Es wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird zwei Mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl₃).

Ausbeute: Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.5.3.3 Versuch zur Synthese von *tert*-Butyl-2(*S*)-[methoxy(methyl)carbamoyl]-pyrrolidin-1-carboxylat (40)

5 g (23.55 mmol) *N*-Boc-geschütztes (*S*)-Prolin werden in 43 ml frisch destilliertem Thionylchlorid drei Stunden zum Rückfluss erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Thionylchlorid wird im Ölpumpenvakuum abgezogen. In einem sekurierten Zweihalskolben wird nun das Säurechlorid in 50 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dann werden 5.1 ml (51.08 mmol) Pyridin und 2.5 g (25.62 mmol) *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid zugegeben und die Lösung wird über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Es wird mit Wasser hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird drei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel

wird entfernt. Eine GC/MS-Analyse des Rückstandes zeigt nicht das gewünschte Produkt.

Ausbeute: Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.5.3.4 Synthese von *tert*-Butyl-2(S)-[methoxy(methyl)carbamoyl]-pyrrolidin-1-carboxylat (40)

In einem sekurierten Zweihalskolben werden 4.3 g (20 mmol) *N*-Boc-geschütztes (S)-Prolin und 1.95 g (20 mmol) *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid in 40 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nun werden 4.12 g (20 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zugegeben, die Lösung über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird entfernt. Sollte sich erneut Niederschlag bilden, wird der Rückstand nochmals in Dichlormethan aufgenommen und erneut filtriert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.23$). Man erhält ein farbloses Öl.

Ausbeute: 2.57 g (10 mmol, 50 %). NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[34]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.39 + 1.44 (s, 9 H, *tert*-Butyl); 1.80 - 2.24 (m, 4 H, 2x -CH₂-); 3.18 (s, 3 H, -NMe); 3.37 - 3.60 (m, 2 H, -CH₂-); 3.70 + 3.76 (s, 3 H, -OMe); 4.58 - 4.70 (m, 1 H, O=C-C-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 23.4 (-CH₂-); 24.0 (-CH₂-); 28.4 + 28.5 (-C(CH₃)₃); 29.6 + 30.5 (-NMe); 46.6 + 46.9 (-CH₂-); 56.5 + 56.8 (O=C-C-H); 61.2 + 61.3 (-OMe); 79.4 + 79.5 (-C(CH₃)₃); 153.9 + 154.5 (C=O); 173.3 + 173.4 (C=O).

MS (EI): 258 (M⁺, 4%), 198 (7%), 185 (6%), 170 (19%), 142 (4%), 114 (46%), 86 (19%), 70 (58%), 57 (100%).

4.5.3.5 Synthese von *tert*-Butyl-2(S)-[(5-bromo-2-methoxyphenyl)-carbonyl]-pyrrolidin-1-carboxylat (38)

2.61 g (9.83 mmol) 2,4-Dibromanisol werden in einem sekurierten Zweihalskolben in 10 ml abs. Diethylether gelöst, auf -78°C abgekühlt, mit 6.14 ml (9.83 mmol) *n*-BuLi versetzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. In einem zweiten sekurierten Zweihalskolben werden 2.11 g (8.19 mmol) Weinreb-Amid **40** in 15 ml abs. Diethylether gelöst und ebenfalls auf -78°C abgekühlt. Die erste Lösung wird nun mittels Doppelkanüle zum Weinreb-Amid überführt und die entstehende Lösung wird über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Es wird mit verdünnter Salzsäure hydrolysiert und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird drei Mal mit Diethylether extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.43$). Es wird ein gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 2.36 g (6.14 mmol, 75 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.31 + 1.45 (s, 9 H, *tert*-Butyl); 1.82 - 1.96 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 2.16 - 2.26 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 3.39 - 3.66 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 3.87 + 3.89 (s, 3 H, $-\text{OMe}$); 4.11 (q, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, $\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$); 6.83 + 6.87 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H); 7.53 + 7.55 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H); 7.81 + 7.93 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 23.0 ($-\text{CH}_2-$); 28.3 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 29.9 ($-\text{CH}_2-$); 46.8 ($-\text{CH}_2-$); 55.9 ($-\text{OMe}$); 64.8 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$); 79.6 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 113.5, 127.6, 128.1, 133.4, 136.1, 154.5 (ar. C); 157.4 ($\text{C}=\text{O}$); 199.6 ($\text{C}=\text{O}$).

MS (EI): 385, 383 (M^+ , 8%), 312, 310 (6%), 218, 216 (69%), 170 (100%), 114 (28%), 70 (31%), 57 (24%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrNO}_4$ (384.3 g/mol) ber. C 53.14 %, H 5.77 %, N 3.64 %; gef. C 53.41 %, H 5.86 %, N 3.63 %.

4.5.3.6 Synthese von *tert*-Butyl-(2*S*)-2-[[5-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]carbonyl]pyrrolidin-1-carboxylat (37)

Gemäß AAV 2 werden 782 mg (2.04 mmol) des Ketons **38**, 347 mg (2.04 mmol) 2-Methoxy-4-fluorphenylboronsäure, 1.66 g (5.1 mmol) Cäsiumcarbonat und 82 mg (0.102 mmol) Pd(dppf) in 90 ml Dimethoxyethan/Wasser 3:1 zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.5$). Es wird ein gelbes, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 770 mg (1.8 mmol, 88 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.23 + 1.46 (s, 9 H, *tert*-Butyl); 1.83 - 1.91 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 1.96 - 2.29 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 3.40 - 3.67 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 3.76 + 3.77 (s, 3 H, $-\text{OMe}$); 3.93 + 3.95 (s, 3 H, $-\text{OMe}$); 4.18 (q, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, $\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$); 6.86 - 7.06 (m, 4 H, ar. H); 7.65 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.92 + 8.02 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.3$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 23.0 ($-\text{CH}_2-$); 28.3 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 30.0 ($-\text{CH}_2-$); 46.7 ($-\text{CH}_2-$); 55.7 ($-\text{OMe}$); 60.4 ($-\text{OMe}$); 65.0 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$); 79.4 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 111.4, 112.3, 114.4, 117.0, 121.0, 125.4, 129.0, 131.8, 134.6, 150.7 (ar. C); 154.4 (C=O); 159.0, 159.4 (ar. C); 197.9 (C=O).

MS (EI): 429 (M^+ , 1%), 359 (0.3%), 248 (3%), 182 (9%), 170 (52%), 142 (33%), 114 (100%), 99 (19%), 70 (83%), 57 (68%).

HR-ESI-MS: ber. 430.20243 (MH^+), gef. 430.20262.

4.5.3.7 Versuch zur Synthese von 4-(5-Fluoro-2-hydroxyphenyl)-2-(pyrrolidin-2-ylcarbonyl)phenol (42)

Gemäß AAV 1 werden 400 mg (0.93 mmol) des Ketons **37** in 20 ml abs. Dichlormethan mit 0.34 ml Bortribromid zur Reaktion gebracht.

Ausbeute: Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.5.3.8 Synthese von (2S)-2-[[5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]carbonyl]pyrrolidin-1-iumchlorid (43)

In einem Einhalskolben werden 100 mg (0.23 mmol) des Ketons **37** in 5 ml Dichlormethan gelöst und 0.18 ml (2.3 mmol) Trifluoressigsäure zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wird das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in 1 ml Dichlormethan gelöst und es wird solange Chlorwasserstoff (1 M in Diethylether) zugegeben, bis kein Niederschlag mehr ausfällt. Der Kolben wird über Nacht im Tiefkühlschrank aufbewahrt und anschließend wird der Feststoff abgesaugt. Dieser wird mit wenigen Tropfen Diethylether gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Es wird ein weiß-grauer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 42 mg (0.11 mmol, 50 %)

¹H-NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm]: 1.80 - 2.55 (*m*, 2 H, -CH₂-); 1.92 - 2.05 (*m*, 2 H, -CH₂-); 3.32 - 3.44 (*m*, 2 H, -CH₂-); 3.71 (*s*, 3 H, -OMe); 3.93 (*s*, 3 H, -OMe); 5.36 - 5.39 (*m*, 1 H, O=C-C-H); 6.97 - 7.07 (*m*, 3 H, ar. H); 7.18 (*d*, 1 H, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, ar. H); 7.72 (*dd*, 1 H, ⁴J_{H,H} = 2.0 Hz, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, ar. H); 7.87 - 7.88 (*m*, 1 H, ar. H).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm]: 23.6 (-CH₂-); 28.8 (-CH₂-); 46.8 (-CH₂-); 55.3 (-OMe); 56.6 (-OMe); 66.9 (O=C-C-H); 113.3, 114.2, 115.2, 117.2, 120.2, 121.7, 127.0, 132.2, 138.1, 152.4, 159.6, 161.7 (ar. C); 188.4 (C=O).

MS (ESI): 330 (MH⁺, 65%), 312 (100%), 297 (50%), 282 (50%), 267 (35%).

HR-ESI-MS: ber. 330.15000 (MH⁺), gef. 330.15029.

4.5.3.9 Synthese von *tert*-Butyl-2(*R,S*)-[methoxy(methyl)carbonyl]-pyrrolidin-1-carboxylat (45)

In einem Zweihalskolben mit Septum werden 2 g (9.29 mmol) *N*-Boc-geschütztes (*R,S*)-Prolin und 940 mg (9.64 mmol) *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid vorgelegt, sekuriert und in 140 ml abs. Dichlormethan gelöst. In einem zweiten Zweihalskolben mit Septum werden 2.17 g (10.52 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid vorgelegt, sekuriert und in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst. Die erhaltene Lösung wird nun per Doppelkanüle zur ersten Lösung gegeben. Anschließend gibt man noch 1.49

ml (10.52 mmol) Triethylamin hinzu und rührt den Ansatz für 70 Stunden bei Raumtemperatur. Dann wird 1 ml Eisessig hinzugegeben und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird in 120 ml Ethylacetat aufgenommen, geschüttelt und über Nacht im Kühlschrank stehen gelassen. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und der Filter mit Ethylacetat gewaschen. Die organische Phase wird zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.17$). Man erhält ein farbloses Öl.

Ausbeute: 1.22 g (4.17 mmol, 51 %). NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[34]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.41 + 1.45 (s, 9 H, *tert*-Butyl); 1.79 - 2.26 (m, 4 H, 2x - CH_2 -); 3.19 (s, 3 H, -NMe); 3.37 - 3.61 (m, 2 H, - CH_2 -); 3.71 + 3.78 (s, 3 H, -OMe); 4.58 - 4.61 + 4.69 - 4.71 (m, 1 H, O=C-C-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 23.4 + 24.0 (- CH_2 -); 28.4 + 28.5 (- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 29.6 (- CH_2 -); 30.5 (-NMe); 46.6 + 46.9 (- CH_2 -); 56.5 + 56.8 (O=C-C-H); 61.2 + 61.3 (-OMe); 79.4 + 79.5 (- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 153.9 + 154.5 (C=O); 173.3 + 173.4 (C=O).

MS (EI): 258 (M^+ , 4%), 198 (7%), 185 (6%), 170 (19%), 142 (4%), 86 (19%), 70 (58%), 57 (100%).

4.5.3.10 Synthese von *tert*-Butyl-2(*R,S*)-[(5-bromo-2-methoxyphenyl)-carbonyl]-pyrrolidin-1-carboxylat (**46**)

Wie in Abschnitt 4.5.24 beschrieben, werden 1.5 g (5.65 mmol) 2,4-Dibromanisol mit 3.53 ml (5.65 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) in 20 ml abs. Diethylether und 1.22 g (4.71 mmol) des Amids **45** in 10 ml abs. Diethylether miteinander umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.41$). Es wird ein gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 1.19 g (3.1 mmol, 66 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.31 + 1.45 (s, 9 H, *tert*-Butyl); 1.82 - 1.96 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 2.16 - 2.26 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 3.39 - 3.66 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 3.87 + 3.89 (s, 3 H, $-\text{OMe}$); 4.11 (q, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, $\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$); 6.83 + 6.87 (d, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H); 7.53 + 7.55 (dd, 1 H, $^4\text{J}_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H); 7.81 + 7.93 (d, 1 H, $^4\text{J}_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 23.0 ($-\text{CH}_2-$); 28.3 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 29.9 ($-\text{CH}_2-$); 46.8 ($-\text{CH}_2-$); 55.9 ($-\text{OMe}$); 64.8 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$); 79.6 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 113.5, 127.6, 128.1, 133.4, 136.1, 154.5 (ar. C); 157.4 ($\text{C}=\text{O}$); 199.6 ($\text{C}=\text{O}$).

MS (EI): 385, 383 (M^+ , 8%), 312, 310 (6%), 218, 216 (69%), 170 (100%), 114 (28%), 70 (31%), 57 (24%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrNO}_4$ (384.3 g/mol) ber. C 53.14 %, H 5.77 %, N 3.64 %; gef. C 53.27 %, H 5.73 %, N 3.48 %.

4.5.3.11 Synthese von *tert*-Butyl-(2*R*,*S*)-2-[[5-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]carbonyl]pyrrolidin-1-carboxylat (47)

Gemäß AAV 2 werden 596 mg (1.55 mmol) des Ketons **46**, 263.4 mg (1.55 mmol) 2-Methoxy-4-fluorphenylboronsäure, 1.26 g (3.87 mmol) Cäsiumcarbonat und 62.3 mg (0.0775 mmol) Pd(dppf) in 67 ml Dimethoxyethan/Wasser 3:1 zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.39$). Es wird ein gelbes, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 616 mg (1.43 mmol, 92 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.23 + 1.46 (s, 9 H, *tert*-Butyl); 1.83 - 1.91 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 1.96 - 2.29 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 3.40 - 3.67 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 3.76 + 3.77 (s, 3 H, $-\text{OMe}$); 3.93 + 3.95 (s, 3 H, $-\text{OMe}$); 4.18 (q, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, $\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$); 6.86 - 7.06 (m, 4 H, ar. H); 7.65 (dd, 1 H, $^4\text{J}_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.92 + 8.02 (d, 1 H, $^4\text{J}_{\text{H,H}} = 2.3$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 23.0 ($-\text{CH}_2-$); 28.3 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 30.0 ($-\text{CH}_2-$); 46.7 ($-\text{CH}_2-$); 55.7 ($-\text{OMe}$); 60.4 ($-\text{OMe}$); 65.0 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$); 79.4 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 111.4, 112.3, 114.4, 117.0, 121.0, 125.4, 129.0, 131.8, 134.6, 150.7 (ar. C); 154.4 ($\text{C}=\text{O}$); 159., 159.4 (ar. C); 197.9 ($\text{C}=\text{O}$).

MS (EI): 429 (M^+ , 1%), 359 (0.3%), 248 (3%), 182 (9%), 170 (52%), 142 (33%), 114 (100%), 99 (19%), 70 (83%), 57 (68%).

Elementaranalyse: $C_{24}H_{28}FNO_5$ (429.5 g/mol) ber. C 67.12 %, H 6.57 %, N 3.26 %; gef. C 66.92 %, H 6.60 %, N 3.04 %.

4.5.3.12 Synthese von (2*R,S*)-2-[[5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]carbonyl]pyrrolidin-1-iumchlorid (48)

In einem Einhalskolben werden 544 mg (1.27 mmol) des Ketons **47** in 10 ml Dichlormethan gelöst und 0.97 ml (12.7 mmol) Trifluoressigsäure zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wird das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in 1 ml Dichlormethan gelöst und es wird solange Chlorwasserstoff (1 M in Diethylether) zugegeben, bis kein Niederschlag mehr ausfällt. Der Kolben wird über Nacht im Tiefkühlschrank aufbewahrt und anschließend wird der Feststoff abgesaugt. Dieser wird mit wenigen Tropfen Diethylether gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Es wird ein weiß-grauer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 415 mg (1.13 mmol, 89 %), Smp: 195 - 200°C

1H -NMR (500 MHz, D_2O) δ [ppm]: 1.80 - 2.55 (*m*, 2 H, $-CH_2-$); 1.92 - 2.05 (*m*, 2 H, $-CH_2-$); 3.32 - 3.44 (*m*, 2 H, $-CH_2-$); 3.71 (*s*, 3 H, $-OMe$); 3.93 (*s*, 3 H, $-OMe$); 5.36 - 5.39 (*m*, 1 H, $O=C-C-H$); 6.97 - 7.07 (*m*, 3 H, ar. H); 7.18 (*d*, 1 H, $^3J_{H,H} = 8.7$ Hz, ar. H); 7.72 (*dd*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.0$ Hz, $^3J_{H,H} = 8.7$ Hz, ar. H); 7.87 - 7.88 (*m*, 1 H, ar. H).

^{13}C -NMR (125 MHz, D_2O) δ [ppm]: 23.6 ($-CH_2-$); 28.8 ($-CH_2-$); 46.8 ($-CH_2-$); 55.3 ($-OMe$); 56.6 ($-OMe$); 66.9 ($O=C-C-H$); 113.3, 114.2, 115.2, 117.2, 120.2, 121.7, 127.0, 132.2, 138.1, 152.4, 159.7, 161.7 (ar. C); 188.4 (C=O).

MS (ESI): 330 (MH^+ , 65%), 312 (100%), 297 (50%), 282 (50%), 267 (35%).

HR-ESI-MS: ber. 330.15000 (MH^+), gef. 330.15023.

4.5.4 Arylfuranylketon

4.5.4.1 Versuch zur Synthese von 2-[[5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]carbonyl]oxolan (50)

In einem sekurierten Zweihalskolben werden 8.95 g (43.68 mmol) 2-Brom-4-fluoranisol in 57 ml abs. Diethylether gelöst und auf -78°C abgekühlt. Es werden 27.3 ml (43.68 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) zugegeben und die Lösung wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. In einem zweiten sekurierten Zweihalskolben werden 2.54 g (21.84 mmol) 2-Tetrahydrofurancarbonsäure in 45 ml abs. Diethylether gelöst und ebenfalls auf -78°C abgekühlt. Es werden 13.65 ml (21.84 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) hinzugegeben und die Lösung ebenfalls für 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird mittels einer Doppelkanüle die Lösung des Anisols in den zweiten Kolben überführt und das Gemisch wird über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Danach wird ein Rückflusskühler aufgesetzt und die Lösung für zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Es wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird zwei Mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1).

Ausbeute: Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.5.4.2 Synthese von *N*-Methoxy-*N*-methyloxolan-2-carboxamid (51)

In einem sekurierten Zweihalskolben werden 3.48 g (30 mmol) 2-Tetrahydrofurancarbonsäure und 2.93 g (30 mmol) *N*,*O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid in 50 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nun werden 6.2 g (30 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zugegeben, die Lösung über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird entfernt. Sollte sich erneut Niederschlag bilden, wird der Rückstand nochmals in Dichlormethan aufgenommen und erneut filtriert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.32$). Es wird ein farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 1.95 g (12.25 mmol, 41 %). NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[60]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.85 - 2.21 (*m*, 4 H, 2x -CH₂-); 3.19 (*s*, 3 H, -NMe); 3.70 (*s*, 3 H, -OMe); 3.88 - 4.06 (*m*, 2 H, -CH₂-); 4.77 (*m*, 1 H, O=C-C-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 25.6 (-CH₂-); 29.4 (-CH₂-); 30.7 (-NMe); 61.3 (-OMe); 69.4 (-CH₂-); 75.0 (O=C-C-H); 174.6 (C=O).

MS (GC/MS): 159 (M⁺, 1%), 131 (10%), 100 (5%), 71 (100%), 61 (10%), 43 (55%), 41 (25%).

4.5.4.3 Synthese von 2-[(5-Bromo-2-methoxyphenyl)carbonyl]oxolan (52)

3.91 g (14.7 mmol) 2,4-Dibromanisol werden in einem sekurierten Zweihalskolben in 20 ml abs. Diethylether gelöst, auf -78°C abgekühlt, mit 9.2 ml (14.7 mmol) *n*-BuLi versetzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. In einem zweiten sekurierten Zweihalskolben werden 1.95 g (12.25 mmol) Weinreb-Amid **51** in 20 ml abs. Diethylether gelöst und ebenfalls auf -78°C abgekühlt. Die erste Lösung wird nun mittels Doppelkanüle zum Weinreb-Amid überführt und die entstehende Lösung wird über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Es wird mit verdünnter Salzsäure hydrolysiert und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird drei Mal mit Diethylether extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, R_f = 0.4). Es wird ein gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 1.85 g (6.47 mmol, 53 %)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.82 - 2.04 (*m*, 4 H, 2x -CH₂-); 3.88 (*s*, 3 H, -OMe); 3.91 - 4.01 (*m*, 2 H, -CH₂-); 5.25 - 5.27 (*m*, 1 H, O=C-C-H); 6.85 (*d*, 1 H, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, ar. H); 7.54 (*dd*, 1 H, ⁴J_{H,H} = 2.6 Hz, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, ar. H); 7.80 (*d*, 1 H, ⁴J_{H,H} = 2.6 Hz, ar. H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 25.0 (-CH₂-); 28.8 (-CH₂-); 55.9 (-OMe); 69.3 (-CH₂-); 83.1 (O=C-C-H); 113.5, 115.2, 127.9, 133.1, 136.1, 157.4 (ar. C); 200.8 (C=O).

MS (GC/MS): 286, 284 (M^+ , 0.5%), 258, 256 (0.5%), 215, 213 (20%), 172, 170 (8%), 71 (100%), 43 (30%).

HR-ESI-MS: ber. 285.01208 (MH^+), gef. 285.01196.

4.5.4.4 Synthese von 2-[[5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]-carbonyl]oxolan (50)

Gemäß AAV 2 werden 701.5 mg (2.46 mmol) des Ketons **52**, 418 mg (2.46 mmol) 2-Methoxy-5-fluorphenylboronsäure, 2 g (6.15 mmol) Cäsiumcarbonat und 98.8 mg (0.123 mmol) Pd(dppf) in 106 ml Dimethoxyethan/Wasser 3:1 zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.4$). Es wird ein gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 648 mg (1.96 mmol, 80 %)

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 1.84 - 2.06 (*m*, 4 H, 2x $-CH_2-$); 3.77 (*s*, 3 H, $-OMe$); 3.93 (*s*, 3 H, $-OMe$); 3.95 - 4.14 (*m*, 2 H, $-CH_2-$); 5.31 - 5.36 (*m*, 1 H, $O=C-C-H$); 6.86 - 6.89 (*m*, 1 H, ar. H); 6.95 - 7.04 (*m*, 3 H, ar.H); 7.66 (*dd*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.3$ Hz, $^3J_{H,H} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.90 (*d*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.3$ Hz, ar. H).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 25.0 ($-CH_2-$); 29.0 ($-CH_2-$); 55.7 ($-OMe$); 56.2 ($-OMe$); 69.4 ($-CH_2-$); 83.2 ($O=C-C-H$); 111.3, 112.2 (*d*, $^3J_{C,F} = 8.3$ Hz), 114.3 (*d*, $^2J_{C,F} = 22.7$ Hz), 117.1 (*d*, $^2J_{C,F} = 23.6$ Hz), 120.8, 125.8, 130.1, 131.6, 133.7, 152.5, 152.6, 157.1 (*d*, $^1J_{C,F} = 238.9$ Hz) (ar. C); 201.7 (C=O).

MS (EI): 330 (M^+ , 0.2%), 259 (0.5%), 206 (0.7%), 150 (2%), 135 (100%), 71 (23%), 43 (12%).

Elementaranalyse: $C_{19}H_{19}FO_4$ (330.4 g/mol) ber. C 69.08 %, H 5.80 %; gef. C 68.76 %, H 6.01 %.

4.5.4.5 Synthese von 4-(5-Fluoro-2-hydroxyphenyl)-2-(oxolan-2-ylcarbonyl)-phenol (53)

Gemäß AAV 1 werden 546 mg (1.65 mmol) des Ketons **50** mit 0.6 ml Bortribromid in 30 ml abs. Dichlormethan umgesetzt. Das Rohprodukt wird

säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.31$). Es wird ein grünes Öl erhalten.

Ausbeute: 450 mg (1.48 mmol, 90 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.06 - 2.23 (*m*, 4 H, 2x $-\text{CH}_2-$); 3.44 - 3.53 (*m*, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 5.10 - 5.15 (*m*, 1 H, $\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$); 6.86 - 7.0 (*m*, 3 H, ar. H); 7.14 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.68 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.89 (*d*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, ar. H); 11.70 (*s*, 1 H, $-\text{OH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 28.0 ($-\text{CH}_2-$); 33.2 ($-\text{CH}_2-$); 60.5 ($-\text{CH}_2-$); 71.4 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$); 115.4 (*d*, $^2J_{\text{C,F}} = 23.0$ Hz), 116.0, 116.5 (*d*, $^2J_{\text{C,F}} = 23.5$ Hz), 117.1 (*d*, $^3J_{\text{C,F}} = 8.1$ Hz), 119.0, 125.6, 127.9, 130.3, 138.1, 148.5, 162.3, 171.4 (ar. C); 205.9 (C=O).

MS (GC/MS): 302 (M^+ , 20%), 231 (30%), 175 (5%), 71 (100%).

4.5.5 Biaryl-Hetaryl-Ketone

4.5.5.1 Synthese von 2-Methyl-1-benzothiophen (57)

AAV 4:

In einem sekurierten Zweihalskolben werden 3 g (22.35 mmol) 1-Benzothiophen in 30 ml abs. Diethylether gelöst und auf -78°C abgekühlt. Es werden 14 ml (22.35 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) zugetropft und die Lösung wird eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 1.4 ml (22.35 mmol) Methyljodid zugegeben und die Lösung über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Es wird mit Wasser hydrolysiert, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird drei Mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Eine weitere Aufreinigung des Rohproduktes ist nicht nötig. Es wird ein braun-rötlicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.9 g (19.6 mmol, 88 %), Smp: $47 - 49^\circ\text{C}$. NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[61]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.59 (s, 3 H, -Me); 6.98 (s, 1 H, Me-C=C-H); 7.23 - 7.24 (m, 1 H, ar. H); 7.28 - 7.31 (m, 1 H, ar. H); 7.65 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz, ar. H); 7.75 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 16.3 (-Me); 121.6, 122.0, 122.5, 123.3, 124.0, 139.7, 140.4, 140.8 (ar. C).

MS (GC/MS): 148 (M^+ , 70%), 147 (100%), 121 (10%).

4.5.5.2 Synthese von 2-Methyl-1-benzofuran (58)

Gemäß AAV 4 werden 3 g (25.4 mmol) Benzofuran in 20 ml abs. Tetrahydrofuran mit 15.9 ml (25.4 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) und 1.59 ml (25.4 mmol) Methyljodid umgesetzt. Nach dem Rühren über Nacht wird der Lösung *n*-Pentan zugesetzt und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Danach wird das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.76$). Es wird eine klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 2.33 g (17.66 mmol, 70 %). NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[62]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.46 (s, 3 H, -Me); 6.37 (s, 1 H, Me-C=C-H); 7.19 (qd, 2 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, ar. H); 7.40 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, ar. H); 7.47 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.1 (-Me); 102.6 (Me-C=C-H); 110.6, 120.0, 122.4, 123.0, 129.2, 154.7, 155.4 (ar. C).

MS (GC/MS): 132 (M^+ , 65%), 131 (100%), 77 (10%).

4.5.5.3 Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(2-methyl-1-benzothiophen-3-yl)methanon (61)

AAV 5:

1 g (4.33 mmol) 5-Brom-2-methoxybenzoesäure werden in 10 ml frisch destilliertem Thionylchlorid drei Stunden zum Rückfluss erhitzt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Thionylchlorid wird im Ölpumpenvakuum entfernt und der Rückstand ohne Aufreinigung weiter verwendet.

In einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler mit Trockenrohr und Glasstopfen werden 659 mg (4.94 mmol) Aluminiumchlorid in 3 ml Dichlormethan suspendiert und unter Eiskühlung das oben dargestellte Säurechlorid, gelöst in 4 ml Dichlormethan, langsam zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und es werden 611 mg (4.12 mmol) des Heteroaromaten **57**, gelöst in 3 ml Dichlormethan, zugetropft und die entstandene Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird der Ansatz auf Eis gegossen und es wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zwei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser, 2%iger Natriumhydroxidlösung und erneut mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.5$). Man erhält einen gelben Feststoff.

Ausbeute: 931 mg (2.58 mmol, 63 %), Smp: 86 - 91°C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.49 (s, 3 H, -Me); 3.62 (s, 3 H, -OMe); 6.85 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz, ar. H); 7.29 – 7.31 (m, 2 H, ar. H); 7.57 – 7.75 (m, 4 H, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 16.1 (-Me); 56.1 (-OMe), 113.1, 113.7, 121.6, 123.3, 124.4, 125.0, 128.4, 129.2, 132.4, 135.4, 137.1, 138.7, 150.0, 156.8 (ar. C); 189.8 (C=O).

MS (GC/MS): 362, 360 (M^+ , 45%), 331, 329 (15%), 281 (50%), 266 (30%), 250 (75%), 215, 213 (25%), 175 (100%), 147 (85%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrO}_2\text{S}$ (361.3 g/mol) ber. C 56.62 %, H 3.63 %; gef. C 56.38 %, H 3.62 %.

4.5.5.4 Synthese von 3-[(5-Bromo-2-methoxyphenyl)carbonyl]-2-methyl-1-benzofuran (**62**)

Gemäß AAV 5 wird aus 1 g (4.33 mmol) 5-Brom-2-methoxybenzoesäure mit 10 ml Thionylchlorid das Säurechlorid dargestellt. Dieses wird dann mit 659 mg (4.94 mmol) Aluminiumchlorid und 544.5 mg (4.12 mmol) 2-Methyl-1-benzofuran (**58**) in insgesamt 10 ml Dichlormethan umgesetzt. Das Rohprodukt wird

säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.63$). Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 885 mg (2.56 mmol, 62 %), Smp: 98 - 101°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.5 (s, 3 H, -Me); 3.69 (s, 3 H, -OMe); 6.80 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H); 7.19 – 7.22 (m, 1 H, ar. H); 7.27 – 7.29 (m, 1 H, ar. H); 7.43 – 7.46 (m, 1 H, ar. H); 7.49 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, ar. H); 7.58 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.8 (-Me); 56.0 (-OMe), 110.8, 113.1, 113.3, 117.6, 121.2, 124.0, 124.5, 126.2, 131.3, 132.5, 134.5, 153.5, 156.0, 163.9 (ar. C); 189.4 (C=O).

MS (GC/MS): 346, 344 (M^+ , 75%), 315, 314 (20%), 265 (35%), 234 (70%), 215, 213 (40%), 159 (100%), 131 (25%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$ (345.2 g/mol) ber. C 59.15 %, H 3.80 %; gef. C 59.16 %, H 3.86 %.

4.5.5.5 Synthese von 3-[(5-Bromo-2-methoxyphenyl)carbonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol (63)

Gemäß AAV 5 wird aus 1 g (4.33 mmol) 5-Brom-2-methoxybenzoesäure mit 10 ml Thionylchlorid das Säurechlorid dargestellt. Dieses wird dann mit 659 mg (4.94 mmol) Aluminiumchlorid und 598.2 mg (4.12 mmol) 1,2-Dimethylindol in insgesamt 10 ml Dichlormethan umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.35$). Es wird ein weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 509 mg (1.42 mmol, 35 %), Smp: 173 - 176°C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.62 (s, 3 H, -Me); 3.71 (s, 3 H, -OMe); 3.73 (s, 3 H, -NMe); 6.89 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H); 7.07 – 7.10 (m, 1 H, ar. H); 7.20 – 7.24 (m, 1 H, ar. H); 7.30 – 7.32 (m, 1 H, ar. H); 7.41 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, ar. H); 7.54 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 12.5 (-Me); 29.7 (-NMe); 56.0 (-OMe), 109.2, 113.0, 113.4, 113.8, 120.6, 122.2, 122.3, 126.8, 131.0, 133.2, 134.6, 146.4, 155.6 (ar. C); 189.2 (C=O).

MS (EI): 359, 357 (M^+ , 34%), 328, 326 (23%), 247 (46%), 172 (100%), 144 (35%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$ (358.2 g/mol) ber. C 60.35 %, H 4.50 %, N 3.91 %; gef. C 60.29 %, H 4.51 %, N 3.90 %.

4.5.5.6 Synthese von [5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl](2-methyl-1-benzothiophen-3-yl)methanon (64)

Gemäß AAV 2 werden 500 mg (1.38 mmol) des Ketons **61**, 235.2 mg (1.38 mmol) 2-Methoxy-4-fluorphenylboronsäure, 1.13 g (3.46 mmol) Cäsiumcarbonat und 55.6 mg (0.069 mmol) Pd(dppf) in 60 ml Dimethoxyethan/Wasser 3:1 umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, R_f = 0.61). Man erhält ein gelbes, hochviskoses Öl.

Ausbeute: 474 mg (1.17 mmol, 84 %)

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.51 (s, 3 H, -Me); 3.68 (s, 3 H, -OMe); 3.74 (s, 3 H, -OMe); 6.84 – 7.82 (*m*, 10 H, ar. H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 16.0 (-Me); 55.8, 56.0 (-OMe); 111.7, 112.2 (*d*, $^3J_{\text{C,F}} = 8.4$ Hz), 114.2 (*d*, $^2J_{\text{C,F}} = 22.7$ Hz), 117.0 (*d*, $^2J_{\text{C,F}} = 23.6$ Hz), 121.5, 123.6, 124.2, 124.9, 129.9, 130.0, 130.4 (*d*, $^3J_{\text{C,F}} = 7.6$), 131.4, 133.0, 133.7, 137.2, 139.0, 149.1, 152.5 (*d*, $^4J_{\text{C,F}} = 1.7$ Hz), 157.1 (*d*, $^1J_{\text{C,F}} = 238.7$ Hz), 157.2 (ar. C); 191.3 (C=O).

MS (GC/MS): 406 (M^+ , 100%), 391 (25%), 375 (25%), 281 (45%), 175 (80%), 147 (85%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FO}_3\text{S}$ (406.5 g/mol) ber. C 70.92 %, H 4.71 %; gef. C 70.55 %, H 4.69 %.

4.5.5.7 Synthese von 3-[[5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]-carbonyl]-2-methyl-1-benzofuran (65)

Gemäß AAV 2 werden 500 mg (1.45 mmol) des Ketons **62**, 246.4 mg (1.45 mmol) 2-Methoxy-4-fluorphenylboronsäure, 1.18 g (3.63 mmol) Cäsiumcarbonat und 58.3 mg (0.0725 mmol) Pd(dppf) in 62.5 ml Dimethoxyethan/Wasser 3:1 zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.58$). Es wird ein gelbes, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 558 mg (1.43 mmol, 98 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.52 (s, 3 H, -Me); 3.71 (s, 3 H, -OMe); 3.77 (s, 3 H, -OMe); 6.86 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,F}} = 4.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, ar. H); 6.96 (*td*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 8.3$ Hz, ar. H); 7.02 – 7.06 (*m*, 3 H, ar. H); 7.19 – 7.28 (*m*, 2 H, ar. H); 7.43 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, ar. H); 7.57 (*d*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, ar. H); 7.62 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.7 (-Me); 55.8, 56.1 (-OMe); 110.6, 111.3, 112.3 (*d*, $^3J_{\text{C,F}} = 8.6$ Hz), 114.2 (*d*, $^2J_{\text{C,F}} = 22.7$ Hz), 117.0 (*d*, $^2J_{\text{C,F}} = 23.2$ Hz), 118.0, 121.5, 123.8, 124.3, 126.5, 130.0, 130.3, 132.7, 152.6, 153.5, 156.2, 163.7 (arom. C); 191.0 (C=O).

MS (EI): 390 (M^+ , 100%), 359 (32%), 265 (58%), 159 (92%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FO}_4$ (390.4 g/mol) ber. C 73.84 %, H 4.91 %; gef. C 73.67 %, H 5.01 %.

4.5.5.8 Synthese von 3-[[5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]-carbonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol (66)

Gemäß AAV 2 werden 400 mg (1.12 mmol) des Ketons **63**, 190 mg (1.12 mmol) 2-Methoxy-4-fluorphenylboronsäure, 910 mg (2.8 mmol) Cäsiumcarbonat und 45 mg (0.056 mmol) Pd(dppf) in 48 ml Dimethoxyethan/Wasser 3:1 zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.25$). Es wird ein weißer Feststoff Öl erhalten.

Ausbeute: 356 mg (0.88 mmol, 79 %), Smp: 170 - 171°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.64 (s, 3 H, -Me); 3.68 (s, 3 H, -OMe); 3.73 (s, 3 H, -NMe); 3.79 (s, 3 H, -OMe); 6.84 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,F}} = 4.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, ar. H); 6.91 – 6.95 (*m*, 1 H, ar. H); 7.01 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 9.1$ Hz, ar. H); 7.05 – 7.09 (*m*, 2 H, ar. H); 7.18 – 7.21 (*m*, 1 H, ar. H); 7.29 – 7.34 (*m*, 2 H, ar. H); 7.48 (*d*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, ar. H); 7.60 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 12.5 (-Me); 29.6 (-NMe); 55.9, 56.2 (-OMe); 109.0, 111.3, 112.4 (*d*, $^3J_{\text{C,F}} = 8.6$ Hz), 113.9 (*d*, $^2J_{\text{C,F}} = 22.5$ Hz), 117.0, 121.0, 122.0 ($^2J_{\text{C,F}} = 20.8$ Hz), 127.0, 129.7, 129.9, 131.2, 136.7, 139.9, 141.7, 157.0 (*d*, $^1J_{\text{C,F}} = 268.4$ Hz), 164.6, 173.7(arom. C); 191.0 (C=O).

MS (EI): 403 (M^+ , 62%), 372 (90%), 357 (15%), 278 (50%), 172 (100%), 145 (56%).

HR-EI-MS: ber. 403.15837 (M^+), gef. 403.15730.

4.5.5.9 Synthese 4-(5-Fluoro-2-hydroxyphenyl)-2-[(2-methyl-1-benzothiophen-3-yl)carbonyl]phenol (67)

Gemäß AAV 1 werden 1.13 g (2.77 mmol) des Ketons **64** mit 1 ml Bortribromid in 40 ml abs. Dichlormethan umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgearbeitet (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.62$). Man erhält einen gelben Feststoff.

Ausbeute: 871 mg (2.3 mmol, 83 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.58 (s, 3 H, -Me); 6.75 – 6.87 (*m*, 3 H, ar. H); 7.21 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.32 – 7.34 (*m*, 2 H, ar. H); 7.52 – 7.54 (*m*, 1 H, ar. H); 7.56 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 1.9$ Hz, ar. H); 7.64 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.78 – 7.80 (*m*, 1 H, ar. H); 12.3 (s, 1 H, -OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 15.5.0 (-Me); 115.3 (*d*, $^2J_{\text{C,F}} = 23.0$ Hz), 116.4 (*d*, $^2J_{\text{C,F}} = 23.0$ Hz), 116.8 (*d*, $^3J_{\text{C,F}} = 8.2$ Hz), 119.3, 120.6, 122.1, 122.6, 124.7, 127.3, 127.6 (*d*, $^3J_{\text{C,F}} = 7.8$ Hz), 128.0, 131.0, 133.6, 137.6, 138.1, 138.6, 144.7, 148.4, 157.0 (*d*, $^1J_{\text{C,F}} = 239.3$ Hz), 162.7 (ar. C); 198.5 (C=O).

MS (GC/MS): 378 (M^+ , 40%), 345 (15%), 230 (65%), 148 (100%).

HR-ESI-MS: ber. 379.07987 (MH^+), gef. 379.08016.

4.5.5.10 Synthese von 4-(5-Fluoro-2-hydroxyphenyl)-2-[(2-methyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]phenol (68)

Gemäß AAV 1 werden 903 mg (2.31 mmol) des Ketons **65** in 50 ml abs. Dichlormethan mit 0.84 ml Bortribromid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 3:1, $R_f = 0.37$). Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 463 mg (1.28 mmol, 55 %), Smp: 166 - 168°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.61 (s, 3 H, -Me); 6.78 – 6.90 (m, 3 H, ar. H); 7.20 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz); 7.25 – 7.33 (m, 2 H, ar. H); 7.48 – 7.49 (m, 2 H, ar. H); 7.65 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.79 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.0$ Hz, ar. H); 12.10 (s, 1 H, -OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.4 (-Me); 111.1, 115.3 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 23.0$ Hz), 116.4 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 23.5$ Hz), 116.8 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 8.3$ Hz), 119.1, 120.6, 120.7, 123.8, 124.9, 126.6, 127.0, 127.8 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 7.6$ Hz), 133.2, 137.1, 148.4, 153.7, 157.0 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 239.1$ Hz), 160.4, 162.3 (arom. C); 195.8 (C=O).

MS (EI): 362 (M^+ , 41%), 347 (13%), 345 (11%), 230 (60%), 132 (100%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{FO}_4$ (362.4 g/mol) ber. C 72.92 %, H 4.17 %; gef. C 72.74 %, H 4.10 %.

4.5.5.11 Synthese von 2-[(1,2-Dimethyl-1H-indol-3-yl)carbonyl]-4-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)phenol (69)

Gemäß AAV 1 werden 250 mg (0.62 mmol) des Ketons **66** in 15 ml abs. Dichlormethan mit 0.22 ml Bortribromid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.44$). Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 176 mg (0.47 mmol, 76 %), Smp: 137 - 139°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.61 (s, 3 H, -Me); 3.76 (s, 3 H, -NMe); 6.77 – 6.86 (m, 3 H, ar. H); 7.15 – 7.20 (m, 2 H, ar. H); 7.24 – 7.35 (m, 2 H, ar. H); 7.49 (d, 1

H, $^3J_{H,H} = 7.9$ Hz, ar. H); 7.56 (*dd*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.2$ Hz, $^3J_{H,H} = 8.5$ Hz, ar. H); 7.78 (*d*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.2$ Hz, ar. H); 12.24 (*s*, 1 H, -OH).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 12.4 (-Me); 29.9 (-NMe); 109.5, 113.0, 115.1 (*d*, $^2J_{C,F} = 22.8$ Hz), 116.4 (*d*, $^2J_{C,F} = 23.5$ Hz), 116.7 (*d*, $^3J_{C,F} = 8.2$ Hz), 119.0, 120.2, 121.8, 121.8, 122.5, 126.3, 128.0 (*d*, $^3J_{C,F} = 7.7$ Hz), 133.6, 135.8, 136.6, 143.6, 148.5, 156.7 (*d*, $^1J_{C,F} = 238.4$ Hz), 161.9 (arom. C); 196.1 (C=O).

MS (EI): 375 (M^+ , 5%), 145 (100%), 129 (8%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FNO}_3$ (375.4 g/mol) ber. C 73.59 %, H 4.83 %, N 3.73 % ;
gef. C 73.55 %, H 5.06 %, N 3.64 %.

4.5.5.12 Versuch zur Synthese von 4-Fluoro-2-{4-hydroxy-3-[(2-methyl-1-benzothiophen-3-yl)carbonyl]phenyl}-6-nitrophenol (70)

400 mg (1.06 mmol) des Ketons **67** werden in 5 ml Eisessig gelöst und auf 10°C abgekühlt. Nun wird 0.1 ml rauchende Salpetersäure in 1 ml Eisessig zugegeben und die Mischung 20 Minuten bei dieser und 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser verdünnt und vier Mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt.

Ausbeute: Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.5.5.13 Versuch zur Synthese von 4-Fluoro-2-{4-hydroxy-3-[(2-methyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]phenyl}-6-nitrophenol (71)

463 mg (1.28 mmol) des Ketons **68** werden in 8 ml Eisessig gelöst und auf 10°C abgekühlt. Nun werden 0.11 ml rauchende Salpetersäure in 1.1 ml Eisessig zugegeben und die Mischung 20 Minuten bei dieser und 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser verdünnt und vier Mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt.

Ausbeute: Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.5.5.14 Versuch zur Synthese von 2-Bromo-4-fluoro-6-{4-hydroxy-3-[(2-methyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]phenyl}phenol (72)

In einem sekurierten Zweihalskolben werden 98 mg (0.55 mmol) *N*-Bromsuccinimid in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf -78°C abgekühlt. Nun werden 6.4 mg (0.0275 mmol) Zirkoniumchlorid und 200 mg (0.55 mmol) des Ketons **68** zugegeben und fünf Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Es wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung hydrolysiert, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird drei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird anschließend entfernt.

Ausbeute: Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.5.5.15 Versuch zur Synthese 3-{1-[5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]-2,2-bis(methylsulfanyl)ethenyl}-2-methyl-1-benzofuran (73)

In einem sekurierten Zweihalskolben werden 126.7 mg (0.7 mmol) (Bis(methylthio)methyl)trimethylsilan in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst, auf -78°C abgekühlt und mit 0.44 ml (0.7 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) versetzt. Die Lösung wird über fünf Stunden hinweg auf 0°C aufgewärmt, zehn Minuten ohne Kühlung gerührt und danach wieder auf -78°C abgekühlt. Per Spritze werden nun 272 mg (0.7 mmol) des Ketons **65**, gelöst in 5 ml abs. Tetrahydrofuran, zugegeben und die Lösung über Nacht rühren und auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Es wird noch drei Tage bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung in Wasser gegossen, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird drei Mal mit Chloroform extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt.

Ausbeute: Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.5.5.16 Synthese von 1-Bromo-2-(3,3-dimethylbut-1-yn-1-yl)benzol (76)

In einem sekurierten Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden 149.5 mg (0.212 mmol) Bis(triphenylphosphin)-dichloro-Palladium(II) und 84.8 mg (0.446 mmol) Kupfer(I)iodid vorgelegt und in 50 ml eines entgasten Benzol/Piperidin 1:1-Gemisches suspendiert. Es werden dann 3 g (10.6 mmol) 1-Bromo-2-iodobenzol und 958 mg (11.66 mmol) *tert*-Butylacetylen zugegeben und die Mischung wird 20 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Danach wird mit Wasser verdünnt und drei Mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden dann nacheinander zwei Mal mit Wasser, zwei Mal mit 5%iger Schwefelsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan, $R_f = 0.39$). Es wird ein farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 2.16 g (9.11 mmol, 86 %). NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[38]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.35 (s, 9 H, *tert*-Butyl); 7.10 (*td*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, ar. H); 7.21 (*td*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, ar. H); 7.41 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, ar. H); 7.55 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 28.3 (-C(CH₃)₃); 30.8 (-C(CH₃)₃); 78.0 (-C≡C-); 103.6 (-C≡C-), 125.7, 126.0, 126.8, 128.5, 132.2, 133.0 (ar. C).

MS (GC/MS): 238, 236 (M^+ , 20%), 223, 221 (35%), 157 (30%), 142 (100%).

4.5.5.17 Synthese von 2-*tert*-Butyl-1-benzothiophen (77)

In einem sekurierten Zweihalskolben werden 2.16 g (9.11 mmol) der Verbindung **76** in 70 ml abs. Diethylether gelöst und auf -78°C abgekühlt. Dann werden 4.05 ml (9.48 mmol) *tert*-BuLi (15 % in Pentan) zugegeben und die Mischung wird eine Stunde bei -78°C und eine Stunde bei 0°C gerührt. Dann werden 439 mg (13.66 mmol) Schwefel zugegeben, das Eisbad entfernt und es wird eineinhalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden noch 18.4 ml Ethanol eingefüllt und

die Mischung weitere drei Stunden gerührt. Die Mischung wird in Eiswasser gegossen und drei Mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden zwei Mal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel entfernt wurde, wird der Rückstand säulenchromatographisch aufgearbeitet (Hexan, $R_f = 0.35$). Man erhält eine gelbe Flüssigkeit.

Ausbeute: 1.47 g (7.72 mmol, 85 %). NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[38]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.45 (s, 9 H, *tert*-Butyl); 7.04 (s, 1 H, ar. H); 7.23 - 7.32 (*m*, 2 H, ar. H); 7.67 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz, ar. H); 7.77 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 32.2 (-C(CH₃)₃); 34.9 (-C(CH₃)₃); 117.7, 122.1, 122.8, 123.4, 124.0, 138.9, 140.0, 158.2 (ar. C).

MS (GC/MS): 190 (M^+ , 35%), 175 (100%).

4.5.5.18 Synthese von 2-Butyl-1-benzothiophen (78)

Gemäß AAV 4 werden 2 g (15 mmol) Benzothiophen mit 9.4 ml (15 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) und 1.71 ml (15 mmol) in 30 ml abs. Tetrahydrofuran umgesetzt. Das Rohprodukt bedarf keiner weiteren Aufreinigung. Es wird eine orangefarbene Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 2.74 g (14.4 mmol, 96 %). NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[63]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.96 (*t*, 3 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, -Me); 1.44 (*sex*, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, -CH₂-); 1.74 (*quint*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, -CH₂-); 2.91 (*t*, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, Ar-CH₂-); 7.0 (s, 1 H, ar. H); 7.23 - 7.32 (*m*, 2 H, ar. H); 7.66 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz, ar. H); 7.76 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 13.8, 22.2, 30.5, 33.2 (-CH₂-); 120.4, 122.1, 122.6, 123.3, 124.0, 139.3, 140.2, 146.8 (ar. C).

MS (GC/MS): 190 (M^+ , 30%), 147 (100%), 134 (5%).

4.5.5.19 Synthese von 1-(2,2-Diethoxyethoxy)-4-methylbenzol (82)

In einem Einhalskolben mit Rückflusskühler mit Trockenrohr werden 6 g (55.48 mmol) *p*-Methylphenol, 10.93 g (55.48 mmol) Bromacetaldehyddiethylacetal und 3.57 g (55.48 mmol) Kaliumhydroxid in 50 ml trockenem Dimethylsulfoxid sechs Stunden zum Rückfluss erhitzt. Dann wird die Mischung auf Eis, welches 1.1 g Natriumhydroxid enthält, gegossen, mit Wasser verdünnt und drei Mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden nacheinander mit verdünnter Natronlauge, Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Rohprodukt kann ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden. Man erhält eine braune Flüssigkeit.

Ausbeute: 10.14 g (45.2 mmol, 81 %), NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[39]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.25 (*t*, 6 H, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 2x -CH₂-CH₃); 2.28 (*s*, 3 H, Ph-CH₃); 3.61 - 3.67 (*m*, 2 H, -CH₂-CH₃); 3.73 - 3.79 (*m*, 2 H, -CH₂-CH₃); 3.98 (*d*, 2 H, ³J_{H,H} = 5.2 Hz, Ph-O-CH₂-); 4.83 (*t*, 1 H, ³J_{H,H} = 5.2 Hz, Ph-O-CH₂-CH); 6.83 (*d*, 2 H, ³J_{H,H} = 8.6 Hz, ar. H); 7.07 (*d*, 2 H, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, ar. H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 15.3 (-CH₂-CH₃); 20.4 (Ph-CH₃); 62.5 (-CH₂-CH₃); 68.6 (Ph-O-CH₂-); 100.5 (Ph-O-CH₂-CH); 114.5, 129.8, 130.2, 156.49 (ar. C).

MS (GC/MS): 224 (M⁺, 12%), 179 (2%), 150 (2%), 133 (26%), 121 (6%), 107 (8%), 103 (100%), 91 (16%).

4.5.5.20 Synthese von 1-(2,2-Diethoxyethoxy)-4-methoxybenzol (83)

In einem Einhalskolben mit Rückflusskühler mit Trockenrohr werden 6.83 g (55.0 mmol) *p*-Methoxyphenol, 10.84 g (55.0 mmol) Bromacetaldehyddiethylacetal und 3.54 g (55.0 mmol) Kaliumhydroxid in 50 ml trockenem Dimethylsulfoxid sechs Stunden zum Rückfluss erhitzt. Dann wird die Mischung auf Eis, welches 1.1 g Natriumhydroxid enthält, gegossen, mit Wasser verdünnt und drei Mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden nacheinander mit verdünnter Natronlauge, Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über

Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Rohprodukt kann ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden. Man erhält eine braune Flüssigkeit.

Ausbeute: 10.19 g (42.38 mmol, 77 %), NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[39]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.25 (*t*, 6 H, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 2x -CH₂-CH₃); 3.60 - 3.66 (*m*, 2 H, -CH₂-CH₃); 3.73 - 3.79 (*m*, 2 H, -CH₂-CH₃); 3.76 (*s*, 3 H, -OMe) 3.96 (*d*, 2 H, ³J_{H,H} = 5.2 Hz, Ph-O-CH₂-); 4.81 (*t*, 1 H, ³J_{H,H} = 5.2 Hz, Ph-O-CH₂-CH); 6.81 - 6.87 (*m*, 4 H, ar. H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 15.3 (-CH₂-CH₃); 55.7 (-OMe); 62.5 (-CH₂-CH₃); 69.3 (Ph-O-CH₂-); 100.5 (Ph-O-CH₂-CH); 114.6, 1115.7, 152.8, 154.0 (ar. C).

MS (GC/MS): 240 (M⁺, 26%), 194 (2%), 166 (4%), 149 (14%), 137 (4%), 123 (32%), 103 (100%), 95 (6%), 92 (4%).

4.5.5.21 Synthese von 5-Methyl-1-benzofuran (84)

In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler mit Trockenrohr, KPG-Rührer und Glasstopfen werden 5 g (22.3 mmol) von Verbindung **82** und 5 g Polyphosphorsäure in 117 ml Benzol zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Danach wird die Mischung über Silicagel filtriert und das Lösungsmittel wird entfernt. Es ist keine weitere Aufreinigung notwendig. Es wird eine gelbe Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 1.82 g (13.8 mmol, 62 %). NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[39]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 2.45 (*s*, 3 H, -Me); 6.70 (*dd*, 1 H, ⁴J_{H,H} = 0.9 Hz, ³J_{H,H} = 2.2 Hz, ar. H); 7.10 (*dd*, 1 H, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ar. H); 7.37 - 7.40 (*m*, 2 H, ar. H); 7.58 (*d*, 1 H, ³J_{H,H} = 2.2 Hz, ar. H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 21.3 (-Me); 106.3, 110.8, 120.9, 125.5, 127.5, 132.1, 145.0, 153.4 (ar. C).

MS (GC/MS): 132 (M⁺, 82%), 131 (100%), 104 (20%), 103 (18%).

4.5.5.22 Synthese von 5-Methoxy-1-benzofuran (85)

In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler mit Trockenrohr, KPG-Rührer und Glasstopfen werden 5 g (22.3 mmol) von Verbindung **83** und 5 g Polyphosphorsäure in 117 ml Benzol zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Danach wird die Mischung über Silicagel filtriert und das Lösungsmittel wird entfernt. Es ist keine weitere Aufreinigung notwendig. Es wird eine braune Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 1.82 g (13.8 mmol, 62 %). NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[39]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 3.85 (s, 3 H, -OMe); 6.70 (dd, 1 H, ⁴J_{H,H} = 0.9 Hz, ³J_{H,H} = 2.2 Hz, ar. H); 6.90 (dd, 1 H, ⁴J_{H,H} = 2.6 Hz, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ar. H); 7.06 (d, 1 H, ⁴J_{H,H} = 2.6 Hz, ar. H); 7.40 (d, 1 H, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ar. H); 7.59 (d, 1 H, ³J_{H,H} = 2.2 Hz, ar. H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 55.9 (-OMe); 103.6, 106.7, 111.8, 113.1, 114.6, 115.9, 145.7, 155.9 (ar. C).

MS (GC/MS): 148 (M⁺, 100%), 133 (64%), 105 (30%).

4.5.5.23 Synthese von 2,5-Dimethyl-1-benzofuran (86)

Gemäß AAV 4 werden 2.92 g (22.06 mmol) 5-Methyl-1-benzofuran (**84**) in 25 ml abs. Tetrahydrofuran mit 13.8 ml (22.06 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) und 1.38 ml (22.06 mmol) Methyljodid umgesetzt. Nach dem Rühren über Nacht wird der Lösung *n*-Pentan zugesetzt und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Danach wird das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl₃, R_f = 0.76). Es wird eine gelbe Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 2.85 g (19.49 mmol, 88 %), NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[64]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 2.42 (s, 3 H, -Me); 2.43 (d, 3 H, ⁴J_{H,H} = 1.0 Hz, -Me); 6.29 (t, 1 H, ⁴J_{H,H} = 1.0 Hz, ar. H); 7.0 (dd, 1 H, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, ³J_{H,H} = 8.3 Hz, ar. H); 7.25 - 7.29 (m, 2 H, ar. H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.1, 21.3 (-Me); 102.3, 110.1, 120.0, 124.2, 129.3, 131.7, 153.2, 155.5 (ar. C).

MS (GC/MS): 146 (M^+ , 86%), 145 (100%), 131 (16%), 115 (14%), 103 (4%), 91 (6%).

4.5.5.24 Synthese von 5-Methoxy-2-methyl-1-benzofuran (87)

Gemäß AAV 4 werden 1.45 g (9.76 mmol) 5-Methoxy-1-benzofuran (**85**) in 10 ml abs. Tetrahydrofuran mit 6.1 ml (9.76 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) und 0.61 ml (9.76 mmol) Methyljodid umgesetzt. Nach dem Rühren über Nacht wird der Lösung *n*-Pentan zugesetzt und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Danach wird das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.66$). Es wird eine gelbe Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 993 mg (6.12 mmol, 63 %), NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[65]

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.43 (*d*, 3 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.0$ Hz, -Me); 3.83 (*s*, 3 H, -OMe); 6.31 (*t*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.0$ Hz, ar. H); 6.80 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H); 6.95 (*d*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz, ar. H); 7.26 - 7.30 (*m*, 1 H, ar. H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.1 (-Me); 55.9 (-OMe); 102.8, 103.1, 110.9, 111.3, 129.8, 149.7, 155.8, 156.3 (ar. C).

MS (GC/MS): 162 (M^+ , 100%), 147 (56%), 131 (8%), 119 (32%).

4.5.5.25 Synthese von 2-[4-(Prop-2-en-1-yloxy)phenyl]acetonitril (90)

1 g (7.51 mmol) 2-(4-Hydroxyphenyl)acetonitril, 1.82 g (15.02 mmol) Allylbromid und 3.11 g (22.53 mmol) Kaliumcarbonat werden 24 Stunden in 75 ml Aceton gerührt. Anschließend wird überschüssiges Kaliumcarbonat abfiltriert und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.65$). Es wird ein gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 1.1 g (6.35 mmol, 85 %). NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[40]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 3.68 (s, 2 H, $-\text{CH}_2\text{-CN}$); 4.54 (dt, 2 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$ Hz, $-\text{O-CH}_2-$); 5.28 - 5.31 (m, 1 H, Allyl-H); 5.39 - 5.44 (m, 1 H, Allyl-H); 6.0 - 6.08 (m, 1 H, $-\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 6.90 - 6.93 (m, 2 H, ar. H); 7.21 - 7.24 (m, 2 H, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 22.8 ($-\text{CH}_2\text{-CN}$); 68.8 ($-\text{O-CH}_2-$); 115.3 (ar. C); 117.9 ($-\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 118.2 ($-\text{CH}_2\text{-CN}$); 121.9, 129.1 (ar. C); 132.9 ($-\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 158.3 (ar. C).

MS (GC/MS): 173 (M^+ , 68%), 158 (8%), 146 (4%), 133 (38%), 105 (12%), 89 (8%), 77 (14%), 41 (100%).

4.5.5.26 Synthese von 2-[4-Hydroxy-3-(prop-2-en-1-yl)phenyl]acetonitril (91)

In einem sekurierten Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden 2.1 g (12.12 mmol) von Verbindung **90** in 100 ml 1,2-Dichlorbenzol gelöst und 48 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.5$). Es wird ein gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 1.83 g (10.56 mmol, 87 %). NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[40]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 3.40 (d, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, Ph-CH_2-); 3.66 (s, 2 H, $-\text{CH}_2\text{-CN}$); 5.14 - 5.19 (m, 3 H, $-\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2 + -\text{OH}$); 5.96 - 6.04 (m, 1 H, $-\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 6.81 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, ar. H); 7.06 - 7.08 (m, 2 H, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 22.8 ($-\text{CH}_2\text{-CN}$); 34.9 (Ph-CH_2-); 116.3 ($-\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 116.9, 118.3 (ar. C); 121.9 ($-\text{CH}_2\text{-CN}$); 126.3, 127.4, 130.0 (ar. C); 137.7 ($-\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 153.9 (ar. C).

MS (GC/MS): 173 (M^+ , 100%), 158 (20%), 146 (20%), 133 (60%), 131 (50%), 115 (20%), 105 (20%), 91 (10%).

4.5.5.27 Synthese von 2-(2-Methyl-1-benzofuran-5-yl)acetonitril (92)

In einem sekurierten Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden 1 g (2.61 mmol) Bis(benzonitril)palladium(II)chlorid in 100 ml entgastem Benzol gelöst. Nun werden

452 mg (2.61 mmol) von Verbindung **91** zugegeben und die Mischung drei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Dann wird über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 3:1, $R_f = 0.41$). Man erhält ein farbloses Öl.

Ausbeute: 86 mg (0.5 mmol, 20 %). NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[40]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.46 (s, 3 H, -Me); 3.81 (s, 2 H, $-\text{CH}_2\text{-CN}$); 6.36 (s, 1 H, ar. H); 7.12 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, ar. H); 7.38 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.44 (s, 1 H, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.1 (-Me); 23.5 ($-\text{CH}_2\text{-CN}$); 102.5, 110.1 (ar. C); 118.4 ($-\text{CH}_2\text{-CN}$); 119.5, 122.8, 123.9, 130.0, 154.2, 156.8 (ar. C).

MS (GC/MS): 171 (M^+ , 100%), 156 (20%), 131 (15%), 115 (25%).

4.5.5.28 Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(2-*tert*-butyl-1-benzothiophen-6-yl)methanon (**93**)

Gemäß AAV 5 wird aus 1.15 g (4.97 mmol) 5-Brom-2-methoxybenzoesäure mit 15 ml Thionylchlorid das Säurechlorid dargestellt. Dieses wird dann mit 756 mg (5.67 mmol) Aluminiumchlorid und 900 mg (4.73 mmol) 2-*tert*-Butyl-1-benzothiophen (**77**) in insgesamt 12 ml Dichlormethan umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.52$). Es wird ein gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 802 mg (2.0 mmol, 42 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.46 (s, 9 H, *tert*-Butyl); 3.71 (s, 3 H, -OMe); 6.90 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H); 7.10 (s, 1 H, ar. H); 7.46 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, ar. H); 7.56 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H); 7.7 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, ar. H); 7.78 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, ar. H); 8.19 (s, 1 H, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 32.1 (-Me); 35.4 (*tert*-Butyl); 55.9 (-OMe); 112.8, 113.3, 117.9, 122.6, 125.1, 125.3, 126.5, 127.0, 131.8, 134.1, 138.5, 138.7, 144.0, 155.2 (ar. C); 187.5 (C=O).

MS (EI): 404, 402 (M^+ , 40%), 389, 387 (100%), 215, 213 (39%), 203 (38%), 174 (42%), 132 (16%).

Elementaranalyse: $C_{20}H_{19}BrO_2S$ (403.3 g/mol) ber. C 59.56 %, H 4.75 %; gef. C 59.41 %, H 5.00 %.

4.5.5.29 Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(2-butyl-1-benzothiophen-3-yl)methanon (94)

Gemäß AAV 5 wird aus 1.5 g (6.49 mmol) 5-Brom-2-methoxybenzoesäure mit 15 ml Thionylchlorid das Säurechlorid dargestellt. Dieses wird dann mit 988 mg (7.41 mmol) Aluminiumchlorid und 1.18 g (6.18 mmol) 2-Butyl-1-benzothiophen (**78**) in insgesamt 15 ml Dichlormethan umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt ($CHCl_3$, $R_f = 0.61$). Es wird ein gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 1.84 g (4.56 mmol, 74 %)

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0.86 (*t*, 3 H, $^3J_{H,H} = 7.3$ Hz, -Me); 1.30 (*sex*, 2 H, $^3J_{H,H} = 7.4$ Hz, - CH_2 -); 1.66 (*quint*, 2 H, $^3J_{H,H} = 7.6$ Hz, - CH_2 -); 2.87 (*t*, 2 H, $^3J_{H,H} = 7.7$ Hz, - CH_2 -); 3.60 (*s*, 3 H, -OMe); 6.84 (*d*, 1 H, $^3J_{H,H} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.22 – 7.30 (*m*, 2 H, ar. H); 7.57 – 7.60 (*m*, 3 H, ar. H); 7.75 – 7.77 (*m*, 1 H, ar. H).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 13.7 (-Me); 22.4, 29.6, 33.9 (- CH_2 -); 56.02 (-OMe); 113.0, 113.7, 121.7, 123.0, 124.2, 124.8, 132.1, 132.3, 132.7, 135.5, 137.3, 138.6, 155.2, 157.1 (ar. C); 190.0 (C=O).

MS (EI): 404, 402 (M^+ , 40%), 373, 371 (35%), 323 (17%), 292 (22%), 280 (34%), 215, 213 (100%), 147 (68%), 133 (37%).

HR-ESI-MS: ber. 379.07987 (MH^+), gef. 379.08016.

4.5.5.30 Synthese von 3-[(5-Bromo-2-methoxyphenyl)carbonyl]-2,5-dimethyl-1-benzofuran (95) und 4-Bromo-2-[(2,5-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]phenol (97)

Gemäß AAV 5 wird aus 4.73 g (20.46 mmol) 5-Brom-2-methoxybenzoesäure mit 38 ml Thionylchlorid das Säurechlorid dargestellt. Dieses wird dann mit 3.12 g (23.39

mmol) Aluminiumchlorid und 2.85 g (19.49 mmol) von Verbindung **86** in insgesamt 40 ml Dichlormethan umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.54$). Es wird ein gelber Feststoff erhalten. Als Nebenprodukt erhält man das entschützte Keton **97** ebenfalls als gelben Feststoff ($R_f = 0.66$).

Ausbeute: 4.35 g (12.11 mmol, 62 %), Smp: 110 - 115°C

Nebenprodukt **97**: 1.4 g (4.05 mmol, 21 %), Smp: 108 - 112°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.39 (s, 3 H, -Me); 2.41 (s, 3 H, -Me); 3.7 (s, 3 H, -OMe); 6.89 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H); 7.08 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.31 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.4 (s, 1 H, ar. H); 7.47 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, ar. H); 7.6 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.8, 21.4 (-Me); 56.0 (-OMe), 110.2, 113.0, 113.3, 117.5, 121.3, 125.6, 126.2, 131.3, 132.6, 133.6, 134.4, 152.0, 155.9, 164.0 (ar. C); 189.5 (C=O).

MS (GC/MS): 360, 358 (M^+ , 40%), 329, 327 (14%), 279 (24%), 264 (18%), 248 (62%), 215, 213 (42%), 173 (100%), 145 (32%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrO}_3$ (359.2 g/mol) ber. C 60.19 %, H 4.21 %; gef. C 59.94 %, H 4.37 %.

Nebenprodukt **97**

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.42 (s, 3 H, -Me); 2.57 (s, 3 H, -Me); 6.99 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H); 7.13 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, ar. H); 7.28 (s, 1 H, ar. H); 7.37 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.60 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, ar. H); 7.81 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz, ar. H), 11.95 (s, 1 H, -OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.7, 21.4 (-Me); 110.3, 110.6, 120.3, 120.5, 126.1, 126.5, 132.2, 133.7, 134.8, 138.3, 139.0, 152.2, 160.8, 161.4 (ar. C); 195.0 (C=O).

MS (GC/MS): 346, 344 (M^+ , 40%), 331, 329 (35%), 248 (10%), 201, 199 (5%), 173 (15%), 146 (100%).

HR-ESI-MS: ber. 345.01208 (MH^+), gef. 345.01995.

4.5.5.31 Synthese von 2-{3-[(5-Bromo-2-methoxyphenyl)carbonyl]-2-methyl-1-benzofuran-5-yl}acetonitril (**96**)

Gemäß AAV 5 wird aus 735 mg (3.18 mmol) 5-Brom-2-methoxybenzoesäure mit 13 ml Thionylchlorid das Säurechlorid dargestellt. Dieses wird dann mit 485 mg (3.64 mmol) Aluminiumchlorid und 519 mg (3.03 mmol) von Verbindung **92** in insgesamt 12 ml Dichlormethan umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.54$). Es wird ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 765 mg (1.99 mmol, 66 %), Smp: 143 - 146°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.46 (s, 3 H, -Me); 3.71 (s, 3 H, -OMe); 3.77 (s, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 6.91 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, ar. H); 7.24 – 7.25 (m, 1 H, ar. H); 7.44 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.49 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.3$ Hz, ar. H); 7.53 (s, 1 H, ar. H); 7.60 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.8 (-Me); 23.6 ($-\text{CH}_2-$); 56.0 (-OMe), 111.4, 113.0, 113.2, 113.3, 117.5, 118.1, 121.0, 124.3 (ar. C); 125.8 (-CN); 127.0, 131.3, 132.1, 134.8, 153.0, 156.9, 164.9 (ar. C); 189.2 (C=O).

MS (GC/MS): 385, 383 (M^+ , 84%), 354, 352 (18%), 304 (40%), 273 (40%), 215, 213 (58%), 198 (100%), 185 (36%), 170 (34%), 115 (30%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$ (384.2 g/mol) ber. C 59.39 %, H 3.67 %, N 3.65 %; gef. C 59.33 %, H 3.82 %, N 3.40 %.

4.5.5.32 Synthese von 4-[(5-Bromo-2-methoxyphenyl)carbonyl]-5-methoxy-2-methyl-1-benzofuran (**98**) und 6-[(5-Bromo-2-ethoxyphenyl)carbonyl]-5-methoxy-2-methyl-1-benzofuran (**99**)

Gemäß AAV 5 wird aus 2.9 g (12.56 mmol) 5-Brom-2-methoxybenzoesäure mit 24 ml Thionylchlorid das Säurechlorid dargestellt. Dieses wird dann mit 1.91 g (14.35 mmol) Aluminiumchlorid und 1.94 g (11.96 mmol) von Verbindung **87** in insgesamt 30 ml Dichlormethan umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.4$ (**98**), $R_f = 0.33$ (**99**)). Es wird in beiden Fällen ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: Keton **98**: 866 mg (2.31 mmol, 19 %), Smp: 137 - 145°C

Keton **99**: 1.21 g (3.22 mmol, 27 %), Smp: 122 - 130°C

Keton 98:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.45 (*d*, 3 H, $^4J_{\text{H,H}} = 0.7$ Hz, -Me); 3.58 (*s*, 3 H, -OMe); 3.64 (*s*, 3 H, -OMe); 6.69 (*s*, 1 H, ar. H); 6.77 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, ar. H); 6.80 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H); 7.44 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H); 7.50 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H); 7.56 (*d*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.3 (-Me); 56.0, 56.9 (-OMe); 103.6, 107.8, 112.6, 113.1, 113.2, 113.3, 114.4, 119.9, 132.1, 134.4, 149.9, 155.5, 157.0, 158.7 (ar. C); 193.0 (C=O).

MS (GC/MS): 376, 374 (M^+ , 28%), 361, 359 (8%), 345, 343 (8%), 264 (8%), 215, 213 (12%), 189 (100%), 175 (50%), 162 (14%), 145 (18%), 131 (12%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$ (375.2 g/mol) ber. C 57.62 %, H 4.03 %; gef. C 57.84 %, H 3.82 %.

Keton 99:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.46 (*d*, 3 H, $^4J_{\text{H,H}} = 0.8$ Hz, -Me); 3.641 (*s*, 3 H, -OMe); 3.644 (*s*, 3 H, -OMe); 6.35 (*s*, 1 H, ar. H); 6.79 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz, ar. H); 6.92 (*s*, 1 H, ar. H); 7.49 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz, ar. H); 7.54 (*d*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, ar. H); 7.66 (*s*, 1 H, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.4 (-Me); 55.2, 55.9 (-OMe); 102.0, 103.1, 112.6, 112.8, 113.0, 124.9, 132.1, 133.2, 133.9, 134.2, 149.0, 155.7, 156.8, 159.6 (ar. C); 193.3 (C=O).

MS (GC/MS): 376, 374 (M^+ , 28%), 359, 357 (18%), 345, 343 (8%), 278 (6%), 215, 213 (10%), 189 (100%), 175 (38%), 145 (18%), 131 (10%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$ (375.2 g/mol) ber. C 57.62 %, H 4.03 %; gef. C 57.69 %, H 3.87 %.

4.5.5.33 Synthese von (2-*tert*-Butyl-1-benzothiophen-6-yl)[5-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]methanon (**100**) und (2-*Tert*-butyl-1-benzothiophen-6-yl)(2-methoxyphenyl)methanon (**104**)

Gemäß AAV 2 werden 500 mg (1.24 mmol) des Ketons **93**, 210.7 mg (1.24 mmol) 2-Methoxy-4-fluorphenylboronsäure, 1.01 g (3.1 mmol) Cäsiumcarbonat und 49.8 mg (0.062 mmol) Pd(dppf) in 53 ml Dimethoxyethan/Wasser 3:1 zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 3:1, $R_f = 0.38$, Nebenprodukt **104** $R_f = 0.51$). Es wird ein gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 315 mg (0.7 mmol, 57 %), Nebenprodukt **104**: 140 mg (0.43 mmol, 35 %), Smp: 123 - 126°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.46 (s, 9 H, *tert*-Butyl); 3.78 (s, 3 H, -OMe); 3.79 (s, 3 H, -OMe); 6.87 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,F}} = 4.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, ar. H); 6.96 (*td*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 8.7$ Hz, ar. H); 7.05 – 7.07 (*m*, 2 H, ar. H); 7.10 (s, 1 H, ar. H); 7.56 (*d*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, ar. H); 7.64 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.70 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, ar. H); 7.88 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, ar. H); 8.28 (s, 1 H, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 32.1 (-Me); 35.3 (*tert*-Butyl) 55.8, 56.2 (-OMe); 111.3, 112.2 (*d*, $^3J_{\text{C,F}} = 8.3$ Hz), 114.2 (*d*, $^2J_{\text{C,F}} = 22.6$ Hz), 117.1 (*d*, $^2J_{\text{C,F}} = 23.6$), 117.9, 122.5, 125.4, 125.5, 128.7, 129.6, 130.6, 132.4, 133.0, 138.4, 143.8, 152.6, 157.1 (*d*, $^1J_{\text{C,F}} = 238.6$ Hz), 156.6, 163.6 (ar. C); 195.6 (C=O).

MS (EI): 448 (M^+ , 82%), 443 (72%), 259 (38%), 245 (100%), 216 (52%), 174 (13%), 57 (13%).

HR-ESI-MS: ber. 449.15812 (MH^+), gef. 449.15820.

Keton **104**:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.46 (s, 9 H, *tert*-Butyl); 3.74 (s, 3 H, -OMe); 7.01 7.06 (t, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, ar. H); 7.10 (s, 1 H, ar. H); 7.40 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, ar. H); 7.46 - 7.50 (*m*, 1 H, ar. H); 7.69 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, ar. H); 7.81 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, ar. H); 8.20 (s, 1 H, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]:

MS (GC/MS): 324 (M^+ , 50%), 309 (100%), 279 (5%), 267 (5%), 217 (15%), 174 (15%), 135 (35%), 77 (15%).

HR-ESI-MS: ber. 325.12568 (MH^+), gef. 325.12588.

4.5.5.34 Synthese von (2-Butyl-1-benzothiophen-3-yl)[5-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]methanon (101)

Gemäß AAV 2 werden 920 mg (2.28 mmol) des Ketons **94**, 387.5 mg (2.28 mmol) 2-Methoxy-4-fluorphenylboronsäure, 1.85 g (5.7 mmol) Cäsiumcarbonat und 91.6 mg (0.114 mmol) Pd(dppf) in 98 ml Dimethoxyethan/Wasser 3:1 zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 3:1, $R_f = 0.42$). Es wird ein gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 366 mg (0.82 mmol, 36 %)

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0.84 (*t*, 3 H, $^3J_{H,H} = 7.3$ Hz, -Me); 1.25 – 1.34 (*m*, 2 H, -CH₂-); 1.66 (*quint*, 2 H, $^3J_{H,H} = 7.6$ Hz, -CH₂-); 2.90 (*t*, 2 H, $^3J_{H,H} = 7.8$ Hz, -CH₂-); 3.66 (*s*, 3 H, -OMe); 3.71 (*s*, 3 H, -OMe); 6.83 – 6.86 (*m*, 1 H, ar. H); 6.93 – 7.03 (*m*, 3 H, ar. H); 7.27 – 7.29 (*m*, 2 H, ar. H); 7.64 – 7.67 (*m*, 3 H, ar. H); 7.75 – 7.77 (*m*, 1 H, ar. H).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 13.7 (-Me); 22.4, 29.6, 33.9 (-CH₂-); 55.9, 56.0 (-OMe); 11.6, 12.2 (*d*, $^3J_{C,F} = 8.7$ Hz), 114.2 (*d*, $^2J_{C,F} = 22.6$ Hz), 117.0 (*d*, $^2J_{C,F} = 23.6$ Hz), 121.6, 123.4, 124.0, 124.7, 129.7, 129.9, 131.7, 133.0, 134.0, 137.3, 138.9, 152.0, 154.3, 156.1, 157.5, 158.0 (ar. C); 191.6 (C=O).

MS (EI): 448 (M^+ , 34%), 417 (16%), 405 (36%), 281 (25%), 259 (53%), 161 (50%), 135 (100%).

Elementaranalyse: $C_{27}H_{25}FO_3S$ (448.6 g/mol) ber. C 72.30 %, H 5.62 %; gef. C 72.23 %, H 5.62 %.

4.5.5.35 Synthese von 3-[[5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]-carbonyl]-2,5-dimethyl-1-benzofuran (102)

Gemäß AAV 2 werden 2.0 g (5.57 mmol) des Ketons **95**, 946.2 mg (5.57 mmol) 2-Methoxy-4-fluorphenylboronsäure, 4.53 g (13.93 mmol) Cäsiumcarbonat und 223.8

mg (0.278 mmol) Pd(dppf) in 240 ml Dimethoxyethan/Wasser 3:1 zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 3:1, $R_f = 0.42$). Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.08 g (2.68 mmol, 48 %), Smp: 159 - 161°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.38 (s, 3 H, -Me); 2.43 (s, 3 H, -Me); 3.72 (s, 3 H, -OMe); 3.79 (s, 3 H, -OMe); 6.85 – 6.88 (*m*, 1 H, ar. H); 6.96 (*td*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 3.0$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 8.6$ Hz, ar H); 7.02 – 7.08 (*m*, 3 H, ar. H); 7.30 (*d*, 1 H, ar. H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, ar. H); 7.45 (s, 1 H, ar. H); 7.55 (*d*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.0$ Hz, ar.); 7.63 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.7, 21.4 (-Me); 55.9, 56.1 (-OMe); 110.0, 111.3, 112.4 (*d*, $^3J_{\text{C,F}} = 8.4$ Hz), 114.2 (*d*, $^2J_{\text{C,F}} = 22.7$ Hz), 117.0 (*d*, $^2J_{\text{C,F}} = 23.5$ Hz), 117.8, 121.7, 125.5, 126.6, 129.9, 130.1, 130.4, 130.7, 132.6, 133.4, 152.0, 152.6, 156.1, 163.9 (ar. C); 191.1 (C=O).

MS (EI): 404 (M^+ , 46%), 389 (12%), 373 (17%), 279 (27%), 259 (17%), 173 (37%), 145 (13%), 135 (100%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{FO}_4$ (404.4 g/mol) ber. C 74.25 %, H 5.23 %; gef. C 74.06 %, H 5.35 %.

4.5.5.36 Synthese von 2-(3-[[5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]-carbonyl]-2-methyl-1-benzofuran-5-yl)acetonitril (103)

AAV 6:

In einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden 100 mg (0.26 mmol) des Ketons **96** und 46.6 mg (0.274 mmol) 2-Methoxy-4-fluorphenylboronsäure in 5 ml 1-Propanol gelöst. Der Kolben wird mit Stickstoff gespült und anschließend werden 0.18 mg (0.78 μmol) Palladiumacetat, 0.615 mg (2.34 μmol) Triphenylphosphin und 33 mg (0.312 mmol) Natriumcarbonat, gelöst in 1 ml Wasser, zugegeben und die Mischung für zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nachdem anschließend noch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde, wird die Mischung mit Wasser verdünnt und drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand

wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.26$). Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 111 mg (0.26 mmol, 100 %), Smp: 164 - 166°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.47 (s, 3 H, -Me); 3.73 (s, 3 H, -OMe); 3.77 (s, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 3.78 (s, 3 H, -OMe); 6.86 – 6.88 (*m*, 1 H, ar. H); 6.97 (*td*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 8.9$ Hz, ar. H); 7.04 – 7.05 (*m*, 1 H, ar. H); 7.07 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz, ar. H); 7.24 – 7.26 (*m*, 1 H, ar. H); 7.44 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, ar. H); 7.57 (*d*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.3$ Hz, ar. H); 7.60 (s, 1 H, ar. H); 7.65 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.7 (-Me); 23.6 ($-\text{CH}_2-$); 55.8, 56.1 (-OMe); 111.3, 112.3 (*d*, $^3J_{\text{C,F}} = 8.3$ Hz), 114.3 (*d*, $^2J_{\text{C,F}} = 22.7$ Hz), 117.1 (*d*, $^2J_{\text{C,F}} = 23.1$ Hz), 118.1 (-CN), 121.4, 124.1, 125.6, 127.4, 129.8, 129.9, 130.2, 130.5, 133.0, 152.6, 153.1, 157.1 (*d*, $^1J_{\text{C,F}} = 246.4$ Hz), 158.1, 164.7 (ar. C); 190.8 (C=O).

MS (EI): 429 (M^+ , 1%), 304 (14%), 277 (100%), 259 (18%), 201 (24%), 173 (32%), 149 (26%), 133 (25%).

HR-ESI-MS: ber. 430.1449 (MH^+), gef. 430.1451.

4.5.5.37 Synthese von 4-[[5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]-carbonyl]-5-methoxy-2-methyl-1-benzofuran (105)

Gemäß AAV 2 werden 500 mg (1.33 mmol) des Ketons **96**, 226 mg (1.33 mmol) 2-Methoxy-4-fluorphenylboronsäure, 1.08 g (3.33 mmol) Cäsiumcarbonat und 53.4 mg (0.0665 mmol) Pd(dppf) in 57 ml Dimethoxyethan/Wasser 3:1 zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 3:1, $R_f = 0.3$). Es wird ein gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 194 mg (0.46 mmol, 35 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.43 (s, 3 H, -Me); 3.62 (s, 3 H, -OMe); 3.72 (s, 6 H, 2x -OMe); 6.59 (s, 1 H, ar. H); 6.80 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H); 6.84 - 6.87 (*m*, 1 H, ar. H); 6.93 - 6.95 (*m*, 1 H, ar. H); 6.97 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, ar. H); 7.02 (*dd*, 1 H,

$^4J_{H,H} = 3.1$ Hz, $^3J_{H,H} = 9.1$ Hz, ar. H); 7.42 (*d*, 1 H, $^3J_{H,H} = 8.8$ Hz, ar. H); 7.60 (*dd*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.1$ Hz, $^3J_{H,H} = 8.5$ Hz, ar. H); 7.66 (*d*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.1$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.3 (-Me); 55.9, 56.2, 57.2 (-OMe); 103.4, 108.2, 111.2, 112.4 (*d*, $^3J_{C,F} = 8.3$ Hz), 113.7, 114.0 (*d*, $^2J_{C,F} = 22.4$ Hz), 117.0 (*d*, $^2J_{C,F} = 23.5$ Hz), 129.5, 130.1, 130.7, 131.0, 131.2, 133.2, 135.7, 149.9, 152.7, 155.1, 156.2, 157.6, 158.2 (ar. C); 194.4 (C=O).

MS (EI): 420 (M^+ , 45%), 403 (8%), 389 (13%), 359 (6%), 307 (8%), 259 (18%), 189 (72%), 175 (58%), 149 (100%), 145 (25%).

HR-ESI-MS: ber. 421.1446 (MH^+), gef. 421.1443.

4.5.5.38 Synthese von 2-[(2-*tert*-Butyl-1-benzothiophen-6-yl)carbonyl]-4-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)phenol (106)

Gemäß AAV 1 werden 315 mg (0.7 mmol) des Ketons **100** in 15 ml abs. Dichlormethan mit 0.25 ml Bortribromid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.58$). Es wird ein gelbes, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 203 mg (0.48 mmol, 69 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.47 (*s*, 9 H, *tert*-Butyl); 6.82 – 6.84 (*m*, 1 H, ar. H); 6.87 – 6.92 (*m*, 2 H, ar. H); 7.12 (*s*, 1 H, ar. H); 7.19 (*d*, 1 arom. H, $^3J_{H,H} = 8.6$ Hz); 7.62 (*dd*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.0$ Hz, $^3J_{H,H} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.66 – 7.68 (*m*, 1 H, ar. H); 7.76 (*d*, 1 H, $^3J_{H,H} = 8.3$ Hz, ar. H); 7.89 (*d*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.1$ Hz); 8.17 (*s*, 1 H, ar. H), 12.04 (*s*, 1 H, -OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.1 (*tert*-Butyl); 32.1 (-Me); 115.1 (*d*, $^2J_{C,F} = 23.1$ Hz), 116.4 (*d*, $^2J_{C,F} = 23.1$ Hz), 116.9 (*d*, $^3J_{C,F} = 8.2$ Hz), 117.8, 119.1, 119.7, 122.7, 124.3, 125.2, 126.8, 128.0, 132.5, 134.0, 138.6, 143.2, 148.5, 157.1 (*d*, $^1J_{C,F} = 238.8$ Hz), 162.7, 163.3, 171.2 (ar. C); 200.8 (C=O).

MS (EI): 420 (M^+ , 31%), 405 (17%), 363 (23%), 310 (33%), 295 (45%), 253 (11%), 230 (23%), 190 (87%), 175 (100%), 121 (53%).

HR-ESI-MS: ber. 421.12682 (MH^+), gef. 421.12685.

4.5.5.39 Synthese von 2-[(2-Butyl-1-benzothiophen-3-yl)carbonyl]-4-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)phenol (107)

Gemäß AAV 1 werden 351 mg (0.78 mmol) des Ketons **101** in 20 ml abs. Dichlormethan mit 0.28 ml Bortribromid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.63$). Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 320 mg (0.76 mmol, 97 %), Smp: 119 - 120°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.84 (*t*, 3 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, -Me); 1.26 (*t*, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$, -CH₂-); 1.30 – 1.37 (*m*, 2 H, -CH₂-); 2.92 (*t*, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, -CH₂-); 6.74 – 6.77 (*m*, 2 H, ar. H); 6.85 (*td*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 3.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.21 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz); 7.30 – 7.34 (*m*, 2 H, ar. H); 7.48 – 7.50 (*m*, 1 H, ar. H); 7.53 (*d*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, ar. H); 7.64 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.80 – 7.82 (*m*, 1 H, ar. H); 12.32 (*s*, 1 H, -OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 13.7 (-Me); 22.3, 29.4, 33.8 -(CH₂-); 115.2 (*d*, $^2J_{\text{C,F}} = 23.2$ Hz), 116.3 (*d*, $^2J_{\text{C,F}} = 23.5$ Hz), 116.8 (*d*, $^3J_{\text{C,F}} = 8.2$ Hz), 119.2, 120.6, 122.2, 122.5, 124.6, 124.9, 127.3, 127.6, 133.5, 137.7, 138.0, 138.4, 139.7, 148.4, 150.7, 156.0, 162.7 (ar. C); 198.9 (C=O).

MS (EI): 420 (M^+ , 30%), 363 (100%), 230 (37%), 190 (54%), 148 (91%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{FO}_3\text{S}$ (420.5 g/mol) ber. C 71.41 %, H 5.03 %; gef. C 71.23 %, H 5.05 %.

4.5.5.40 Synthese von 2-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)phenol (108)

Gemäß AAV 1 werden 500 mg (1.24 mmol) des Ketons **102** in 30 ml abs. Dichlormethan mit 0.45 ml Bortribromid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.64$). Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 465 mg (1.24 mmol, 100 %), Smp: 151 - 152°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.41 (s, 3 H, -Me); 2.59 (s, 3 H, -Me); 6.79 – 6.89 (*m*, 3 H, ar. H); 7.12 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, ar. H); 7.19 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.28 (s, 1 H, ar. H.); 7.35 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.66 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.80 (*d*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, ar. H); 12.11 (s, 1 H, -OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.5, 21.3 (-Me); 110.7, 115.2 (*d*, $^2J_{\text{C,F}} = 23.0$ Hz), 116.2, 116.4 (*d*, $^2J_{\text{C,F}} = 23.5$ Hz), 116.8 (*d*, $^3J_{\text{C,F}} = 8.2$ Hz), 119.0, 120.5, 120.6, 126.0, 126.6, 127.0, 127.8 (*d*, $^3J_{\text{C,F}} = 8.1$ Hz), 133.3, 133.5, 137.1, 152.1, 157.0 (*d*, $^1J_{\text{C,F}} = 238.7$ Hz), 160.7, 162.3, 171.2 (ar. C); 195.9 (C=O).

MS (EI): 376 (M^+ , 31%), 359 (10%), 230 (19%), 173 (9%), 146 (100%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{FO}_4$ (376.4 g/mol) ber. C 73.40 %, H 4.55 %; gef. C 73.53 %, H 4.64 %.

4.5.5.41 Synthese von 2-(3-[[5-(5-Fluoro-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxyphenyl]-carbonyl]-2-methyl-1-benzofuran-5-yl)acetonitril (109)

Gemäß AAV 1 werden 111 mg (0.26 mmol) des Ketons **103** in 5 ml abs. Dichlormethan mit 0.1 ml Bortribromid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.52$). Es wird ein gelbes, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 66 mg (0.16 mmol, 63 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.62 (s, 3 H, -Me); 3.78 (s, 2 H, - CH_2 -); 6.78 – 6.81 (*m*, 1 H, ar. H); 6.84 – 6.89 (*m*, 2 H, ar. H); 7.20 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.24 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, ar. H); 7.48 (*d*, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.66 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.77 (*d*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, ar. H); 12.0 (s, 1 H, -OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.4 (-Me); 23.5 (- CH_2 -); 111.8, 115.2 (*d*, $^2J_{\text{C,F}} = 22.9$ Hz), 116.3, 116.5 (*d*, $^2J_{\text{C,F}} = 23.4$ Hz), 117.2 (*d*, $^3J_{\text{C,F}} = 8.3$ Hz), 118.5 (-CN), 119.1, 120.3, 120.4, 124.6, 125.4, 127.4, 127.6, 128.2, 133.1, 137.5, 148.5, 153.2, 157.0 (*d*, $^1J_{\text{C,F}} = 239.0$ Hz), 161.6, 162.3 (ar. C); 195.5 (C=O).

MS (EI): 401 (M^+ , 49%), 384 (9%), 371 (8%), 291 (15%), 274 (9%), 230 (100%), 191 (24%), 171 (59%), 149 (29%), 115 (11%).

HR-ESI-MS: ber. 402.1136 (MH^+), gef. 402.1130.

4.5.5.42 Synthese von 4-[[5-(5-Fluoro-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxyphenyl]-carbonyl]-2-methyl-1-benzofuran-5-ol (110)

Gemäß AAV 1 werden 194 mg (0.46 mmol) des Ketons **105** in 10 ml abs. Dichlormethan mit 0.17 ml Bortribromid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.53$). Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 152 mg (0.4 mmol, 87 %), Smp: 154 - 156°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.40 (s, 3 H, -Me); 5.98 (s, 1 H, ar. H); 6.80 - 6.84 (m, 2 H, ar. H); 6.87 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz, ar. H); 6.91 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, ar. H); 7.21 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.51 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H); 7.61 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, ar. H); 7.65 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 9.71 (s, 1 H, -OH); 10.78 (s, 1 H, -OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 13.9 (-Me); 103.9, 113.62, 115.4 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22.7$ Hz), 116.3 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 24.0$ Hz), 116.9 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 8.4$ Hz), 118.2, 119.3, 120.9, 127.1, 127.6, 129.2, 131.7, 133.5, 136.9, 148.6, 148.7, 157.3, 158.1, 161.1, 171.2 (ar. C); 200.9 (C=O).

MS (EI): 378 (M^+ , 35%), 361 (22%), 231 (95%), 175 (48%), 148 (100%).

HR-ESI-MS: ber. 379.09763 (MH^+), gef. 379.09692.

4.5.5.43 Synthese von 3-[[5-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]carbonyl]-2,5-dimethyl-1-benzofuran (113)

Gemäß AAV 6 werden 500 mg (1.39 mmol) des Ketons **95**, 266 mg (1.46 mmol) 3,5-Dimethoxyphenylboronsäure, 1 mg (4.17 μmol) Palladiumacetat, 3.3 mg (12.51 μmol) Triphenylphosphin und 176.4 mg (1.67 mmol) Natriumcarbonat in 20 ml eines Propanol/Wasser 5:1 Gemisches umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.36$). Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 579 mg (1.39 mmol, 100 %), Smp: 144 - 146°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.38 (s, 3 H, -Me), 2.42 (s, 3 H, -Me); 3.78 (s, 3 H, -OMe); 3.82 (s, 6 H, 2x -OMe); 6.44 (t, 1 H, $^4\text{J}_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, ar. H); 6.69 (d, 2 H, $^4\text{J}_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, ar. H); 7.06 (d, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.07 (dd, 1 H, $^4\text{J}_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, ar. H); 7.31 (d, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, ar. H); 7.45 (s, 1 H, ar. H); 7.60 (d, 1 H, $^4\text{J}_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz, ar. H); 7.70 (d, 1 H, $^4\text{J}_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.8, 21.5 (-Me); 55.4 (-OMe); 55.9 (-OMe); 99.2, 99.3, 104.9, 105.4, 105.6, 110.1, 111.8, 117.8, 121.5, 125.5, 126.5, 127.4, 130.3, 142.0, 152.0, 156.5, 161.1, 163.9 (ar. C); 191.2 (C=O).

MS (EI): 416 (M^+ , 100%), 401 (14%), 385 (50%), 360 (21%), 279 (37%), 257 (36%), 173 (31%), 159 (11%), 145 (11%).

HR-ESI-MS: ber. 417.16965 (MH^+), gef. 417.16959.

4.5.5.44 Synthese von 3-({2-methoxy-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-phenyl}carbonyl)-2,5-dimethyl-1-benzofuran (114)

Gemäß AAV 6 werden 500 mg (1.39 mmol) des Ketons **95**, 301 mg (1.46 mmol) 4-Trifluormethoxyphenylboronsäure, 1 mg (4.17 μmol) Palladiumacetat, 3.3 mg (12.51 μmol) Triphenylphosphin und 176.4 mg (1.67 mmol) Natriumcarbonat in 20 ml eines Propanol/Wasser 5:1 Gemisches umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.58$). Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 478 mg (1.08 mmol, 78 %), Smp: 116 - 117°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.37 (s, 3 H, -Me); 2.43 (s, 3 H, -Me); 3.78 (s, 3 H, -OMe); 7.08 (d, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, ar. H); 7.08 (d, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz, ar. H); 7.25 – 7.27 (m, 2 H, ar. H); 7.31 (d, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.42 (s, 1 H, ar. H); 7.55 – 7.58 (m, 2 H, ar. H); 7.28 (d, 1 H, $^4\text{J}_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz, ar. H); 7.68 (dd, 1 H, $^4\text{J}_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.8, 21.4 (-Me); 55.0 (-OMe); 110.2, 112.0, 117.8, 118.8, 121.4, 121.4, 125.6, 126.4, 127.3, 128.0, 130.2, 131.3, 132.5, 133.5, 138.6, 148.5, 152.0, 156.6, 163.9 (ar. C); 191.0 (C=O).

MS (EI): 440 (M^+ , 100%), 425 (16%), 409 (75%), 370 (16%), 351 (13%), 314 (36%), 297 (41%), 295 (70%), 252 (20%), 225 (15%), 189 (31%), 173 (68%), 159 (36%).

HR-ESI-MS: ber. 441.13082 (MH⁺), gef. 441.13089.

4.5.5.45 Synthese von 5-{3-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-hydroxyphenyl}benzol-1,3-diol (115)

Gemäß AAV 1 werden 300 mg (0.72 mmol) des Ketons **113** in 16 ml abs. Dichlormethan mit 0.5 ml Bortribromid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:2, R_f = 0.56). Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 261 mg (0.7 mmol, 97 %), Smp: 97 - 102°C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 2.41 (s, 3 H, -Me); 2.59 (s, 3 H, -Me); 6.26 (t, 1 H, ⁴J_{H,H} = 2.2 Hz, ar. H); 6.46 (d, 2 H, ⁴J_{H,H} = 2.2 Hz, ar.); 7.14 (dd, 1 H, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, ³J_{H,H} = 8.3 Hz, ar. H); 7.14 (d, 1 H, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, ar. H); 7.33 (s, 1 H, ar. H); 7.38 (d, 1 H, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, ar. H); 7.71 (dd, 1 H, ⁴J_{H,H} = 2.3 Hz, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, ar. H); 7.88 (d, 1 H, ⁴J_{H,H} = 2.3 Hz, ar. H); 12.06 (s, 1 H, -OH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.6, 21.4 (-Me); 101.6, 106.3, 110.7, 116.3, 118.7, 120.3, 120.7, 125.9, 126.8, 131.0, 131.1, 133.4, 135.0, 142.4, 152.2, 157.1, 160.6, 162.2 (ar. C); 196.0 (C=O).

MS (EI): 374 (M⁺, 93%), 359 (22%), 357 (19%), 228 (74%), 186 (58%), 146 (100%).

HR-ESI-MS: ber. 375.12270 (MH⁺), gef. 375.12261.

4.5.5.46 Synthese von 2-[(2,5-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]phenol (116)

Gemäß AAV 1 werden 150 mg (0.34 mmol) des Ketons **114** in 10 ml abs. Dichlormethan mit 0.12 ml Bortribromid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, R_f = 0.82). Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 130 mg (0.305 mmol, 90 %), Smp: 111 - 112°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.40 (s, 3 H, -Me); 2.60 (s, 3 H, -Me); 7.14 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.17 – 7.21 (m, 3 H, ar. H); 7.32 (s, 1 H, ar. H); 7.39 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.40 – 7.43 (m, 2 H, ar. H); 7.74 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.91 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz, ar. H); 12.08 (s, 1 H, -OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.5, 21.3 (-Me); 110.7, 116.3, 119.0, 120.4, 120.6, 121.4, 126.0, 126.7, 127.7 (ar. C), 130.5 (- CF_3), 131.2, 133.3, 135.0, 138.5, 147.6, 152.2, 155.1, 160.8, 162.2 (ar. C); 207.4 (C=O).

MS (EI): 426 (M^+ , 34%), 409 (12%), 300 (18%), 281 (28%), 189 (6%), 146 (100%), 115 (8%).

HR-ESI-MS: ber. 427.11517 (MH^+), gef. 427.11557.

4.5.6 Monoaryl-Hetaryl-Ketone

4.5.6.1 Synthese von 3-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-methoxybenzonitril (117)

In einem sekurierten Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden 637 mg (1.77 mmol) des Ketons **95**, 162 mg (0.44 mmol) zuvor getrocknetes Kaliumhexacyanoferrat(II), 188 mg (1.77 mmol) Natriumcarbonat und 13 mg (0.0177 mmol) Pd(dppf) in 20 ml *N*-Methylpyrrolidinon gelöst und die Mischung wird 20 Stunden bei 120°C gerührt. Danach wird die Mischung mit ges. Natriumchloridlösung, Wasser und Dichlormethan verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.33$). Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 300 mg (0.98 mmol, 56 %), Smp: 151 - 158°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.37 (s, 3 H, -Me); 2.43 (s, 3 H, -Me); 3.8 (s, 3 H, -OMe); 7.08 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz, ar. H); 7.08 – 7.10 (m, 1 H, ar. H); 7.26 (s, 1 H, ar. H); 7.32 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.66 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, ar. H); 7.80 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz, ar. H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.9, 21.5 (-Me); 56.2 (-OMe), 105.5, 110.4, 112.1 (ar. C); 117.3 (-CN); 118.3, 121.0, 125.9, 125.9, 132.0, 132.5, 133.8, 136.0, 152.0, 159.9, 164.3 (ar. C); 188.6 (C=O).

MS (GC/MS): 305 (M^+ , 100%), 274 (60%), 173 (50%), 160 (75%), 145 (40%), 117 (35%), 102 (20%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (305.3 g/mol) ber. C 74.74 %, H 4.95 %, N 4.59 %; gef. C 74.55 %, H 5.23 %, N 4.41 %.

4.5.6.2 Synthese von 3-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-hydroxybenzonitril (118)

Gemäß AAV 1 werden 738 mg (2.42 mmol) des Nitrils **117** in 50 ml abs. Dichlormethan mit 0.88 ml Bortribromid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.63$). Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 468 mg (1.61 mmol, 66 %), Smp: 150 - 160°C

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.41 (s, 3 H, -Me); 2.60 (s, 3 H, -Me); 7.14 – 7.19 (m, 1 H, ar. H); 7.39 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.76 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz, ar. H); 8.05 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, ar. H); 12.53 (s, 1 H, -OH).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.6, 21.4 (-Me); 102.5, 110.9, 115.6 (ar. C); 118.1 (-CN); 120.0, 120.1, 126.1, 126.4, 134.0, 137.5, 138.8, 152.2, 165.7, 166.9 (ar. C); 194.9 (C=O).

MS (GC/MS): 291 (M^+ , 74%), 276 (46%), 274 (44%), 173 (10%), 146 (100%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (291.3 g/mol) ber. C 74.22 %, H 4.50 %, N 4.81 %; gef. C 74.17 %, H 4.68 %, N 4.30 %.

4.5.6.3 Synthese von 5-Cyano-2-methoxybenzoesäure (120)

In einem sekurierten Zweihalskolben werden 3 g (14.15 mmol) 3-Bromo-4-methoxybenzonitril in 50 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C abgekühlt. Dann werden 9.73 ml (15.56 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) zugegeben und die Lösung eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird der Kolben mit

zerstoßenem Trockeneis aufgefüllt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Es wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird drei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden nun wiederum zwei Mal mit verdünnter Natronlauge extrahiert, und die wässrigen Extrakte erneut mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Diese werden wieder drei Mal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Eine weitere Aufreinigung ist nicht notwendig. Es wird ein oranger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.05 g (11.57 mmol, 82 %), Smp: 142 - 143°C. NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[66]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 4.13 (s, 3 H, -OMe); 7.16 (d, 1 H, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, ar. H); 7.85 (dd, 1 H, ⁴J_{H,H} = 2.2 Hz, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, ar. H); 8.43 (d, 1 H, ⁴J_{H,H} = 2.2 Hz, ar. H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 57.2 (-OMe); 101.2, 112.8 (ar. C); 117.5 (-CN); 119.1, 137.9, 138.4, 165.3 (ar. C); 195.8 (C=O).

MS (EI): 177 (M⁺, 52%), 160 (20%), 148 (73%), 130 (100%), 117 (30%), 104 (29%), 102 (22%).

4.5.6.4 Alternative Synthese von 3-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-methoxybenzonnitril (117)

Gemäß AAV 5 wird aus 723 mg (4.08 mmol) der Carbonsäure **120** mit 15 ml Thionylchlorid das Säurechlorid dargestellt. Dieses wird dann mit 622 mg (4.67 mmol) Aluminiumchlorid und 568 mg (3.89 mmol) der Verbindung **86** in insgesamt 20 ml Dichlormethan umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl₃, R_f = 0.33). Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 738 mg (2.42 mmol, 62 %), Smp: 151 - 158°C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 2.37 (s, 3 H, -Me); 2.43 (s, 3 H, -Me); 3.8 (s, 3 H, -OMe); 7.08 (d, 1 H, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, ar. H); 7.08 – 7.10 (m, 1 H, ar. H); 7.26 (s, 1 H,

ar. H); 7.32 (*d*, 1 H, $^3J_{H,H} = 8.4$, Hz, ar. H); 7.66 (*d*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.1$ Hz, ar. H); 7.80 (*dd*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.1$ Hz, $^3J_{H,H} = 8.7$ Hz, ar. H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.9, 21.5 (-Me); 56.2 (-OMe), 105.5, 110.4, 112.1 (ar. C); 117.3 (-CN); 118.3, 121.0, 125.9, 125.9, 132.0, 132.5, 133.8, 136.0, 152.0, 159.9, 164.3 (ar. C); 188.6 (C=O).

MS (GC/MS): 305 (M^+ , 100%), 274 (60%), 173 (50%), 160 (75%), 145 (40%), 117 (35%), 102 (20%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (305.3 g/mol) ber. C 74.74 %, H 4.95 %, N 4.59 %; gef. C 74.55 %, H 5.23 %, N 4.41 %.

4.5.6.5 Synthese von 3-[(5-Iodo-2-methoxyphenyl)carbonyl]-2,5-dimethyl-1-benzofuran (122)

In einem sekurierten Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden 1 g (2.78 mmol) des Ketons **95**, 26.5 mg (0.139 mmol) Kupfer(I)iodid und 828 mg (5.56 mmol) Natriumiodid in 15 ml abs. Dioxan gelöst. Nun werden 0.03 ml (0.278 mmol) *N,N'*-Dimethylethylendiamin zugegeben und die Mischung für 20 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Dann wird mit 25%iger wässriger Ammoniaklösung hydrolysiert und der Ansatz in Wasser gegossen. Es wird drei Mal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.66$). Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.07 g (2.64 mmol, 95 %), Smp: 112 - 116°C

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.39 (s, 3 H, -Me); 2.40 (s, 3 H, -Me); 3.70 (s, 3 H, -OMe); 6.78 (*d*, 1 H, $^3J_{H,H} = 8.7$ Hz, ar. H); 7.08 (*dd*, 1 H, $^4J_{H,H} = 1.4$ Hz, $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.30 (*d*, 1 H, $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.40 (s, 1 H, ar. H); 7.63 (*d*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.3$ Hz, ar. H); 7.75 (*dd*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.3$ Hz, $^3J_{H,H} = 8.7$ Hz, ar. H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.8, 21.4 (-Me); 55.9 (-OMe), 82.6, 110.1, 113.8, 117.5, 121.3, 125.6, 126.2, 133.1, 133.6, 137.0, 140.4, 151.9, 156.6, 164.0 (ar. C); 189.4 (C=O).

MS (GC/MS): 406 (M^+ , 100%), 375 (20%), 279 (22%), 261 (50%), 248 (46%), 173 (66%), 159 (22%).

Elementaranalyse: C₁₈H₁₅I₃O₃ (406.2 g/mol) ber. C 53.22 %, H 3.72 %; gef. C 53.06 %, H 3.66 %.

4.5.6.6 Synthese von 2-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-iodophenol (123)

Gemäß AAV 1 werden 942 mg (2.32 mmol) des Ketons **122** in 50 ml abs. Dichlormethan mit 0.84 ml Bortribromid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, R_f = 0.75). Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 728 mg (1.86 mmol, 80 %), Smp: 125 - 127°C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 2.43 (s, 3 H, -Me); 2.57 (s, 3 H, -Me); 6.88 (d, 1 H, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, ar. H); 7.13 (dd, 1 H, ⁴J_{H,H} = 1.3 Hz, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, ar. H); 7.28 (s, 1 H, ar. H); 7.37 (d, 1 H, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, ar. H); 7.76 (dd, 1 H, ⁴J_{H,H} = 2.2 Hz, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, ar. H); 7.99 (d, 1 H, ⁴J_{H,H} = 2.2 Hz, ar. H); 11.97 (s, 1 H, -OH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.7, 21.4 (-Me); 79.4, 110.1, 110.6, 116.0, 120.6, 120.7, 122.4, 126.1, 126.5, 133.7, 141.0, 144.6, 152.2, 161.0, 162.1 (ar. C); 194.8 (C=O).

MS (GC/MS): 392 (M⁺, 45%), 377 (15%), 247 (10%), 219 (5%), 195 (10%), 173 (10%), 146 (100%).

Elementaranalyse: C₁₇H₁₃I₃O₃ (392.2 g/mol) ber. C 52.06 %, H 3.34 %; gef. C 52.31 %, H 3.15 %.

4.5.6.7 Synthese von 3-[(2-Methoxy-5-methylphenyl)carbonyl]-2,5-dimethyl-1-benzofuran (126)

Gemäß AAV 5 wird aus 477 mg (2.87 mmol) 5-Methyl-2-methoxybenzoesäure mit 10 ml Thionylchlorid das Säurechlorid dargestellt. Dieses wird dann mit 438 mg (3.28 mmol) Aluminiumchlorid und 400 mg (2.74 mmol) der Verbindung **86** in insgesamt 10 ml Dichlormethan umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl₃, R_f = 0.48). Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 603 mg (2.05 mmol, 75 %), Smp: 111 - 112°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.33 (s, 3 H, -Me); 2.37 (s, 3 H, -Me); 2.38 (s, 3 H, -Me); 3.68 (s, 3 H, -OMe); 6.88 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.06 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, ar. H); 7.17 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, ar. H); 7.26 – 7.28 (m, 1 H, ar. H); 7.29 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, ar. H); 7.43 (s, 1 H, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.6, 20.4, 21.4 (-Me); 55.8 (-OMe); 110.0, 111.4, 117.9, 121.5, 125.4, 126.6, 129.1, 130.2, 130.7, 132.2, 133.3, 151.9, 154.8, 163.5 (ar. C); 191.6 (C=O).

MS (GC/MS): 294 (M^+ , 88%), 279 (74%), 263 (58%), 248 (22%), 173 (38%), 160 (18%), 149 (100%), 145 (20%), 135 (22%), 91 (40%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (294.4 g/mol) ber. C 77.53 %, H 6.16 %; gef. C 77.40 %, H 6.25 %.

4.5.6.8 Synthese von 2-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-methylphenol (127)

Gemäß AAV 1 werden 230 mg (0.78 mmol) des Ketons **126** in 17 ml abs. Dichlormethan mit 0.28 ml Bortribromid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 3:1, $R_f = 0.6$). Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 184 mg (0.66 mmol, 84 %), Smp: 99 - 101°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.23 (s, 3 H, -Me); 2.40 (s, 3 H, -Me); 2.55 (s, 3 H, -Me); 6.99 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, ar. H); 7.11 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.28 (s, 1 H, ar. H); 7.33 – 7.35 (m, 1 H, ar. H); 7.36 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.47 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, ar. H); 11.87 (s, 1 H, -OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.5, 20.3, 21.4 (-Me); 110.4, 116.5, 118.0, 120.1, 120.6, 125.7, 127.0, 128.0, 132.5, 133.3, 137.5, 152.1, 159.9, 160.5 (ar. C); 196.1 (C=O).

MS (GC/MS): 280 (M^+ , 52%), 265 (30%), 263 (32%), 248 (4%), 173 (6%), 146 (100%), 135 (18%).

Elementaranalyse: $C_{18}H_{16}BrO_3$ (280.3 g/mol) ber. C 77.12 %, H 5.75 %; gef. C 76.94 %, H 5.84 %.

4.5.6.9 Synthese von 2-Bromo-4-(trifluoromethyl)phenol (**129**)

In einem sekurierten Zweihalskolben werden 3.53 g (21.8 mmol) 4-Trifluoromethylphenol in 21 ml abs. Dichlormethan gelöst. In einem zweiten sekurierten Zweihalskolben werden 1.12 ml (21.8 mmol) Brom in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst und diese Lösung per Spritze langsam zur ersten Lösung getropft. Es wird drei Tage bei Raumtemperatur gerührt und die Mischung anschließend mit Natriumthiosulfatlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Es ist keine weitere Aufreinigung nötig. Es wird eine klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 4.9 g (20.33 mmol, 93 %). NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[67]

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 5.85 (s, 1 H, -OH); 7.10 (d, 1 H, $^3J_{H,H} = 8.5$ Hz, ar. H); 7.49 (dd, 1 H, $^4J_{H,H} = 1.7$ Hz, $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.75 (d, 1 H, $^4J_{H,H} = 1.5$ Hz, ar. H).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 110.2, 116.3 (ar. C); 123.3 (q, $^1J_{C,F} = 271.8$ Hz, -CF₃), 124.1, 126.6, 129.5, 155.0 (ar. C).

MS (GC/MS): 242, 240 (M^+ , 100%), 223, 221 (20%), 161 (14%), 192, 190 (10%), 161 (14%), 132 (18%), 113 (14%).

4.5.6.10 Synthese von 2-Bromo-1-methoxy-4-(trifluoromethyl)benzol (**130**)

In einem sekurierten Zweihalskolben werden 4.9 g (20.33 mmol) der Verbindung **129** und 2.85 g (20.62 mmol) Kaliumcarbonat in 40 ml Aceton gelöst. Nun werden 1.78 ml (28.44 mmol) Methyljodid zugegeben und die Mischung 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Danach wird mit Diethylether verdünnt und mit verdünnter Natronlauge und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Das Rohprodukt

wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.72$). Es wird eine gelbe Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 4.41 g (17.29 mmol, 85 %). NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[68]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 3.95 (s, 3 H, -OMe); 6.95 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.55 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.80 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.0$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 56.4 (-OMe); 111.4, 111.8 (ar. C); 123.5 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 271.6$ Hz, $-\text{CF}_3$), 124.1, 126.0, 130.5 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 3.6$ Hz), 158.4 (ar. C).

MS (GC/MS): 256, 254 (M^+ , 100%), 241, 239 (22%), 213, 211 (18%), 160 (10%), 145 (22%), 132 (84%), 125 (10%).

4.5.6.11 Synthese von 2-Methoxy-5-(trifluoromethyl)benzoesäure (131)

1 g (3.92 mmol) der Verbindung **130** werden in einem sekurierten Zweihalskolben in 20 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C abgekühlt. Es werden 2.7 ml (4.31 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) zugegeben und die Lösung eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird der Kolben mit zerstoßenem Trockeneis aufgefüllt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Es wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird zwei Mal mit Diethylether extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt. Es ist keine weitere Aufreinigung nötig. Es wird ein grauer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 840 mg (3.82 mmol, 97 %), Smp: 107°C . NMR-Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[69]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 4.14 (s, 3 H, -OMe); 7.17 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz, ar. H); 7.83 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz, ar. H); 8.46 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 57.1 (-OMe); 112.2 (ar. C); 118.2 ($-\text{CF}_3$), 124.5, 124.8, 131.3 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 3.6$ Hz), 131.8 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 3.3$ Hz), 160.3 (ar. C); 164.5 (C=O).

MS (GC/MS): 220 (M^+ , 33%), 203 (22%), 191 (57%), 173 (100%), 160 (20%), 145 (40%), 127 (22%), 113 (8%).

4.5.6.12 Synthese von 3-**{[2-Methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]carbonyl}**-2,5-dimethyl-1-benzofuran (133)

Gemäß AAV 5 wird aus 790 mg (3.59 mmol) der Carbonsäure **131** mit 15 ml Thionylchlorid das Säurechlorid dargestellt. Dieses wird dann mit 547 mg (4.10 mmol) Aluminiumchlorid und 500 mg (3.42 mmol) der Verbindung **86** in insgesamt 15 ml Dichlormethan umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.75$). Es wird ein gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 140 mg (0.4 mmol, 12 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.37 (s, 3 H, -Me); 2.40 (s, 3 H, -Me); 3.79 (s, 3 H, -OMe); 7.08 (d, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.32 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.34 (s, 1 H, ar. H); 7.64 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, ar. H); 7.76 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.8, 21.4 (-Me); 56.1 (-OMe); 109.1, 110.2, 111.4 (ar. C); 117.5 (-CF₃); 121.3, 125.7, 126.2, 128.6, 129.0, 131.1, 131.2, 133.7, 152.0, 164.1, 168.9 (ar. C); 197.7 (C=O).

MS (GC/MS): 348 (M^+ , 100%), 317 (60%), 305 (6%), 279 (6%), 248 (4%), 203 (84%), 173 (56%), 160 (28%), 145 (38%), 115 (20%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3$ (348.3 g/mol) ber. C 65.52 %, H 4.34 %; gef. C 65.25 %, H 4.17 %.

4.5.6.13 Synthese von 2-**[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]**-4-(trifluoromethyl)phenol (134)

Gemäß AAV 1 werden 140 mg (0.40 mmol) des Ketons **133** in 10 ml abs. Dichlormethan mit 0.14 ml Bortribromid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.69$). Es wird ein orangener Feststoff erhalten.

Ausbeute: 103 mg (0.31 mmol, 77 %), Smp: 87 - 89°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.39 (s, 3 H, -Me); 2.58 (s, 3 H, -Me); 7.14 (d, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.18 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H); 7.25 (s, 1 H, ar. H); 7.38 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.75 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz, ar. H); 8.02 (s, 1 H, ar. H); 12.36 (s, 1 H, -OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.7, 21.3 (-Me); 110.7, 115.9, 119.1 (ar. C); 119.7 (-CF₃); 120.5, 121.0, 121.3, 126.2, 126.3, 130.4 (q, $^4J_{\text{C,F}} = 3.8$ Hz), 132.6 (q, $^4J_{\text{C,F}} = 3.4$ Hz), 133.7, 152.2, 161.4, 164.8 (ar. C); 195.2 (C=O).

MS (GC/MS): 334 (M^+ , 100%), 319 (85%), 317 (80%), 302 (5%), 189 (30%), 173 (20%), 161 (20%), 146 (100%), 115 (25%).

HR-ESI-MS: ber. 335.08896 (MH^+), gef. 335.08895.

4.5.6.14 Versuch zur Synthese von (2-{3-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-methoxyphenyl}ethynyl)trimethylsilan (136)

In einem sekurierten Zweihalskolben werden 200 mg (0.56 mmol) des Ketons **95**, 4.24 mg (0.022 mmol) Kupfer(i)iodid und 7.81 mmol (0.011 mmol) Bis(triphenylphosphin)-dichloro-Palladium(II) vorgelegt und in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Nun werden 0.12 ml (0.83 mmol) Triethylamin und 0.083 ml (0.58 mmol) Trimethylsilylacetylen zugegeben und die Mischung für eineinhalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Es wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel wird entfernt.

Ausbeute: Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.5.6.15 Synthese von (2-{3-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-methoxyphenyl}ethynyl)trimethylsilan (136)

In einem sekurierten Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden 1.04 g (2.55 mmol) des Ketons **122**, 35.8 mg (0.0051 mmol) Bis(triphenylphosphin)-dichloro-Palladium(II) und 19.4 mg (0.102 mmol) Kupfer(I)iodid vorgelegt und in 30 ml eines entgasten Benzol/Piperidin 1:1-Gemisches suspendiert. Es werden dann 0.4 ml (2.81 mmol) Trimethylsilylacetylen zugegeben und die Mischung wird 20 Stunden zum

Rückfluss erhitzt. Danach wird mit Wasser verdünnt und drei Mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden dann nacheinander zwei Mal mit Wasser, zwei Mal mit 5%iger Schwefelsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.66$). Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 945 mg (2.51 mmol, 98 %), Smp: 125 - 126°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.23 (s, 9 H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 2.38 (s, 6 H, 2x -Me); 3.72 (s, 3 H, -OMe); 6.92 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.07 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.30 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.41 (s, 1 H, ar. H); 7.49 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, ar. H); 7.59 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.06 (SiMe_3); 14.7, 21.4 (-Me); 55.8 (-OMe), 93.7 ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{SiMe}_3$); 104.0 ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{SiMe}_3$); 110.1, 111.3, 115.8, 117.7, 121.4, 125.6, 126.4, 131.0, 132.3, 133.5, 135.4, 151.9, 156.7, 163.8 (ar. C); 190.2 (C=O).

MS (GC/MS): 376 (M^+ , 100%), 361 (42%), 345 (32%), 231 (20%), 217 (32%), 181 (38%), 173 (18%), 165 (28%), 159 (16%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$ (376.5 g/mol) ber. C 73.37 %, H 6.42 %; gef. C 73.17 %, H 6.55 %.

4.5.6.16 Synthese von 3-[(5-Ethynyl-2-methoxyphenyl)carbonyl]-2,5-dimethyl-1-benzofuran (137)

In einem sekurierten Zweihalskolben werden 945 mg (2.51 mmol) des Ketons **136** in 20 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und es werden 3.76 ml (3.765 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid (1.0 M in Tetrahydrofuran) zugegeben und für eine Stunde gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.53$). Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 378 mg (1.24 mmol, 49 %), Smp: 116 - 119°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.38 (s, 3 H, -Me); 2.39 (s, 3 H, -Me); 3.74 (s, 3 H, -OMe); 3.03 (s, 1 H, $-\text{C}\equiv\text{C-H}$); 6.95 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.08 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, ar. H); 7.30 (*d*, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.40 (s, 1 H, ar. H); 7.50 (*d*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, ar. H); 7.62 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.7, 21.4 (-Me); 55.9 (-OMe), 82.6 ($-\text{C}\equiv\text{C-H}$); 104.0 ($-\text{C}\equiv\text{C-H}$); 110.1, 111.4, 114.8, 117.7, 121.4, 125.6, 126.4, 131.1, 132.4, 133.5, 135.6, 152.0, 157.0, 163.9 (ar. C); 190.1 (C=O).

MS (GC/MS): 304 (M^+ , 100%), 289 (10%), 273 (50%), 258 (18%), 245 (14%), 173 (32%), 159 (66%), 145 (38%), 116 (26%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (304.4 g/mol) ber. C 78.93 %, H 5.30 %; gef. C 78.26 %, H 5.88 %.

4.5.6.17 Versuch zur Synthese von 2-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-ethynylphenol (138)

Gemäß AAV 3 werden 378 mg (1.24 mmol) des Ketons **137** mit 1.1 g (8.3 mmol) Aluminiumchlorid in 20 ml Dichlormethan umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1).

Ausbeute: Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.5.6.18 2. Versuch zur Synthese von 2-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-ethynylphenol (138)

Gemäß AAV 1 werden 39 mg (0.128 mmol) des Ketons **137** in 10 ml abs. Dichlormethan mit 0.05 ml Bortribromid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 3:1).

Ausbeute: Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.5.6.19 3. Versuch zur Synthese von 2-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-ethynylphenol (138)

In einem sekurierten Zweihalskolben werden 100 mg (0.266 mmol) des Ketons **137** und 56 mg (0.66 mmol) Natriumthioethanolat in 10 ml Dimethylformamid gelöst und drei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Dann wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und drei Mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt.

Ausbeute: Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.5.6.20 Synthese von 2-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-[2-(trimethylsilyl)ethynyl]phenol (139)

In einem sekurierten Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden 200 mg (0.51 mmol) des Ketons **123**, 10.66 mmol (0.015 mmol) Bis(triphenylphosphin)-dichloro-Palladium(II) und 2.9 mg (0.015 mmol) Kupfer(I)iodid in 10 ml Triethylamin gelöst. Nun werden 0.11 ml (0.75 mmol) Trimethylsilylacetylen zugegeben und die Mischung drei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird filtriert und das Lösungsmittel wird entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 3:1, $R_f = 0.65$). Es wird ein gelbes, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 67 mg (0.185 mmol, 36 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.20 (s, 9 H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 2.64 (s, 6 H, -Me); 2.56 (s, 3 H, -Me); 6.96 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.07 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.31 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.32 (s, 1 H, ar. H); 7.61 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.83 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.0$ Hz, ar. H); 12.19 (s, 1 H, -OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.11 (SiMe_3); 14.7, 21.4 (-Me); 93.1 ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{SiMe}_3$); 103.6 ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{SiMe}_3$); 110.5, 113.9, 116.1, 118.6, 120.1, 120.6, 125.9, 126.6, 133.5, 136.4, 139.6, 152.2, 160.5, 162.5 (ar. C); 195.5 (C=O).

MS (GC/MS): 362 (M^+ , 36%), 347 (16%), 216 (18%), 201 (22%), 173 (14%), 146 (100%), 115 (6%).

HR-ESI-MS: ber. 363.14110 (MH^+), gef. 363.14132.

4.5.6.21 4. Versuch zur Synthese von 2-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-ethynylphenol (138)

114 mg (0.314 mmol) des Ketons **139** werden in 10 ml Methanol gelöst und mit 22 mg (0.157 mmol) Kaliumcarbonat, gelöst in 1 ml Wasser, versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit Wasser verdünnt und die Lösung drei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt.

Ausbeute: Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.5.7 Amine und Tetrazol

4.5.7.1 Versuch zur Synthese von 4-(Aminomethyl)-2-[(2,5-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]phenol (140)

62 mg (0.213 mmol) des Ketons **118** werden in 10 ml Ethanol gelöst. Es wird eine Spatelspitze Palladium auf Aktivkohle (10%) und ein paar Tropfen konzentrierte Salzsäure zugegeben und fünf Stunden bei Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und die Lösung drei Mal mit verdünnter Salzsäure extrahiert. Das wässrige Extrakt wird nun mit verdünnter Natronlauge neutral gestellt und drei Mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden. Der Einsatz von Platin auf Aktivkohle (10%) als Katalysator, sowie eine Änderung des Hydrierdrucks auf bis zu 10 bar brachte ebenfalls kein Ergebnis.

4.5.7.2 Versuch zur Synthese von {3-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-methoxyphenyl}methanamin (141)

50 mg (0.164 mmol) des Ketons **117** werden in 10 ml abs. Ethanol mit einer Spatelspitze Raney-Nickel versetzt und sechs Stunden zum Rückfluss erhitzt. Es wird über Kieselgel abfiltriert und der Filter mit Ethylacetat gespült. Dann wird das Lösungsmittel entfernt.

Ausbeute: Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.5.7.3 2. Versuch zur Synthese von {3-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-methoxyphenyl}methanamin (141)

50 mg (0.164 mmol) des Ketons **117** werden in 10 ml abs. Ethanol mit einer Spaltelspitze Raney-Nickel versetzt und fünf Stunden unter Normaldruck hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel wird entfernt.

Ausbeute: Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.5.7.4 Synthese von 3-[(2-Methoxyphenyl)carbonyl]-2,5-dimethyl-1-benzofuran (144)

Gemäß AAV 5 wird aus 1.09 g (7.18 mmol) 2-Methoxybenzoesäure mit 15 ml Thionylchlorid das Säurechlorid dargestellt. Dieses wird dann mit 1.09 g (8.21 mmol) Aluminiumchlorid und 1 g (6.84 mmol) von Verbindung **86** in insgesamt 35 ml Dichlormethan umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl₃, R_f = 0.48, Nebenprodukt **145** R_f = 0.61). Es wird ein gelber Feststoff erhalten, das Nebenprodukt **145** tritt als gelbes Öl auf.

Ausbeute: 1.07 g (3.82 mmol, 56 %), Smp: 126 - 127°C

Nebenprodukt **145**: 208 mg (0.78 mmol, 11 %)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 2.37 (s, 6 H, 2x -Me); 3.73 (s, 3 H, -OMe); 7.0 (d, 1 H, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, ar. H); 7.05 - 7.08 (m, 2 H, ar. H); 7.30 (d, 1 H, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, ar. H); 7.36 (dd, 1 H, ⁴J_{H,H} = 1.4 Hz, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, ar. H); 7.40 (s, 1 H, ar. H); 7.48 (td, 1 H, ⁴J_{H,H} = 1.4 Hz, ³J_{H,H} = 8.6 Hz, ar. H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.6, 21.4 (-Me); 55.7 (-OMe), 110.0, 111.4, 117.9, 120.8, 121.5, 125.4, 126.6, 128.7, 130.9, 131.8, 133.4, 151.9, 156.8, 163.7 (ar. C); 191.5 (C=O).

MS (GC/MS): 280 (M⁺, 100%), 279 (82%), 265 (44%), 249 (40%), 237 (18%), 173 (48%), 159 (12%), 145 (18%), 135 (94%), 115 (28%), 92 (20%), 77 (34%).

HR-ESI-MS: ber. 281.11722 (MH⁺), gef. 281.11756.

Nebenprodukt **145**:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.39 (s, 3 H, -Me); 2.56 (s, 3 H, -Me); 6.88 (t, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, ar. H); 7.08 - 7.12 (m, 2 H, ar. H); 7.26 (s, 1 H, ar. H); 7.36 (d, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.53 (t, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, ar. H); 7.68 (dd, 1 H, $^4\text{J}_{\text{H,H}} = 1.4$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, ar. H); 12.08 (s, 1 H, -OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.5, 21.4 (-Me); 110.5, 116.4, 118.3, 118.8, 120.4, 120.6, 125.8, 126.9, 132.8, 133.3, 136.5, 152.1, 160.0, 162.6 (ar. C); 196.2 (C=O).

MS (GC/MS): 266 (M^+ , 70%), 251 (40%), 249 (45%), 173 (15%), 146 (100%), 145 (40%), 121 (30%), 115 (20%).

HR-ESI-MS: ber. 267.10157 (MH^+), gef. 261.10187.

4.5.7.5 Synthese von 2-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]phenol (**145**)

Gemäß AAV 1 werden 1.01 g (3.62 mmol) des Ketons **144** in 50 ml abs. Dichlormethan mit 1.31 ml Bortribromid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.7$). Es wird ein gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 858 mg (3.22 mmol, 89 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.39 (s, 3 H, -Me); 2.56 (s, 3 H, -Me); 6.88 (t, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, ar. H); 7.08 - 7.12 (m, 2 H, ar. H); 7.26 (s, 1 H, ar. H); 7.36 (d, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.53 (t, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, ar. H); 7.68 (dd, 1 H, $^4\text{J}_{\text{H,H}} = 1.4$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, ar. H); 12.08 (s, 1 H, -OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.5, 21.4 (-Me); 110.5, 116.4, 118.3, 118.8, 120.4, 120.6, 125.8, 126.9, 132.8, 133.3, 136.5, 152.1, 160.0, 162.6 (ar. C); 196.2 (C=O).

MS (GC/MS): 266 (M^+ , 70%), 251 (40%), 249 (45%), 173 (15%), 146 (100%), 145 (40%), 121 (30%), 115 (20%).

HR-ESI-MS: ber. 267.10157 (MH^+), gef. 261.10187.

4.5.7.6 Synthese von 2-Chloro-*N*-({3-[(2-hydroxyphenyl)carbonyl]-2,5-dimethyl-1-benzofuran-7-yl)methyl)acetamid (148)

AAV 7:

In einem Einhalskolben werden 823 mg (3.09 mmol) des Ketons **145** in 20 ml Methansulfonsäure gelöst. Es werden portionsweise 496 mg (4.02 mmol) 2-Chloro-*N*-(hydroxymethyl)acetamid zugegeben und die Mischung drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird der Ansatz in Eiswasser gegossen und der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und getrocknet. Der Feststoff wird anschließend in Dichlormethan gelöst, die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.34$). Es wird ein weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 363 mg (0.976 mmol, 32 %), Smp: 163 - 165°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.35 (s, 3 H, -Me); 2.56 (s, 3 H, -Me); 4.14 (s, 2 H, -CH₂-Cl); 4.57 (d, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 5.6$ Hz, Ph-CH₂-); 6.80 (s, 1 H, -NH-); 6.88 (t, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, ar. H); 7.09 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.29 (s, 1 H, ar. H); 7.38 (s, 1 H, ar. H); 7.53 (dt, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, ar. H); 7.65 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, ar. H); 12.03 (s, 1 H, -OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.5, 19.3 (-Me); 42.3, 42.6 (-CH₂-); 110.6, 116.3, 118.4, 118.8, 120.3, 122.1, 126.5, 131.8, 132.0, 132.7, 136.7, 152.5, 160.4, 162.6 (ar. C); 165.7 (-NH-C=O); 195.9 (C=O).

MS (EI): 371 (M^+ , 12%), 307 (15%), 294 (8%), 278 (7%), 263 (5%), 167 (54%), 149 (100%), 121 (7%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$ (371.8 g/mol) ber. C 64.61 %, H 4.88 %, N 3.77 %; gef. C 64.76 %, H 5.08 %, N 3.51 %.

4.5.7.7 Synthese von {3-[(2-Hydroxyphenyl)carbonyl]-2,5-dimethyl-1-benzofuran-7-yl}methanaminiumchlorid (149)

AAV 8:

In einem Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 300 mg (0.81 mmol) des Ketons **148** in 20 ml eines Gemisches aus 10 ml 6 N Salzsäure und 10 ml Ethanol zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Dann werden 5 ml Flüssigkeit aus der Reaktionsmischung abdestilliert und 5 ml Wasser zum Ansatz gegeben. Dieser Vorgang wird einmal wiederholt und zuletzt werden nochmal 5 ml abdestilliert. Nach dem Abkühlen wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert und das Filtrat wird eingeeengt. Der daraus ausfallende Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Es wird ein grauer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 107 mg (0.32 mmol, 40 %), Smp: ab 206 °C Zersetzung

¹H-NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm]: 2.16 (s, 3 H, -Me); 2.19 (s, 3 H, -Me); 4.09 (q, 2 H, ³J_{H,H} = 13.0 Hz, -CH₂-NH₃⁺); 6.90 (s, 1 H, ar. H); 6.95 (s, 1 H, ar. H); 7.37 (t, 1 H, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, ar. H); 7.46 (d, 1 H, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ar. H); 7.69 (t, 1 H, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, ar. H); 7.91 (d, 1 H, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, ar. H).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm]: 17.4, 19.2 (-Me); 40.7 (-CH₂-); 116.8, 118.5, 118.8, 121.0, 122.1, 125.3, 126.0, 129.5, 133.0, 134.3, 135.1, 152.4, 156.4, 168.3 (ar. C); 179.7 (C=O).

MS (ESI): 296 (MH⁺, 100%), 279 (31%).

HR-ESI-MS: ber. 296.12812 (MH⁺), gef. 296.12817.

4.5.7.8 Synthese von 7-Bromo-3-[(2-methoxyphenyl)carbonyl]-2,5-dimethyl-1-benzofuran (150)

2.17 g (7.74 mmol) des Ketons **144** werden in 70 ml Eisessig gelöst und auf 10°C abgekühlt. Dann werden 0.38 ml (7.36 mmol) Brom zugegeben und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird mit Wasser und Diethylether verdünnt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird ein Mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Natriumthiosulfatlösung, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen,

über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.49$) Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.62 g (4.51 mmol, 61 %), Smp: 125 - 126°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.36 (s, 3 H, -Me); 2.40 (s, 3 H, -Me); 3.72 (s, 3 H, -OMe); 7.0 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.07 (t, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, ar. H); 7.36 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, ar. H); 7.47 - 7.51 (m, 2 H, ar. H); 7.62 (s, 1 H, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.5, 23.1 (-Me); 55.7 (-OMe), 111.4, 114.3, 117.7, 120.2, 120.9, 122.5, 126.1, 128.7, 130.6, 132.1, 133.1, 152.1, 156.8, 163.9 (ar. C); 191.1 (C=O).

MS (GC/MS): 360, 358 (M^+ , 52%), 345, 343 (38%), 329, 327 (18%), 264 (20%), 248 (24%), 135 (100%), 115 (34%), 77 (38%).

HR-ESI-MS: ber. 359.02773 (MH^+), gef. 359.02759.

4.5.7.9 Synthese von 2-[(7-Bromo-2,5-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-phenol (151)

Gemäß AAV 1 werden 536 mg (1.49 mmol) des Ketons **150** in 33 ml abs. Dichlormethan mit 0.54 ml Bortribromid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.67$). Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 514 mg (1.49 mmol, 100 %), Smp: 134 - 138°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.42 (s, 3 H, -Me); 2.54 (s, 3 H, -Me); 6.88 (t, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, ar. H); 7.09 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.33 (s, 1 H, ar. H); 7.53 (t, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, ar. H); 7.62 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz, ar. H); 7.69 (s, 1 H, ar. H); 11.98 (s, 1 H, -OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.5, 23.1 (-Me); 114.7, 116.2, 118.4, 118.9, 120.2, 120.6, 121.6, 126.4, 132.6, 133.1, 136.7, 152.3, 160.4, 162.6 (ar. C); 195.6 (C=O).

MS (GC/MS): 346, 344 (M^+ , 80%), 329 (90%), 264 (15%), 250, 248 (20%), 226, 224 (100%), 145 (25%), 132 (60%), 121 (75%), 115 (55%).

HR-ESI-MS: ber. 345.01208 (MH^+), gef. 345.01216.

4.5.7.10 Synthese von *N*-({3-[(7-Bromo-2,5-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-hydroxyphenyl)methyl)-2-chloroacetamid (152)

Gemäß AAV 7 werden 524 mg (1.52 mmol) des Ketons **151** in 20 ml Methansulfonsäure mit 244 mg (1.98 mmol) 2-Chloro-*N*-(hydroxymethyl)acetamid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.48$) Es wird ein weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 245 mg (0.54 mmol, 36 %), Smp: 169 - 172°C

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 2.43 (s, 3 H, -Me); 2.54 (s, 3 H, -Me); 3.97 (s, 2 H, $-CH_2-Cl$); 4.36 (d, 2 H, $^3J_{H,H} = 6.0$ Hz, Ph- CH_2-); 6.78 (s, 1 H, -NH-); 7.08 (d, 1 H, $^3J_{H,H} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.30 (s, 1 H, ar. H); 7.47 (dd, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.0$ Hz, $^3J_{H,H} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.54 (d, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.0$ Hz, ar. H); 7.70 (s, 1 H, ar. H); 11.93 (s, 1 H, -OH).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 14.5, 23.1 (-Me); 42.4, 42.8 ($-CH_2-$); 114.9, 116.0, 119.1, 120.0, 120.7, 121.4, 126.3, 127.9, 131.6, 133.3, 136.3, 152.3, 160.7, 162.2 (ar. C); 165.8 (-NH-C=O); 195.3 (C=O).

MS (EI): 451, 449 (M^+ , 100%), 434, 432 (25%), 374, 372 (36%), 356 (35%), 343, 341 (30%), 277 (28%), 226, 224 (99%), 190 (44%), 148 (80%), 133 (76%).

HR-ESI-MS: ber. 450.01022 (MH^+), gef. 450.00991.

4.5.7.11 Synthese von 2-Chloro-*N*-({3-[(2,5-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-hydroxyphenyl)methyl)acetamid (147)

245 mg (0.54 mmol) des Ketons **152** werden in 20 ml Ethanol gelöst, mit ein paar Tropfen verdünnter Kalilauge und einer Spatelspitze Palladium auf Aktivkohle (10 %) versetzt und eineinhalb Stunden bei Normaldruck hydriert. Dann wird mit Wasser verdünnt und drei Mal mit Chloroform extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Das

Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Ethylacetat, $R_f = 0.56$). Es wird ein farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 149 mg (0.4 mmol, 74 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.30 (s, 3 H, -Me); 2.43 (s, 3 H, -Me); 4.09 (s, 2 H, $-\text{CH}_2\text{-Cl}$); 4.58 (d, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, $\text{Ph-CH}_2\text{-}$); 6.68 (s, 1 H, -NH-); 6.89 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, ar. H); 6.96 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, ar. H); 7.10 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.0$ Hz, ar. H); 7.47 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.66 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, ar. H); 8.11 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.0$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 20.2, 20.5 (-Me); 42.6, 43.1 ($-\text{CH}_2\text{-}$); 118.3, 118.6, 120.7, 121.2, 122.7, 124.8, 129.8, 130.7, 132.0, 133.7, 135.0, 153.0, 155.2, 166.2 (ar. C); 166.3 (-NH-C=O); 178.0 (C=O).

MS (EI): 371 (M^+ , 100%), 356 (28%), 294 (35%), 277 (43%), 263 (30%), 250 (14%), 226 (30%), 190 (27%), 146 (96%), 133 (34%).

HR-ESI-MS: ber. 372.09971 (MH^+), gef. 372.10026.

4.5.7.12 Synthese von {3-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-hydroxyphenyl}methanaminiumchlorid (153)

Gemäß AAV 8 werden 149.3 mg (0.4 mmol) des Ketons **147** in 20 ml des Salzsäure/Ethanol-Gemisches hydrolysiert. Der aus dem Filtrat ausfallende Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Es wird ein violetter Feststoff erhalten.

Ausbeute: 111.5 mg (0.34 mmol, 84 %), Smp: ab 90°C Zersetzung

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O) δ [ppm]: 2.21 (s, 3 H, -Me); 2.24 (s, 3 H, -Me); 4.25 (s, 2 H, $-\text{CH}_2\text{-}$); 6.87 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, ar. H); 6.94 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.0$ Hz, ar. H); 7.13 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, ar. H); 7.64 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz, ar. H); 7.79 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz, ar. H); 8.07 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, D_2O) δ [ppm]: 19.2, 19.8 (-Me); 42.8 ($-\text{CH}_2\text{-}$); 116.3, 119.8, 120.3, 122.6, 126.1, 128.8, 130.5, 131.0, 131.1, 132.5, 135.4, 151.6, 156.7, 168.7 (ar. C); 179.6 (C=O).

MS (ESI): 296 (M^+ , 78%), 279 (100%), 262 (6%), 151 (67%).

HR-ESI-MS: ber. 296.12812 (MH⁺), gef. 296.12846.

4.5.7.13 Synthese von *N*-({3-[(7-Bromo-2,5-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-methoxyphenyl)methyl)-2-chloroacetamid (**154**)

Gemäß AAV 7 werden 500 mg (1.39 mmol) des Ketons **150** in 20 ml Methansulfonsäure mit 223.2 mg (1.81 mmol) 2-Chloro-*N*-(hydroxymethyl)acetamid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:2, R_f = 0.54) Es wird ein weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 300 mg (0.646 mmol, 46 %), Smp: 181 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 2.37 (s, 3 H, -Me); 2.41 (s, 3 H, -Me); 3.72 (s, 3 H, -OMe); 4.08 (s, 2 H, -CH₂-Cl); 4.48 (d, 2 H, ³J_{H,H} = 5.9 Hz, Ph-CH₂-); 6.87 (s, 1 H, -NH-); 6.98 (d, 1 H, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ar. H); 7.29 (d, 1 H, ⁴J_{H,H} = 2.2 Hz, ar. H); 7.44 (dd, 1 H, ⁴J_{H,H} = 2.3 Hz, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ar. H); 7.46 (s, 1 H, ar. H); 7.63 (s, 1 H, ar. H).
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.6, 23.1 (-Me); 42.6, 42.9 (-CH₂-); 55.9 (-OMe); 111.8, 114.4, 117.6, 120.3, 122.4, 125.9, 128.2, 130.0, 130.8, 131.7, 133.2, 152.1, 155.0, 156.4 (ar. C); 176.4 (-NH-C=O); 190.6 (C=O).

MS (EI): 465, 463 (M⁺, 14%), 429, 427 (27%), 388, 386 (18%), 371, 369 (100%), 359, 357 (51%), 341, 339 (12%), 260 (15%), 240 (26%), 224 (35%), 204 (16%), 162 (83%), 115 (29%).

HR-ESI-MS: ber. 464.02587 (MH⁺), gef. 464.02558.

4.5.7.14 Synthese von 2-Chloro-*N*-({3-[(2,5-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-methoxyphenyl)methyl)acetamid (**155**)

184 mg (0.396 mmol) des Ketons **154** werden in 20 ml Ethanol gelöst, mit ein paar Tropfen verdünnter Kalilauge und einer Spatelspitze Palladium auf Aktivkohle (10 %) versetzt und eineinhalb Stunden bei Normaldruck hydriert. Dann wird mit Wasser verdünnt und drei Mal mit Chloroform extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Es wird ein weißer Feststoff erhalten. Eine weitere Aufreinigung ist nicht nötig.

Ausbeute: 148 mg (0.32 mmol, 80 %), Smp: 170 - 174°C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 2.37 (s, 3 H, -Me); 2.39 (s, 3 H, -Me); 3.72 (s, 3 H, -OMe); 4.08 (s, 2 H, -CH₂-Cl); 4.47 (d, 2 H, ³J_{H,H} = 5.9 Hz, Ph-CH₂-); 6.87 (s, 1 H, -NH-); 7.0 (d, 1 H, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ar. H); 7.07 (dd, 1 H, ⁴J_{H,H} = 1.3 Hz, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, ar. H); 7.29 - 7.31 (m, 2 H, ar. H); 7.36 (s, 1 H, ar. H); 7.43 (dd, 1 H, ⁴J_{H,H} = 2.3 Hz, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ar. H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.7, 21.4 (-Me); 42.6, 43.0 (-CH₂-); 55.9 (-OMe); 110.1, 111.8, 117.7, 121.3, 125.5, 126.4, 128.2, 129.9, 131.2, 131.4, 133.5, 151.9, 156.5, 163.9 (ar. C); 165.8 (-NH-C=O); 191.0 (C=O).

MS (EI): 385 (M⁺, 10%), 349 (30%), 308 (18%), 291 (100%), 279 (63%), 261 (24%), 240 (12%), 224 (18%), 173 (26%), 162 (42%).

HR-ESI-MS: ber. 386.11536 (MH⁺), gef. 386.11525.

4.5.7.15 Synthese von {3-[(7-Bromo-2,5-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-methoxyphenyl}methanaminiumchlorid (156)

Gemäß AAV 8 werden 259.3 mg (0.56 mmol) des Ketons **154** in 20 ml des Salzsäure/Ethanol-Gemisches hydrolysiert. Der während des Abkühlens ausfallende Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Es wird ein weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 201.1 mg (0.47 mmol, 85 %), Smp: >375°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2.21 (s, 3 H, -Me); 2.35 (s, 3 H, -Me); 3.67 (s, 3 H, -OMe); 4.0 (s, 2 H, -CH₂-); 7.20 (d, 1 H, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, ar. H); 7.41 (d, 1 H, ⁴J_{H,H} = 2.1 Hz, ar. H); 7.57 (s, 1 H, ar. H); 7.61 (dd, 1 H, ⁴J_{H,H} = 2.1 Hz, ³J_{H,H} = 8.6 Hz, ar. H); 7.89 (s, 1 H, ar. H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 14.6, 23.7 (-Me); 41.8 (-CH₂-); 56.5 (-OMe); 107.9, 112.7, 115.0, 117.2, 120.4, 122.5, 126.0, 126.4, 129.4, 130.4, 141.3, 148.5, 155.1, 161.8, (ar. C); 194.1 (C=O).

MS (ESI): 390, 388 (M⁺, 100%), 374, 372 (18%), 338 (4%), 297 (27%), 227 (4%), 123 (11%).

HR-ESI-MS: ber. 388.05428 (MH⁺), gef. 388.05434.

4.5.7.16 Synthese von {3-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-methoxyphenyl}methanaminiumchlorid (157)

Gemäß AAV 8 werden 276.6 mg (0.72 mmol) des Ketons **155** in 20 ml des Salzsäure/Ethanol-Gemisches hydrolysiert. Der während des Abkühlens ausfallende Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Es wird ein weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 185.3 mg (0.54 mmol, 75 %), Smp: > 375°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2.26 (s, 3 H, -Me); 2.36 (s, 3 H, -Me); 3.70 (s, 3 H, -OMe); 4.03 (d, 2 H, ³J_{H,H} = 4.3 Hz, -CH₂-); 7.15 (dd, 1 H, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ar. H); 7.24 (d, 1 H, ³J_{H,H} = 8.6 Hz, ar. H); 7.45 - 7.49 (m, 3 H, ar. H); 7.66 (dd, 1 H, ⁴J_{H,H} = 2.3 Hz, ³J_{H,H} = 8.6 Hz, ar. H); 8.29 (s, 3 H, -NH₃⁺).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 14.2, 21.0 (-Me); 41.3 (-CH₂-); 55.9 (-OMe); 110.4, 110.7, 112.0, 117.0, 120.8, 121.6, 125.8, 126.4, 128.8, 130.2, 133.4, 151.2, 156.2, 163.7 (ar. C); 190.2 (C=O).

MS (ESI): 310 (M⁺, 100%), 227 (4%), 168 (4%), 133 (3%).

HR-ESI-MS: ber. 310.14377 (MH⁺), gef. 310.14385.

4.5.7.17 Versuch zur Synthese von 5-{3-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-methoxyphenyl}-1H-1,2,3,4-tetrazol (158)

In einem sekurierten Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden 100 mg (0.33 mmol) des Nitrils **117** und 32.5 mg (0.5 mmol) Natriumazid in 5 ml Dimethylformamid gelöst und mit 5 mg (1.27 mmol) Iod versetzt. Die Mischung wird zehn Stunden bei 120°C gerührt, danach mit Ethylacetat verdünnt und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zwei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden zwei Mal mit Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1).

Ausbeute: Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.5.7.18 Versuch zur Synthese von 5-[(3-[[5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]carbonyl]-2-methyl-1-benzofuran-5-yl)methyl]-1H-1,2,3,4-tetrazol (159)

In einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler mit Trockenrohr werden 100 mg (0.23 mmol) des Ketons **103**, 18 mg (0.28 mmol) Natriumazid und 27 mg (0.23 mmol) Pyridinhydrochlorid in 5 ml Dimethylformamid gelöst und 24 Stunden bei 120°C gerührt. Es wird mit verdünnter Salzsäure hydrolysiert und drei Mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt.

Ausbeute: Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.5.7.19 Synthese von 2-[(2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-4-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)phenol (160)

181 mg (6.2 mmol) des Nitrils **118**, 81 mg (1.24 mmol) Natriumazid und 70 mg (0.31 mmol) Zinkbromid werden in 24 ml eines 2-Propanol/Wasser 1:2-Gemisches 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Dann wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und Ethylacetat zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zwei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird in wenig Hexan:Ethylacetat 1:1 aufgenommen und der ausfallende Niederschlag wird abgesaugt, mit Hexan gewaschen und getrocknet. Es wird ein weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 23.5 mg (0.07 mmol, 11 %), Smp: ab 224°C Zersetzung

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOH- d_4) δ [ppm]: 2.29 (s, 3 H, -Me); 2.33 (s, 3 H, -Me); 6.83 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, ar. H); 6.95 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, ar. H); 7.07 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, ar. H); 7.80 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H); 8.44 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ar. H); 8.80 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, ar. H).

^{13}C -NMR (125 MHz, MeOH- d_4) δ [ppm]: 19.6, 20.6 (-Me); 104.2, 116.8, 120.5, 120.7, 121.8, 123.4, 125.9, 130.0, 131.4, 133.2, 133.3, 154.1, 160.6, 163.6 (ar. C); 167.5 (ar. C Tetrazol); 193.1 (C=O).

MS (ESI): 334 (M^+ , 100%), 307 (9%), 257 (11%), 227 (15%), 168 (14%), 142 (5%), 113 (9%).

HR-ESI-MS: ber. 335.11387 (MH^+), gef. 335.1190.

4.5.8 Thioketone

4.5.8.1 Versuch zur Synthese von [5-(5-Fluoro-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxyphenyl](2-methyl-1-benzothiophen-3-yl)methanthion (161)

In einem sekurierten Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden 157 mg (0.41 mmol) des Ketons **67** und 83 mg (0.205 mmol) Lawessons Reagenz vorgelegt und in 10 ml abs. Toluol gelöst. Die Lösung wird drei Stunden zum Rückfluss erhitzt und anschließend wird das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1).

Ausbeute: Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.5.8.2 Versuch zur Synthese von (2,5-Dimethyl-1-benzofuran-3-yl)[5-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxyphenyl]methanthion (162)

In einem sekurierten Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden 200 mg (0.53 mmol) des Ketons **108** und 324 mg (0.8 mmol) Lawessons Reagenz vorgelegt und in 10 ml abs. Toluol sechs Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgearbeitet (CHCl_3).

Ausbeute: Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.5.8.3 Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(2-methyl-1-benzothiophen-3-yl)methanethion (163)

AAV 9:

660 mg (1.83 mmol) des Ketons **61** werden zusammen mit 369 mg (0.913 mmol) Lawessons Reagenz in einem sekurierten Zueihalskolben mit Ruckflusskuehler in 20 ml abs. Toluol geloeset und sechs Stunden zum Ruckfluss erhitzt. Anschließend wird das Loesungsmittel entfernt und der Ruckstand wird saeulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.69$). Es wird ein gruenes Oel erhalten.

Ausbeute: 460 mg (1.22 mmol, 67 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.45 (s, 3 H, -Me); 3.39 (s, 3 H, -OMe); 6.69 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz, ar. H); 7.22 – 7.28 (m, 2 H, ar. H); 7.53 – 7.55 (m, 2 H, ar. H); 7.71 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz, ar. H); 7.81 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.3$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 16.3 (-Me); 56.3 (-OMe), 113.4, 113.8, 121.5, 123.0, 124.3, 124.8, 128.4, 133.0, 133.5, 134.0, 135.0, 142.8, 152.4, 154.7 (ar. C); 183.6 (C=S).

MS (EI): 378, 376 (M^+ , 38%), 314, 312 (26%), 264 (100%), 190 (18%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrOS}$ (377.3 g/mol) ber. C 54.12 %, H 3.47 %; gef. C 53.88 %, H 3.62 %.

4.5.8.4 Versuch zur Synthese von [5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl](2-methyl-1-benzothiophen-3-yl)methanthion (164)

Gemaess AAV 2 werden 400 mg (1.06 mmol) des Ketons **163**, 180.2 mg (1.06 mmol) 2-Methoxy-4-fluorphenylboronsaeure, 862 mg (2.65 mmol) Caesiumcarbonat und 42.6 mg (0.053 mmol) $\text{Pd}(\text{dppf})$ in 46 ml Dimethoxyethan/Wasser 3:1 zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird saeulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1).

Ausbeute: Das gewuenschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.5.8.5 Synthese von [5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl](2-methyl-1-benzothiophen-3-yl)methanthion (164)

Gemäß AAV 9 werden 277 mg (0.68 mmol) des Ketons **64** mit 138 mg (0.34 mmol) Lawessons Reagenz in 10 ml abs. Toluol umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgearbeitet (CHCl_3 , $R_f = 0.66$). Es wird ein grünes Öl erhalten.

Ausbeute: 210 mg (0.5 mmol, 73 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.47 (s, 3 H, -Me); 3.47 (s, 3 H, -OMe); 3.77 (s, 3 H, -OMe); 6.85 – 6.91 (*m*, 3 H, ar. H); 7.08 – 7.11 (*m*, 1 H, ar. H); 7.22 – 7.28 (*m*, 2 H, ar. H); 7.61 – 7.64 (*m*, 2 H, ar. H); 7.71 – 7.73 (*m*, 1 H, ar. H) 7.88 (*d*, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.3$ Hz, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 16.1 (-Me); 56.1, 56.2 (-OMe); 111.7, 112.4 (*d*, $^3J_{\text{C,F}} = 9.1$ Hz), 114.2 (*d*, $^2J_{\text{C,F}} = 22.4$ Hz), 117.0 (*d*, $^2J_{\text{C,F}} = 23.5$ Hz), 121.4, 123.2, 123.6, 124.2, 124.6, 124.9, 126.5, 131.5, 132.4, 133.7, 136.7, 153.4, 155.2, 157.6 (ar. C); 169.1 (C=S).

MS (EI): 422 (M^+ , 44%), 406 (40%), 391 (53%), 389 (100%), 358 (89%), 281 (20%), 147 (71%).

HR-ESI-MS: ber. 423.08833 (MH^+), gef. 423.08814.

4.5.8.6 Synthese von [5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl](2-methyl-1-benzofuran-3-yl)methanthion (165)

Gemäß AAV 9 werden 1.01 g (2.8 mmol) des Ketons **65** mit 566.3 mg (1.4 mmol) Lawessons Reagenz in 40 ml abs. Toluol umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgearbeitet (CHCl_3 , $R_f = 0.77$). Es wird ein blauer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.01 g (2.48 mmol, 89 %), Smp: 153 - 156°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.37 (s, 3 H, -Me); 3.66 (s, 3 H, -OMe); 3.75 (s, 3 H, -OMe); 6.88 (*dd*, 1 H, $^4J_{\text{H,F}} = 4.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, ar. H); 6.95 – 6.99 (*m*, 2 H, ar.

H); 7.07 (*dd*, 1 H, $^4J_{H,H} = 3.0$ Hz, $^3J_{H,H} = 9.0$ Hz, ar. H); 7.22 – 7.30 (*m*, 2 H, ar. H); 7.43 (*d*, 1 H, $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, ar. H); 7.56 (*d*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.1$ Hz, ar. H); 7.58 (*dd*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.2$ Hz, $^3J_{H,H} = 8.5$ Hz, ar. H), 7.88 – 7.89 (*m*, 1 H, ar. H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 15.8 (-Me); 56.0, 56.2 (-OMe); 110.5, 111.2, 112.4 (*d*, $^3J_{C,F} = 8.4$ Hz), 114.2 (*d*, $^2J_{C,F} = 22.6$ Hz), 117.1 (*d*, $^2J_{C,F} = 23.7$ Hz), 122.1, 124.2, 124.8, 128.3, 130.3, 130.4, 131.9, 139.1, 152.7, 153.5, 153.8, 156.2, 161.8 (ar. C); 215.7 (C=S).

MS (EI): 406 (M^+ , 31%), 373 (56%), 342 (33%), 249 (13%), 213 (19%), 149 (100%), 131 (15%).

HR-EI-MS: ber. 406.10389 (M^+), gef. 406.10370.

4.5.8.7 Synthese von [5-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl](2-methyl-1-benzothiophen-3-yl)methanthion (161)

Gemäß AAV 1 werden 150 mg (0.355 mmol) des Thioketons **164** in 10 ml abs. Dichlormethan mit 0.13 ml Bortribromid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 3:1, $R_f = 0.63$). Es wird ein rotes Öl erhalten.

Ausbeute: 121 mg (0.31 mmol, 86 %)

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.46 (*s*, 3 H, -Me); 6.69 – 6.74 (*m*, 2 H, ar. H); 6.83 (*td*, 1 H, $^4J_{H,H} = 3.0$ Hz, $^3J_{H,H} = 8.3$ Hz, ar. H); 7.28 – 7.37 (*m*, 4 H, ar. H); 7.44 (*d*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.2$ Hz, ar. H); 7.61 (*dd*, 1 H, $^4J_{H,H} = 2.2$ Hz, $^3J_{H,H} = 8.6$ Hz, ar. H); 7.77 (*d*, 1 H, $^3J_{H,H} = 7.2$ Hz, ar. H); 13.44 (*s*, 1 H, -OH).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.2 (-Me); 115.3 (*d*, $^2J_{C,F} = 22.9$ Hz), 116.2 (*d*, $^2J_{C,F} = 23.4$ Hz), 116.9 (*d*, $^3J_{C,F} = 8.4$ Hz), 119.2, 121.0, 122.0, 122.2, 124.5, 124.6, 125.0, 125.1, 128.7, 131.1, 133.7, 137.8, 148.2, 157.9, 162.8 (ar. C); 171.2 (C=S).

MS (EI): 394 (M^+ , 1%), 361 (100%), 345 (3%), 147 (10%).

HR-ESI-MS: ber. 395.05703 (MH^+), gef. 395.057026.

4.5.8.8 Synthese von [5-(5-Fluoro-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxyphenyl](2-methyl-1-benzofuran-3-yl)methanthion (166)

Gemäß AAV 1 werden 500 mg (1.23 mmol) des Thioketons **165** in 26 ml abs. Dichlormethan mit 0.44 ml Bortribromid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.64$). Es wird ein brauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 300 mg (0.79 mmol, 64 %), Smp: 81 - 82°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.47 (s, 3 H, -Me); 6.87 – 6.89 (m, 1 H, ar. H); 6.94 (td, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 3.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, ar. H); 7.03 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, ar. H); 7.08 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 9.7$ Hz, ar. H); 7.26 – 7.29 (m, 1 H, ar. H); 7.31 – 7.35 (m, 1 H, ar. H); 7.57 – 7.61 (m, 2 H, ar. H), 7.63 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, ar. H); 7.67 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, ar. H); 9.54 (s, 1 H, -OH); 10.40 (s, 1 H, -OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.4 (-Me); 111.2, 115.2 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22.9$ Hz), 116.3, 114.4 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 23.7$ Hz), 116.8 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 8.2$ Hz), 119.0, 120.6, 123.8, 124.8, 126.6, 127.2, 127.8 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 7.5$ Hz), 133.2, 137.2, 148.5, 153.7, 157.0 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 239.0$ Hz), 160.4, 162.2, 174.9 (ar. C); 195.9 (C=S).

MS (EI): 378 (M^+ , 2%), 362 (48%), 345 (36%), 230 (68%), 159 (17%), 132 (100%).

HR-EI-MS: ber. 378.07259 (M^+), gef. 378.07430.

4.5.8.9 Synthese von (5-Bromo-2-methoxyphenyl)(2,5-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)methanthion (167)

Gemäß AAV 9 werden 600 mg (1.67 mmol) des Ketons **95** mit 338 mg (0.835 mmol) Lawessons Reagenz in 24 ml abs. Toluol umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgearbeitet (CHCl_3 , $R_f = 0.55$). Es wird ein grüner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 343 mg (0.914 mmol, 55 %), Smp: 109 - 110°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.26 (s, 3 H, -Me); 2.40 (s, 3 H, -Me); 3.63 (s, 3 H, -OMe); 6.80 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz, ar. H); 7.11 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, ar. H); 7.30 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, ar. H); 7.47 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, ar. H); 7.51 (dd, 1 H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz, ar. H); 7.78 (s, 1 H, ar. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 16.0, 21.6 (-Me); 56.1 (-OMe), 110.0, 113.1, 113.3, 122.0, 126.2, 126.6, 128.0, 131.6, 133.3, 134.1, 141.0, 149.5, 152.0, 153.4 (ar. C); 174.1 (C=S).

MS (GC/MS): 376, 374 (M^+ , 50%), 343, 341 (70%), 262 (100%), 219 (25%), 189 (25%), 148 (55%).

Elementaranalyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrO}_2\text{S}$ (375.3 g/mol) ber. C 57.61 %, H 4.03 %; gef. C 57.47 %, H 3.96 %.

4.5.8.10 Versuch zur Synthese von (5-Bromo-2-hydroxyphenyl)(2,5-dimethyl-1-benzofuran-3-yl)methanthion (168)

Gemäß AAV 1 werden 200 mg (0.53 mmol) des Thioketons **168** in 15 ml abs. Dichlormethan mit 0.19 ml Bortribromid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:Ethylacetat 3:1).

Ausbeute: Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

4.6 Angaben zu den Strukturuntersuchungen von Br 120 und 104

Br 120:

Empirical Formula	$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{FO}_4$
Formular weight	376.37
Crystal colour; habit	colourless, plate
Crystal size (mm^3)	0.30 x 0.28 x 0.18
Crystal system	triclinic
Space group	$P-1$
Unit cell dimensions	$a = 8.5156(12)$ Å $b = 11.1887(13)$ Å $c = 11.2418(15)$ Å $\alpha = 102.879^\circ(10)$

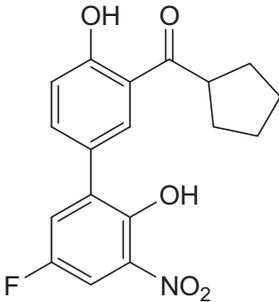
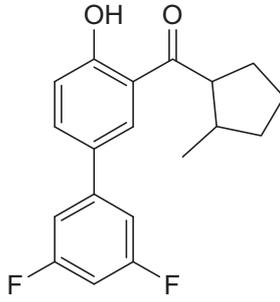
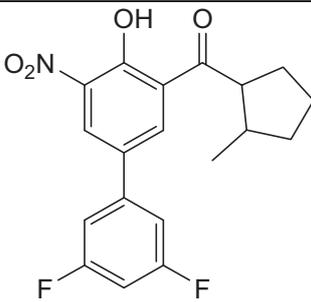
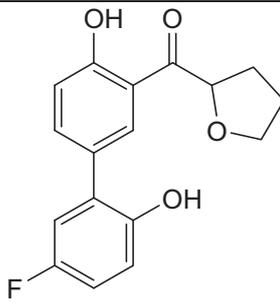
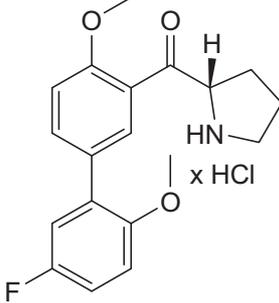
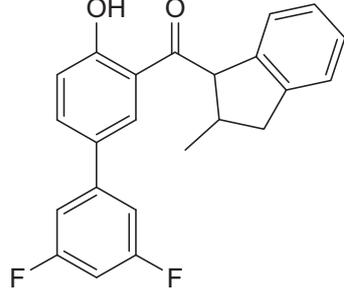
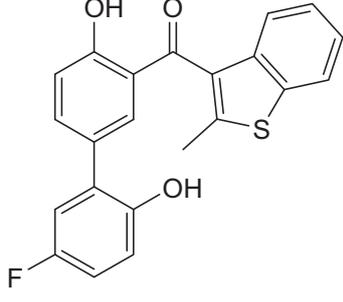
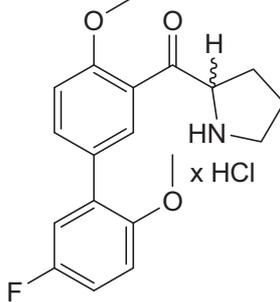
	$\beta = 108.594^\circ(11)$
	$\gamma = 107.431^\circ(10)$
Volume (\AA^3)	906.5(2)
Z	2
Density (calc.; $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	1.379
Temperature (K)	291(2)
Wavelength (\AA)	Mo-K α , $\lambda = 0.71073$
Absorption coefficient (mm^{-1})	0.101
$F(000)$	392
θ Range ($^\circ$)	$2.76 \leq \theta \leq 25.00$
Index ranges	$-10 \leq h \leq 10$; $-13 \leq k \leq 13$; $-12 \leq l \leq 13$
Reflections collected/unique	6276/263; ($R_{\text{int}} = 0.043$)
Observed reflections [$I > 2\sigma(I)$]	2563
Data/parameters	3057/263
Goodness of fit on F^2	1.173
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.057$; $wR_2 = 0.107$
R indices (all data)	$R_1 = 0.072$; $wR_2 = 0.112$
Largest diff. peak/hole ($\text{e}\cdot\text{\AA}^{-3}$)	0.158/-0.106

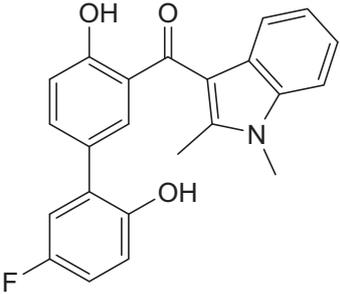
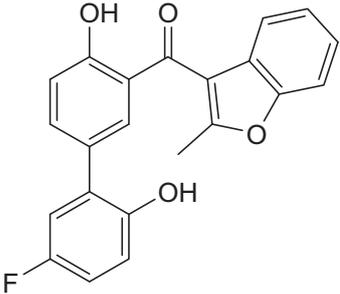
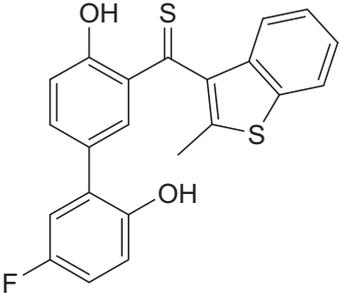
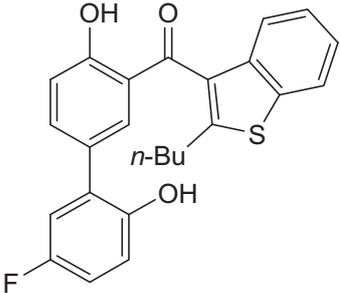
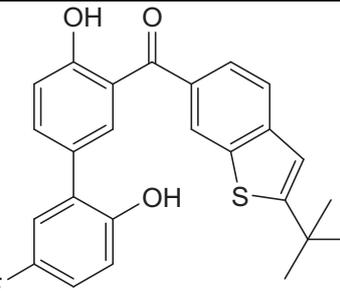
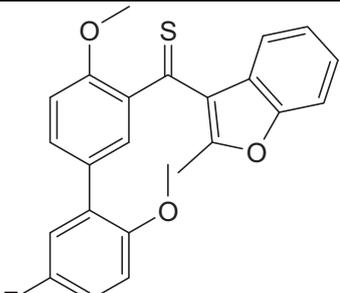
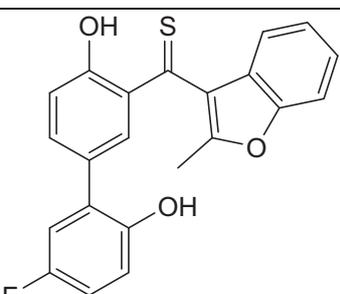
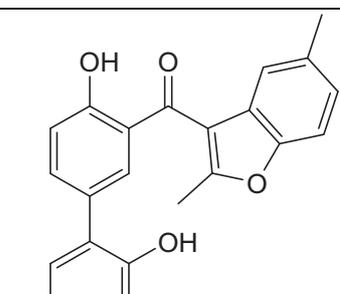
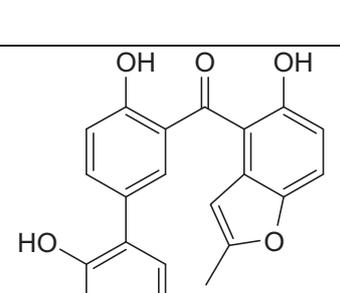
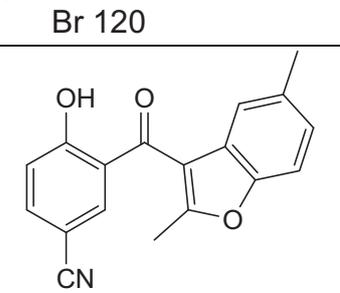
104:

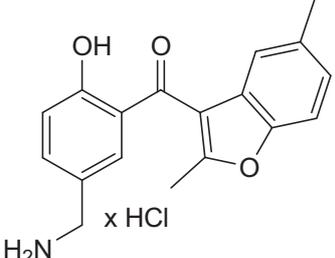
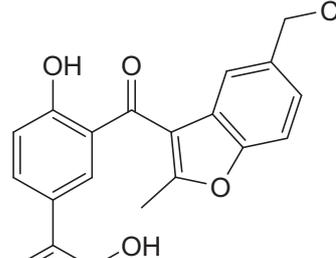
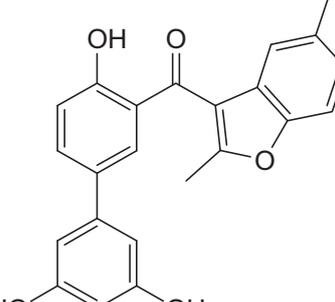
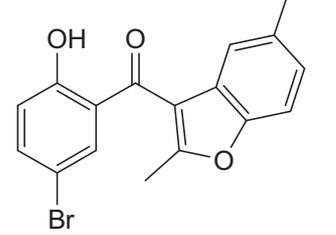
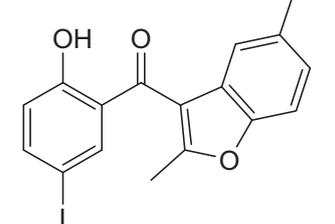
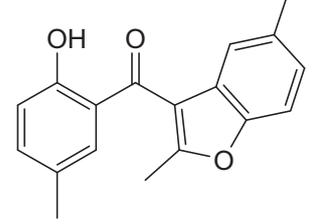
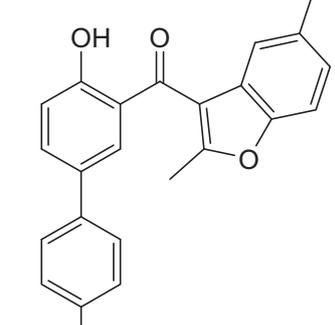
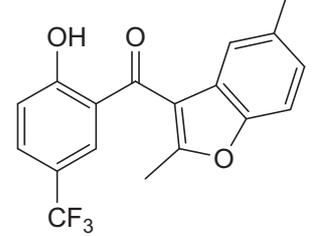
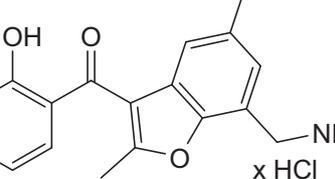
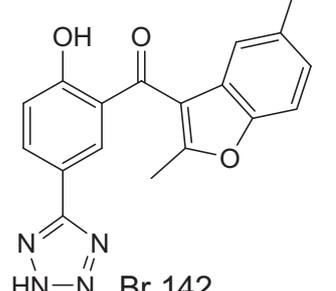
Empirical formula	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}$
Formula weight	324.42
Temperature	291(2) K
Wavelength	0.71073 \AA
Crystal system	orthorhombic
Space group	$P 2_1 2_1 2_1$
Unit cell dimensions	$a = 6.6189(13) \text{\AA}$ $\alpha = 90^\circ$. $b = 12.903(3) \text{\AA}$ $\beta = 90^\circ$.

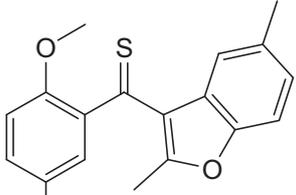
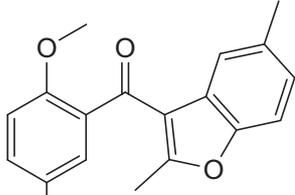
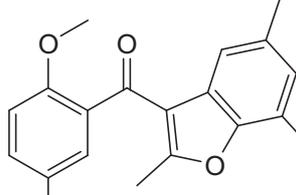
	$c = 20.663(4) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	$1764.7(6) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Density (calculated)	1.221 Mg/m^3	
Absorption coefficient	0.190 mm^{-1}	
F(000)	688	
Crystal size	$0.3 \times 0.3 \times 0.25 \text{ mm}^3$	
Theta range for data collection	$3.16 \text{ to } 30.37^\circ$.	
Index ranges	$-9 \leq h \leq 9, -18 \leq k \leq 18, -29 \leq l \leq 29$	
Reflections collected	38100	
Independent reflections	5305 [R(int) = 0.0415]	
Completeness to theta = 30.37°	99.4 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	5305 / 3 / 222	
Goodness-of-fit on F^2	1.225	
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0400, wR2 = 0.0960	
R indices (all data)	R1 = 0.0658, wR2 = 0.0997	
Absolute structure parameter	-0.03(7)	
Largest diff. peak and hole	0.243 and -0.174 e. \AA^{-3}	

5. Substanzübersicht

Substanz	K _i -Wert	Substanz	K _i -Wert
 <p>Br 105</p>	7.0 ± 1.6 μM	 <p>Br 106</p>	7.5 ± 1.0 μM
 <p>Br 107</p>	27 ± 5 μM	 <p>Br 108</p>	40 ± 9 μM
 <p>Br 109</p>	> 100 μM	 <p>Br 110</p>	n. b.
 <p>Br 111</p>	3.70 ± 0.66 μM	 <p>Br 112</p>	>> 100 μM

 <p>Br 113</p>	<p>2.22 ± 0.51 μM</p>	 <p>Br 114</p>	<p>2.10 ± 0.27 μM</p>
 <p>Br 115</p>	<p>0.60 ± 0.17 μM</p> <p>Cyp 18: $\text{IC}_{50} =$ 3.21 ± 0.38 μM</p>	 <p>Br 116</p>	<p>3.66 ± 0.86 μM</p>
 <p>Br 117</p>	<p>4.27 ± 0.52 μM</p>	 <p>Br 118</p>	<p>$\text{IC}_{50} =$ 2.90 ± 0.31 μM</p>
 <p>Br 119</p>	<p>1.80 ± 0.21 μM</p>	 <p>Br 120</p>	<p>$\text{IC}_{50} =$ 1.67 ± 0.38 μM</p>
 <p>Br 121</p>	<p>$\text{IC}_{50} =$ 2.38 ± 0.19 μM</p>	 <p>Br 122</p>	<p>n. b.</p>

 <p>Br 124</p>	$IC_{50} > 100 \mu M$	 <p>Br 125</p>	$IC_{50} = 4.5 \pm 0.3 \mu M$
 <p>Br 126</p>	$IC_{50} > 10 \mu M$	 <p>Br 127</p>	$2.6 \pm 0.3 \mu M$
 <p>Br 128</p>	$1.0 \pm 0.1 \mu M$	 <p>Br 136</p>	$7.4 \pm 1.1 \mu M$
 <p>Br 137</p>	$7.2 \pm 0.8 \mu M$	 <p>Br 138</p>	$4.1 \pm 0.6 \mu M$
 <p>Br 139</p>	n. b.	 <p>Br 142</p>	$IC_{50} \sim 50 \mu M$

 <p>Br 143</p>	7.4 ± 1.5 μM	 <p>H_2N x HCl Br 144</p>	$> 100 \mu\text{M}$
 <p>H_2N x HCl Br 145</p>	$> 100 \mu\text{M}$		

6. Literaturverzeichnis

- [1] A. L. Lehninger, D. L. Nelson, M. M. Cox, *Prinzipien der Biochemie*, 2. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg-Berlin-Oxford, **1994**.
- [2] G. Löffler, P. E. Petrides, *Biochemie und Pathobiochemie*, 7. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, **2003**.
- [3] G. Fischer, H. Bang, C. Mech, *Biomed. Biochim. Acta* **1984**, 43, 1101.
- [4] J. Fanghänel, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 506
- [5] G. Fischer, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 119
- [6] A. Ryo, Y.-C. Liou, K. P. Lu, G. Wulf, *J. Cell Sci.* **2003**, 116, 773
- [7] G. G. Xu, F. A. Etzkorn, *Drug News Perspect.* **2009**, 22, 399.
- [8] P. T. Flaherty, P. Jain, *Ann. Rep. Med. Chem.* **2011**, 46, 337.
- [9] L. Henning, C. Christner, M. Kipping, B. Schelbert, K.P. Rücknagel, S. Grabley, G. Küllertz, G. Fischer, *Biochemistry* **1998**, 37, 5953.
- [10] T. Uchida, M. Takamiya, M. Takahashi, H. Miyashita, H. Ikeda, T. Terada, Y. Matsuo, M. Shirouzu, S. Yokoyama, F. Fujimori, T. Hunter, *Chem. Biol.* **2003**, 1, 15.
- [11] E. Bayer, M. Thutewohl, C. Christner, T. Tradler, F. Osterkamp, H. Waldmann, P. Bayer, *Chem. Comm.* **2005**, 516.
- [12] D. Wildemann, F. Erdmann, B. Hernandez Alvarez, G. Stoller, X. Z. Zhou, J. Fanghänel, M. Schutkowski, K. P. Lu, G. Fischer, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2147.
- [13] F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **2007**, 90, 217.
- [14] D. A. Robinson, C. M. Richardson, J. D. Moore *et al.*, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 586.
- [15] T. Liu, Y. Liu, H.-Y. Kao, D. Pei, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2494.
- [16] C. M. Richardson, J. D. Moore *et al.*, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6483.
- [17] S. Daum, F. Erdmann, G. Fischer, B. Féaux de Lacroix, A. Hessamian-Alinejad, S. Houben, W. Frank, M. Braun, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7615.
- [18] L. Henning, C. Christner, M. Kipping, B. Schelbert, K. P. Rücknagel, S. Grabley, G. Küllertz, G. Fischer, *Biochemistry* **1998**, 37, 5953; T. Uchida, M. Takamiya, M. Takahashi, H. Miyashita, H. Ikeda, T. Terada, Y. Matsuo, M. Shirouzu, S. Yokoyama, F. Fujimori, T. Hunter, *Chem. Biol.* **2003**, 10, 15; H. C.

- Wang, K. Kim, R. Bakhtiar, J. P. Germanas, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2593; E. Bayer, M. Thutewohl, C. Christner, T. Tradler, F. Osterkamp, H. Waldmann, P. Bayer, *Chem. Commun.* **2005**, 516; d) D. Wildemann, F. Erdmann, B. Hernandez Alvarez, G. Stoller, X. Z. Zhou, J. Fanghänel, M. Schutkowski, K. P. Lu, G. Fischer, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2147; S. Zhao, F. A. Etzkorn, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6615; M. Braun, A. Hessamian-Alinejad, B. Féaux de Lacroix, B. H. Alvarez, G. Fischer, *Molecules* **2008**, *13*, 995; B. Wu, M. F. Rega, J. Wei, H. Yuan, R. Dahl, Z. Zhang, M. Pellecchia, *Chem. Biol. Drug Res.* **2009**, *73*, 369; Y. Tatara, Y-C. Lin, Y. Bamba, T. Mori, T. Uchida, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, *384*, 394; C. Guo, X. Hou, L. Dong, E. Dagostino, S. Greaseley, R. Ferre, J. Marakovits, M. C. Johnson, D. Matthews, B. Mroczkowski et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5613; L. Dong, J. Marakovits, X. Hou, C. Guo, S. Greasley, E. Dagostino, R. Ferre, M. C. Johnson, E. Kraynov, J. Thomson, V. Pathak, B. W. Murray, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2210; T. Liu, Y. Liu, H.-Y. Kao, D. Pei, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2494; A. J. Potter, S. Ray, L. Gueritz, C. L. Nunns, C. J. Bryant, S. F. Scrace, N. Matassova, L. Baker, P. Dokurno, D. A. Robinson, A. E. Surgenor, B. Davis, J. B. Murray, C. M. Richardson, J. D. Moore, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 586; A. Potter, V. Oldfield, C. Nunns, C. Fromont, S. Ray, C. J. Northfield, C. J. Bryant, S. F. Scrace, D. Robinson, N. Matossova, L. Baker, P. Dokurno, A. E. Surgenor, B. Davis, C. M. Richardson, J. B. Murray, J. D. Moore, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6483; K. E. Duncan, B. R. Dempsey, L. E. Killip, J. Adams, M. L. Bailey, G. A. Lajoie, D. W. Litchfield, C. J. Brandl, G. S. Shaw, B. H. Shilton, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3854; C. Liu, J. Jin, L. Chen, J. Zhou, X. Chen, D. Fu, H. Song, B. Xu, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2992.
- [19] R. Siegrist, M. Zürcher, C. Baumgartner, P. Seiler, F. Diederich, S. Daum, G. Fischer, C. Klein, M. Dangl, M. Schwaiger, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 217.
- [20] C. Liu, J. Jin, L. Chen, J. Zhou, X. Chen, D. Fu, H. Song, B. Xu, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2992.
- [21] S. Daum, M. Schumann, S. Mathea, T. Aumüller, M. A. Balsley, S. L. Constant, B. Féaux de Lacroix, F. Kruska, M. Braun, C. Schiene-Fischer, *Biochemistry* **2009**, *48*, 6268.

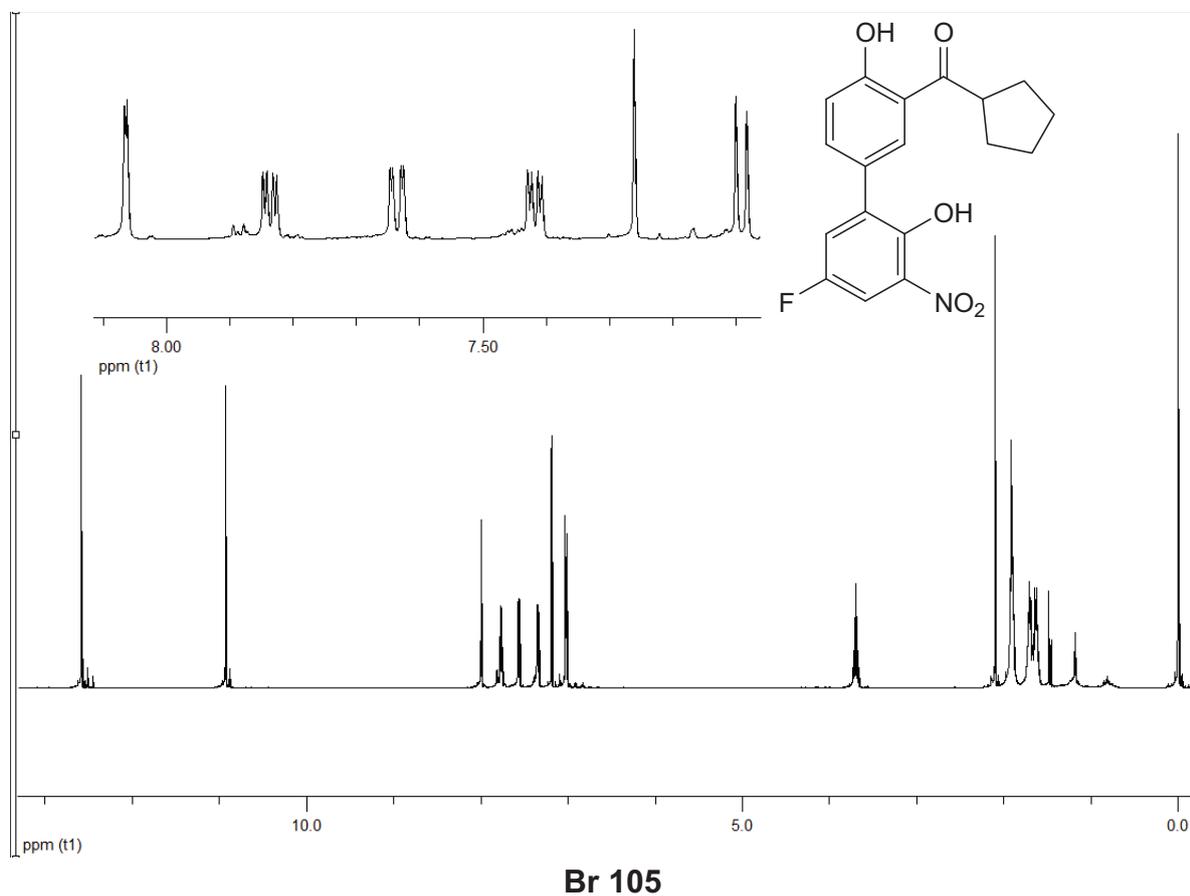
- [22] J. Pietruszka, R. C. Simon, F. Kruska, M. Braun, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6217.
- [23] T. Hediger, Diplomarbeit **2008**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- [24] J. F. W. McOmie, M. L. Watts, D. E. West, *Tetrahedron* **1968**, *5*, 2289.
- [25] M. Cushman, H. Zhu, R. L. Geahlen, A. J. Kraker, *J. Med. Chem.* **1994**, *20*, 3353.
- [26] *Organikum*, 18. Auflage, Deutscher Verlag der Wissenschaften, **1990**.
- [27] A. R. MacKenzie, C. J. Moody, C. W. Rees, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3259-3268.
- [28] B. H. Lipohutz, J. A. Kozlowski, C. M. Breneman, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3197-3204.
- [29] B. Meyer, Dissertation **1997**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- [30] Cf. A. Suzuki, M. Miyaura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866.
- [31] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., Wiley, New York, **1991**.
- [32] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.
- [33] B. Féaux de Lacroix, Dissertation **2004**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- [34] Z. H. Zhou, Y. L. Tang, K. Y. Li, B. Liu, C. C. Tang, *Heteroatom Chem.* **2003**, *14* (7), 603.
- [35] D. Waldmüller, M. Braun, *Synthesis* **1989**, 856.
- [36] Y. Zhang, K. Shibatomi, H. Yamamoto, *Synlett* **2005**, *18*, 2837-2842.
- [37] D. Seebach, M. Kolb, B.-T. Gröbel, *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 2277-2290.
- [38] H. Sashida, K. Sadamori, T. Tsuchiya, *Synth. Comm.* **1998**, *28* (4), 713-727.
- [39] P. Barker, P. Finke, K. Thompson, *Synth. Comm.* **1989**, *19* (1&2), 257-265.
- [40] H. Sekizaki, K. Itoh, E. Toyota, K. Tanizawa, *Heterocycles* **2003**, *59* (1), 237-243.
- [41] B. E. Huff, T. M. Koenig, D. Mitchell, M. A. Staszak, *Org. Synth. Coll. Vol.* **2004**, *10*, 102.
- [42] T. Schareina, A. Zapf, M. Beller, *Chem. Commun.* **2004**, 1388-1389.
- [43] A. Klappars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14844-14845.
- [44] S. Yamamoto, S. Hashiguchi, S. Miki, Y. Igata, T. Watanabe, M. Shiraishi, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *4*, 734.
- [45] K. K. Laali, G. F. Koser, S. Subramanyam, D. A. Forsyth, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1385.
- [46] S. Thorand, N. Krause, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8551-8553.

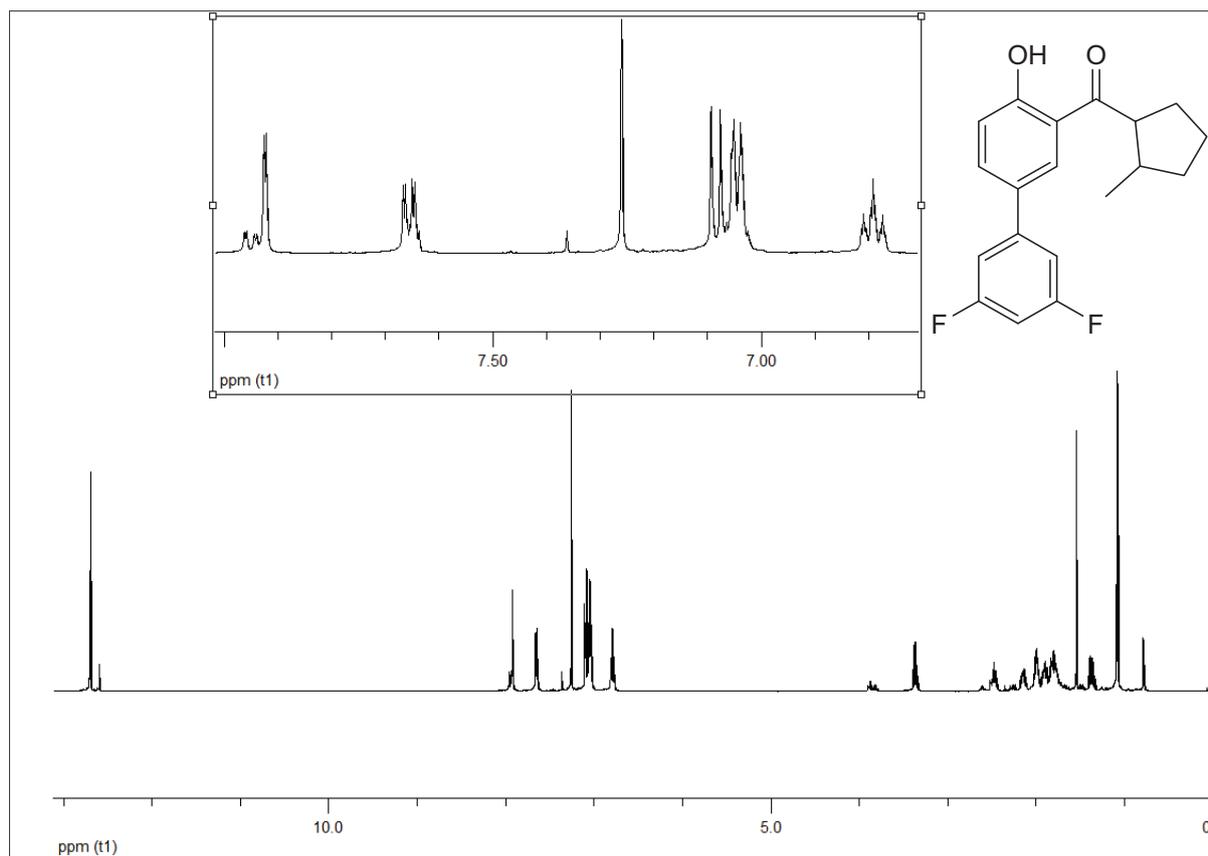
- [47] E. J. Corey, B. B. Snider, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2549.
- [48] G. I. Feutrill, R. N. Mirrington, *Tetrahedr. Lett.*, **1970**, *16*, 1327-1328.
- [49] T. Hirose, K. Matsuda, *Chem. Comm.* **2009**, *39*, 5832-5834.
- [50] R. J. Perner, J. McKie, S. Bhagwat *et al.*, *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (24), 5249-5257.
- [51] R. L. Augustine, *Catalytic Hydrogenation*, Marcel Dekker Inc., New York, **1965**.
- [52] H. E. Zaugg, W. B. Martin, *Org. React.* **1965**, *14*, 52 - 269.
- [53] C.-M. Lee *et al.*, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1579-1587.
- [54] M. Poirier, F. Chen, C. Bernard, Y.-S. Wong, G. G. Wu, *Org. Lett.* **2001**, *3* (23), 3795-3798.
- [55] B. Das, C. R. Reddy, D. N. Kumar, M. Krishnaiah, R. Narender, *Synlett* **2010**, *3*, 391-394.
- [56] Y. Zhou, C. Yao, R. Ni, G. Yang, *Synth. Comm.* **2010**, *40*, 2624-2632.
- [57] Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *Org. Lett.* **2002**, *4* (15), 2525-2527.
- [58] Thomsen, K. Clausen, S. Scheibye, S.-O. Lawesson, *Org. Synth. Coll. Vol.* **1990**, *7*, 372.
- [59] B. Janowski, S. Wöllner, M. Schutkowski, G. Fischer, *Anal. Biochem.* **1997**, *252*, 299.
- [60] U. Baettig, A.-M. D'Souza, P. Hunt, N. J. Press, S. J. Watson, Patent: US2010/29670 A1, **2010**.
- [61] Y. Tominaga, R. Pratap, R. N. Castle, M. L. Lee, *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 871 - 877.
- [62] J. Zhang, L. Yun, X. Fu, B. Wayland, S. Li, *Dalton Transactions* **2010**, *39* (2), 477-483.
- [63] O. Vechorkin, V. Proust, X. Hu, *Angew. Chem.* **2010**, *49*, 3061-3064.
- [64] A. Alemagna, C. Baldoli, P. D. Buttero, E. Licandro, S. Maiorana, *Synthesis* **1987**, *2*, 192-196.
- [65] C. G. Pancote, J. P. S. Fernandes, B. S. de Carvalho, C. V. Luchez, M. J. Politi, C. A. Brandt, *Synthesis* **2009**, *23*, 3963-3966.
- [66] ABBOTT LABORATORIES Patent: WO2008/130953 A2, **2008**.
- [67] L. F. Tietze, T. Hungerland, A. Dufert, I. Objartel, D. Stalke, *Chemistry* **2012**, *63* (41), 3286-3291.
- [68] K. Iwanga, J. Kobayashi, T. Kawashima, *Tetrahedron* **2007**, *63* (41), 10127-10132.

-
- [69] E. R. Parmee, Y. Xiong, J. Guo, L. Brockunier, Patent: US2007/88070 A1, **2007**.

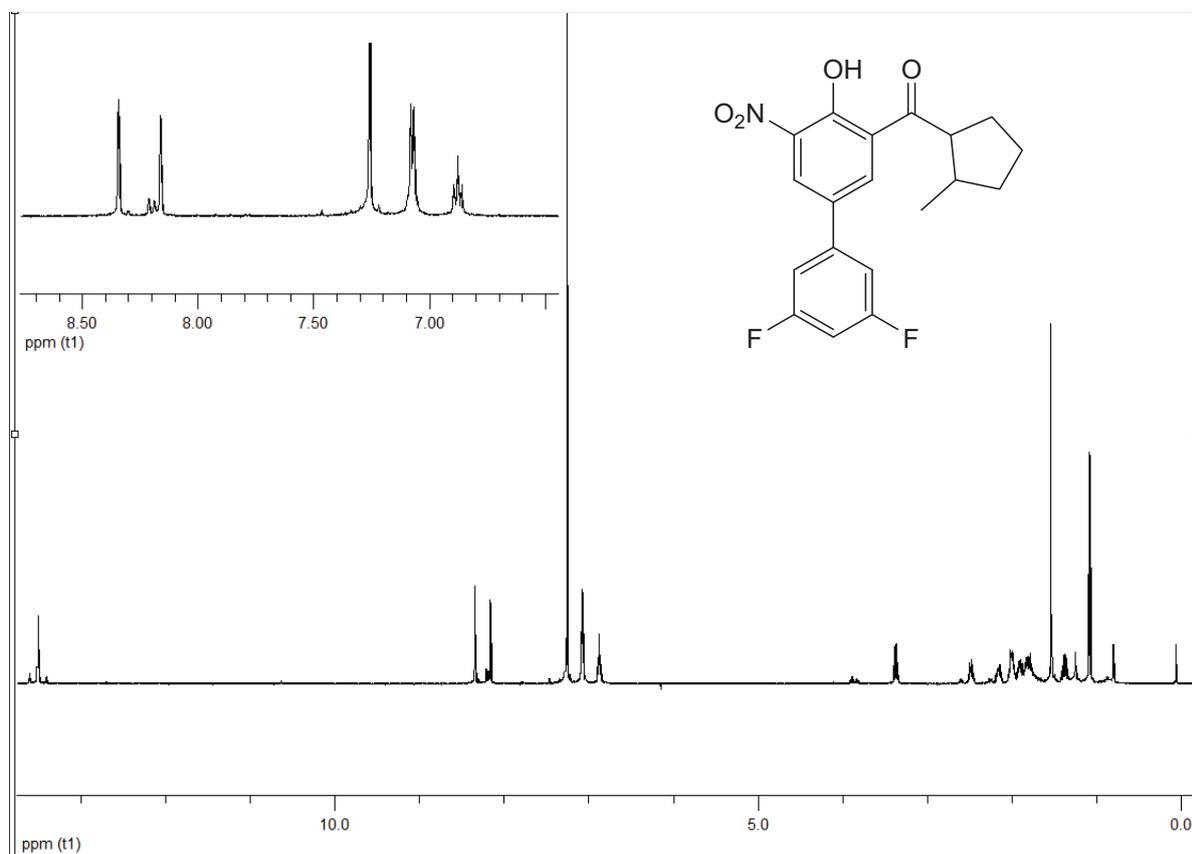
7. Spektrenanhang

Abbildungen ausgewählter ^1H -NMR-Spektren.

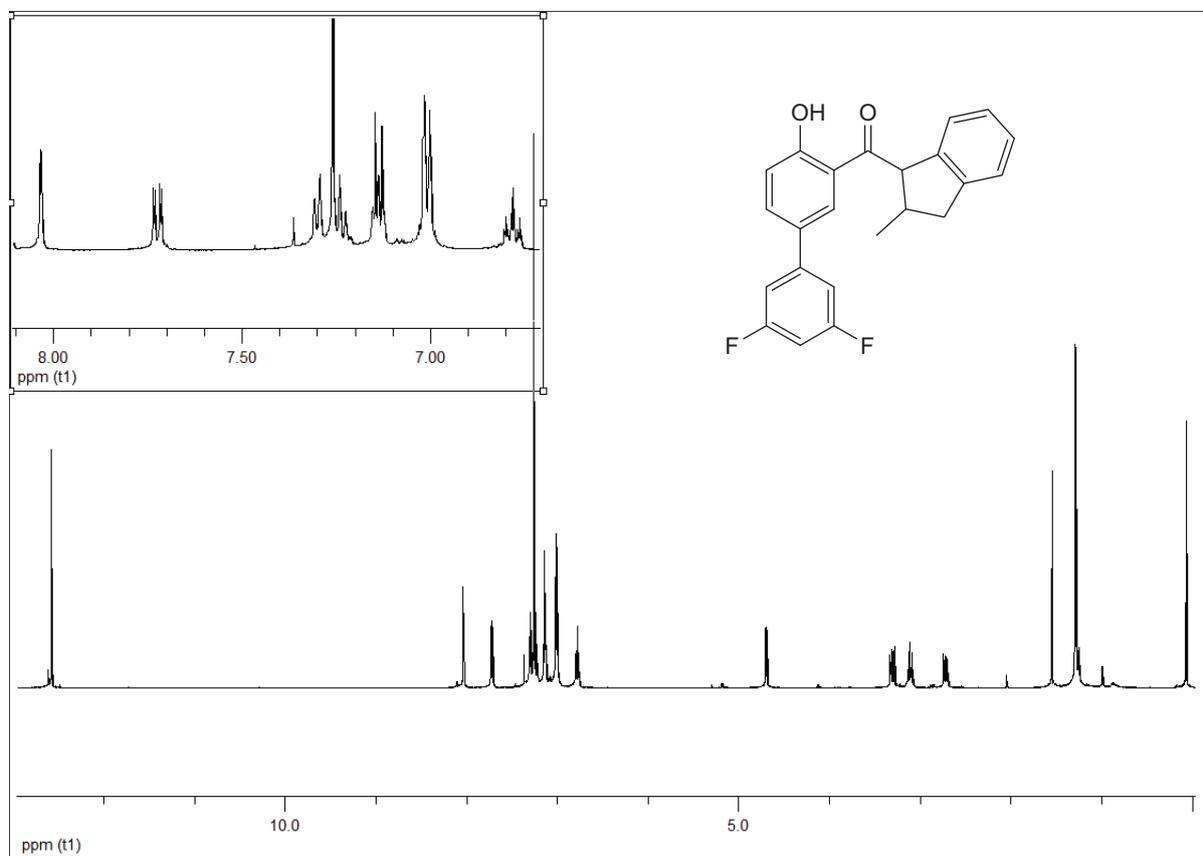
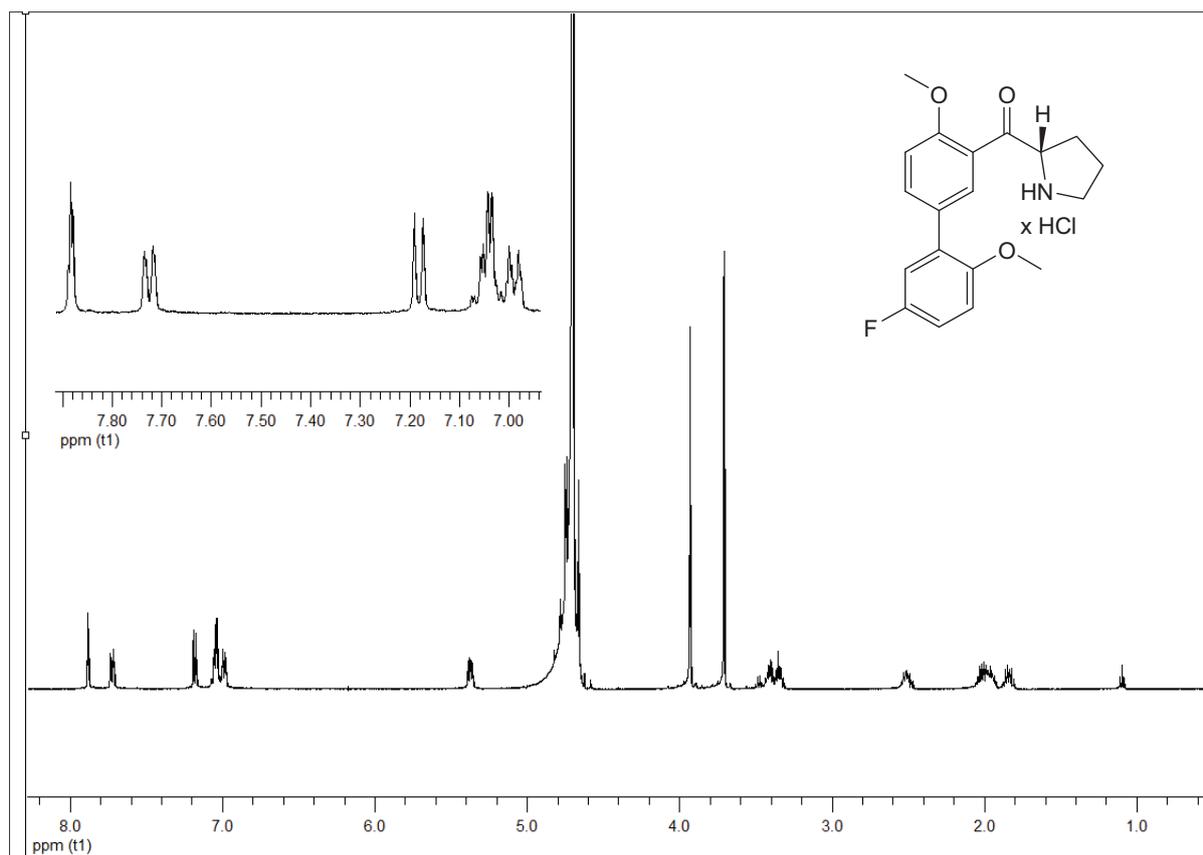


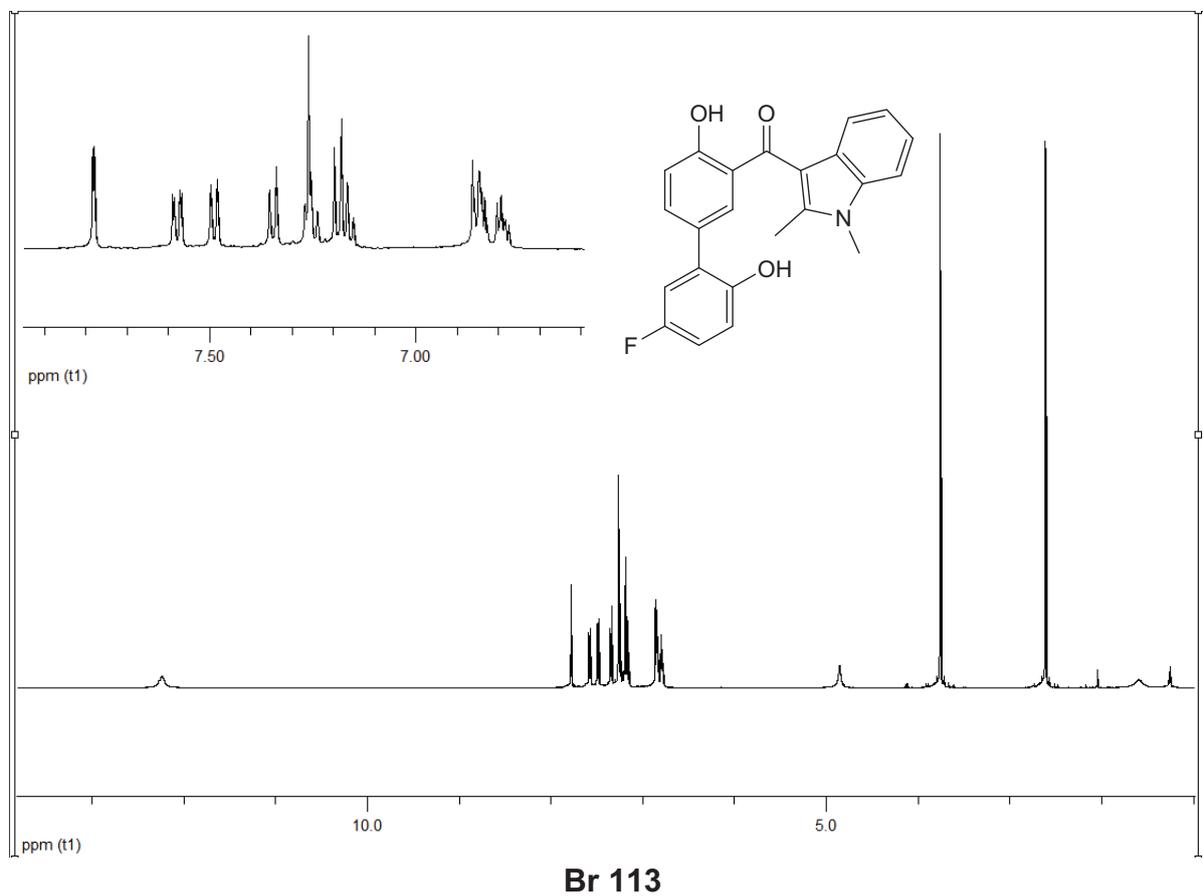
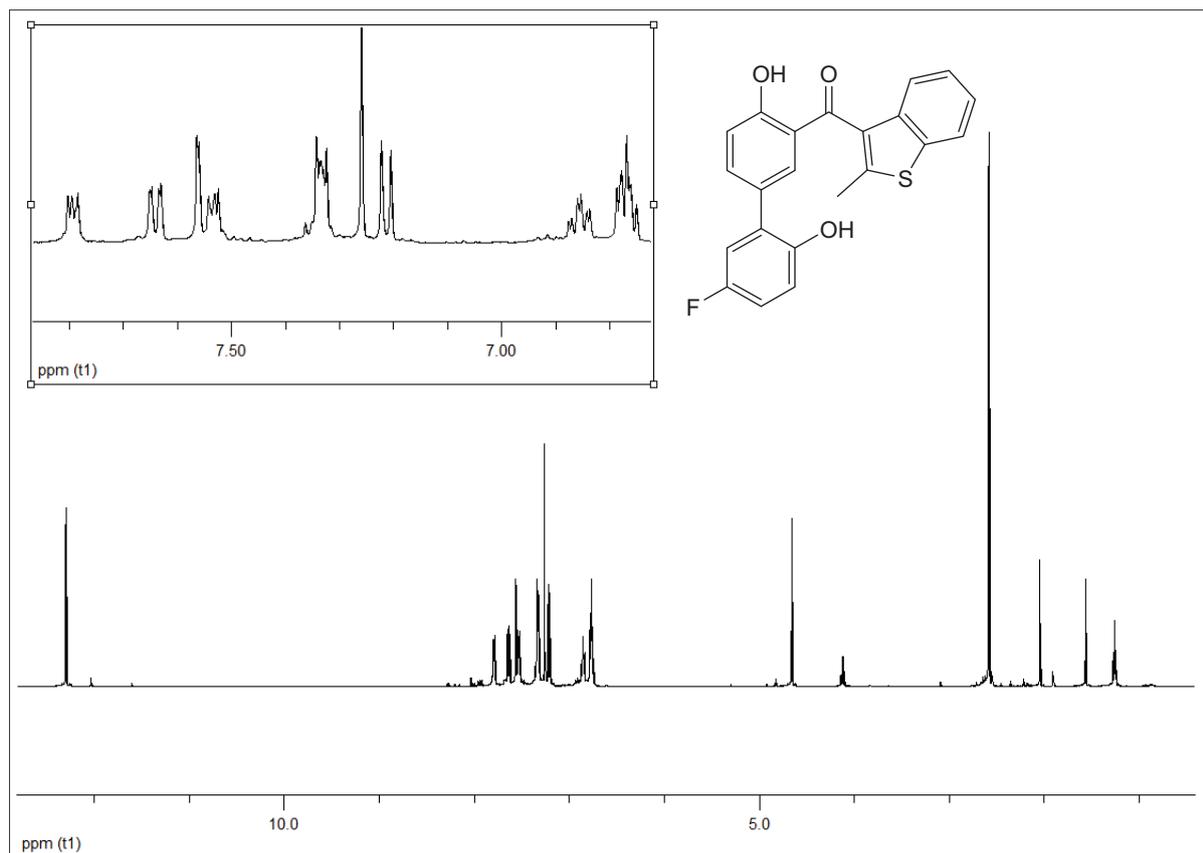


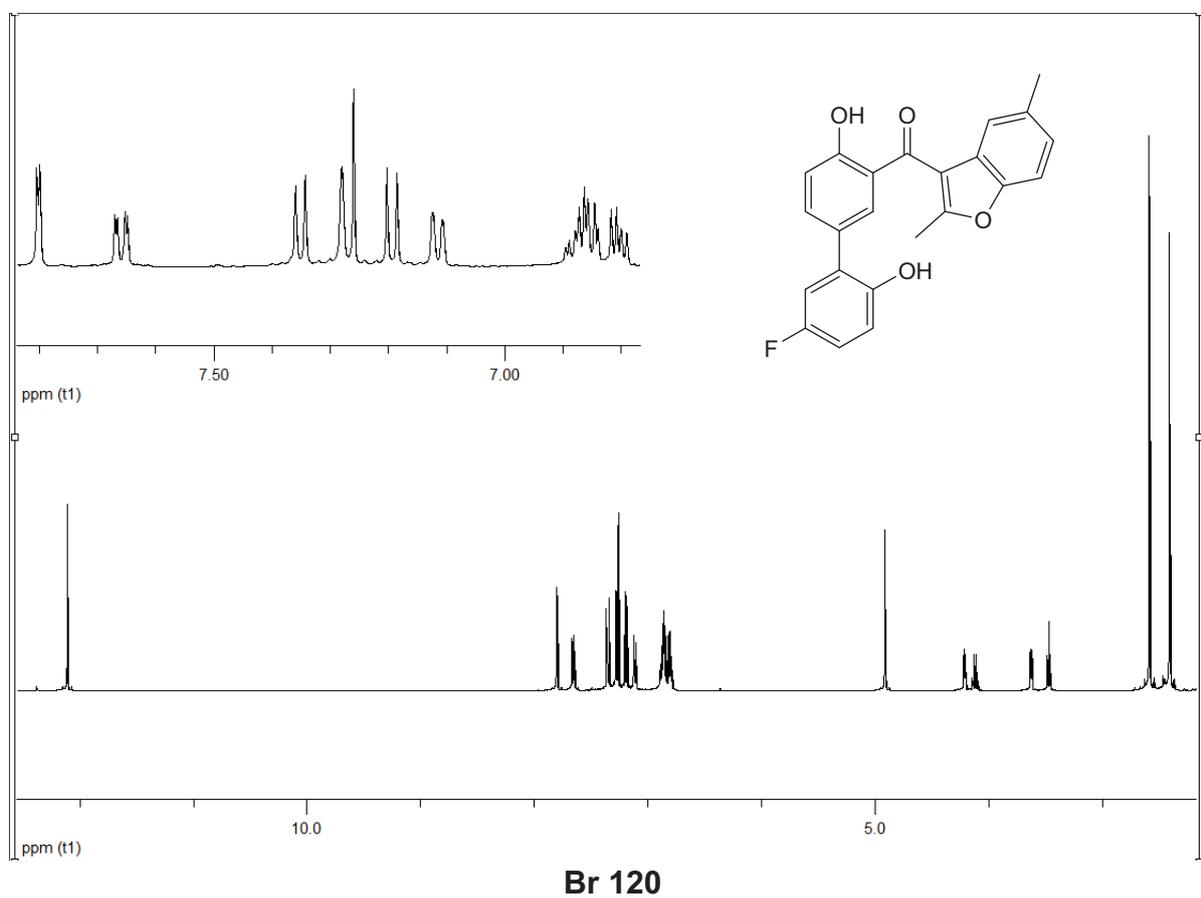
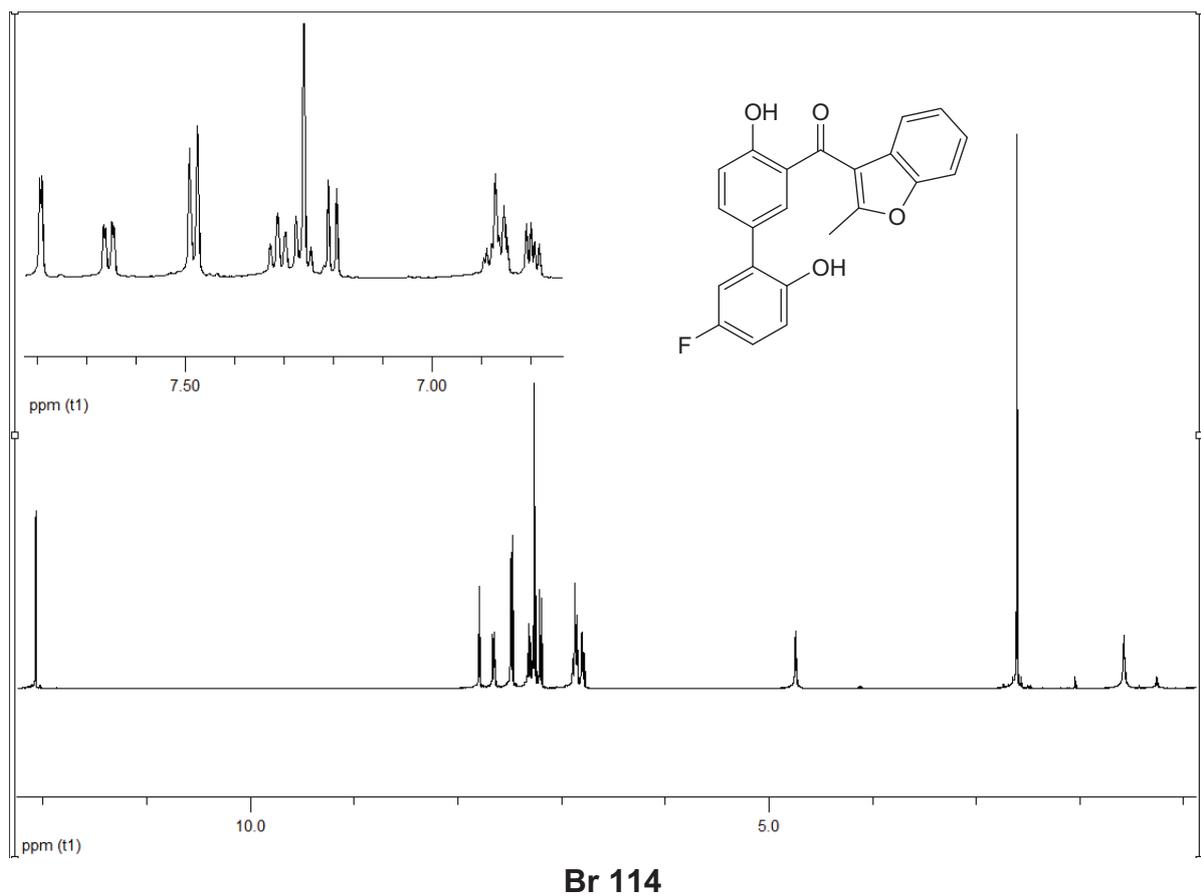
Br 106

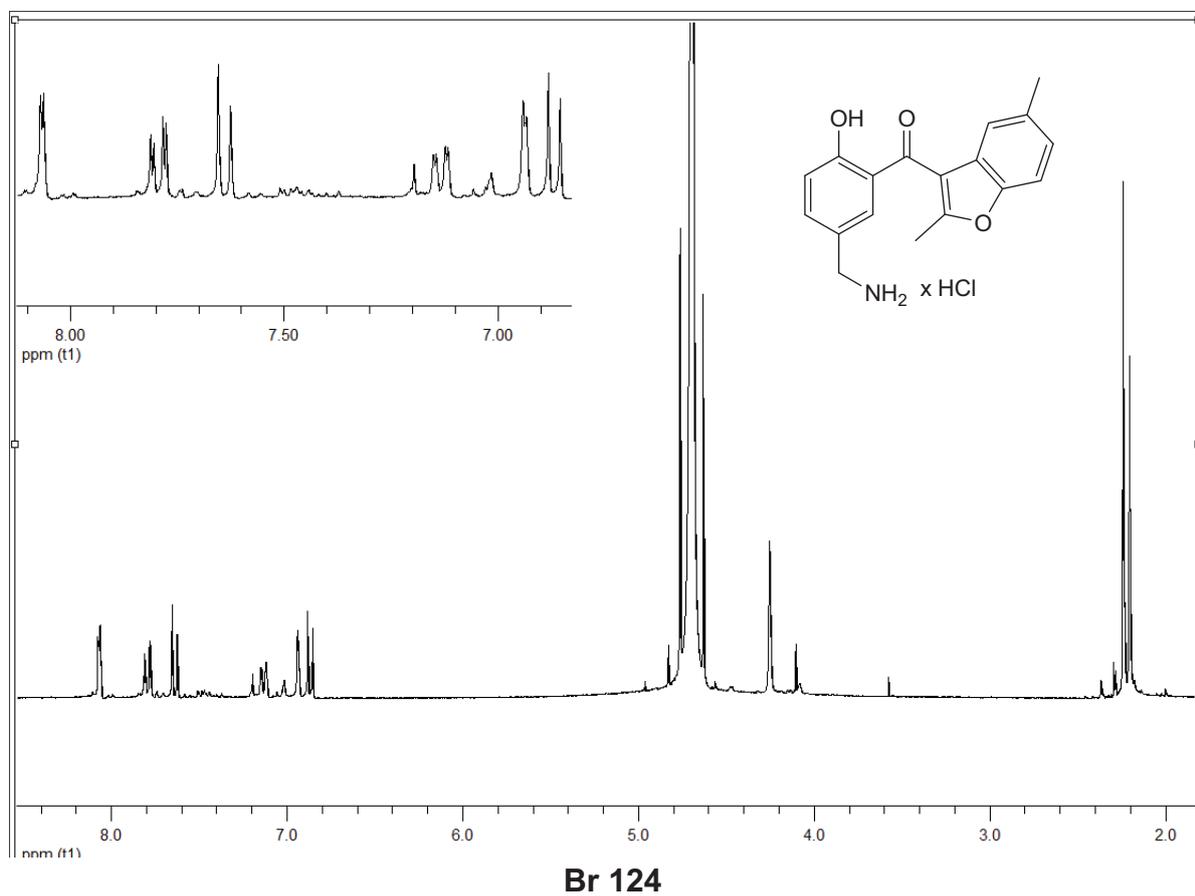
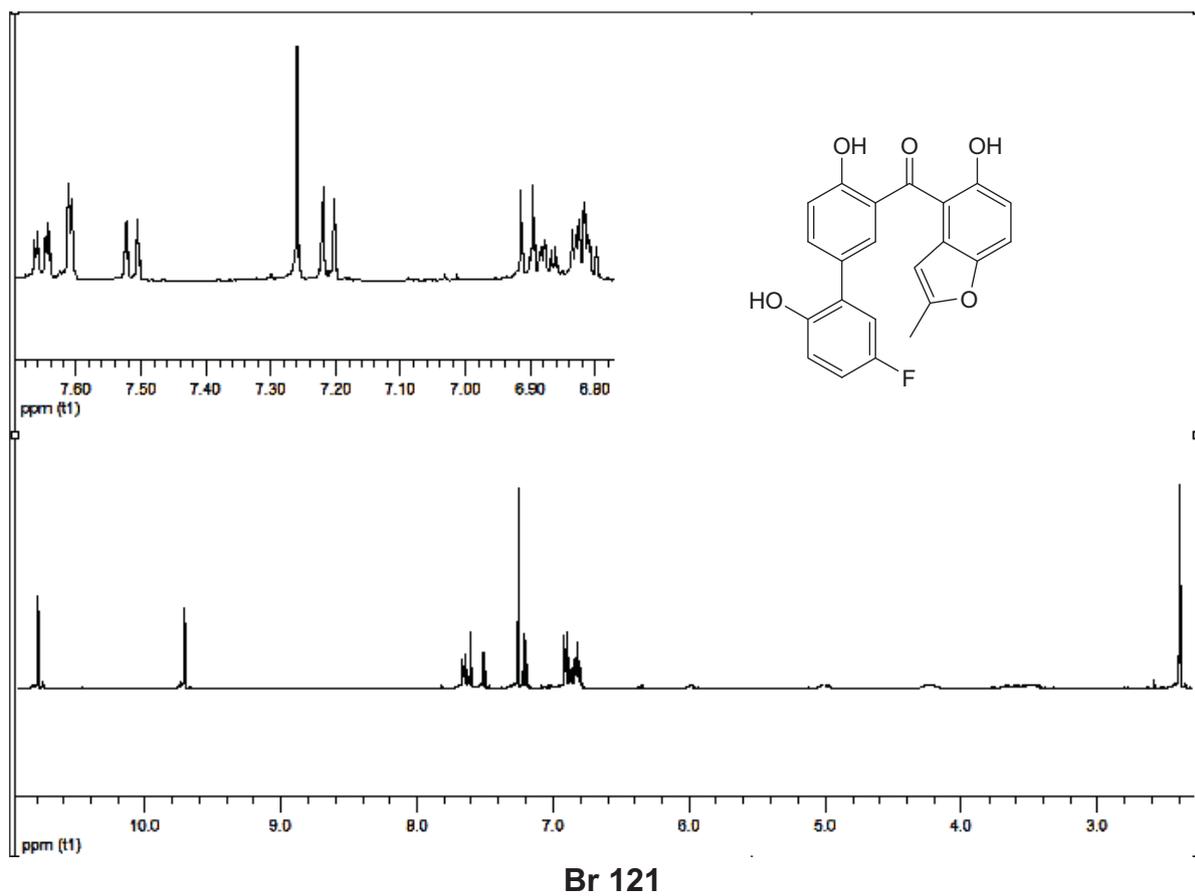


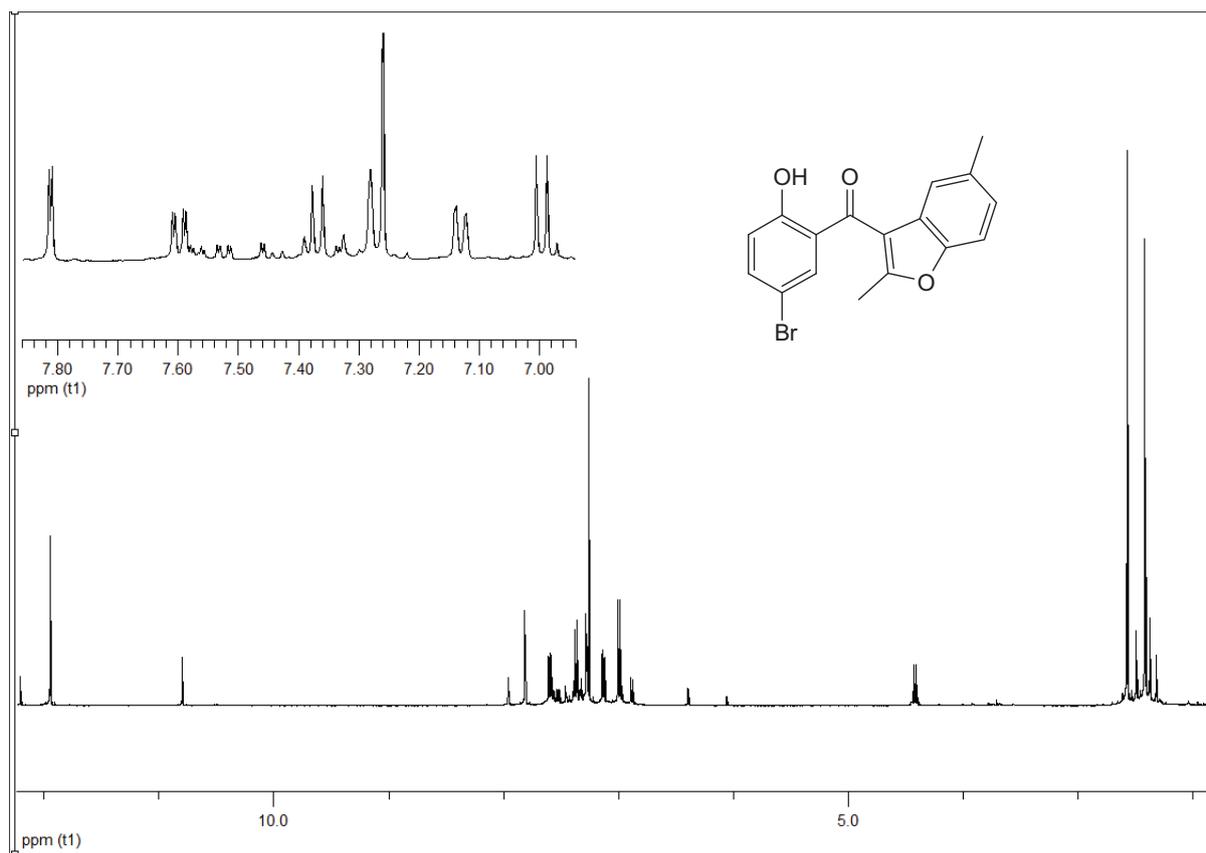
Br 107



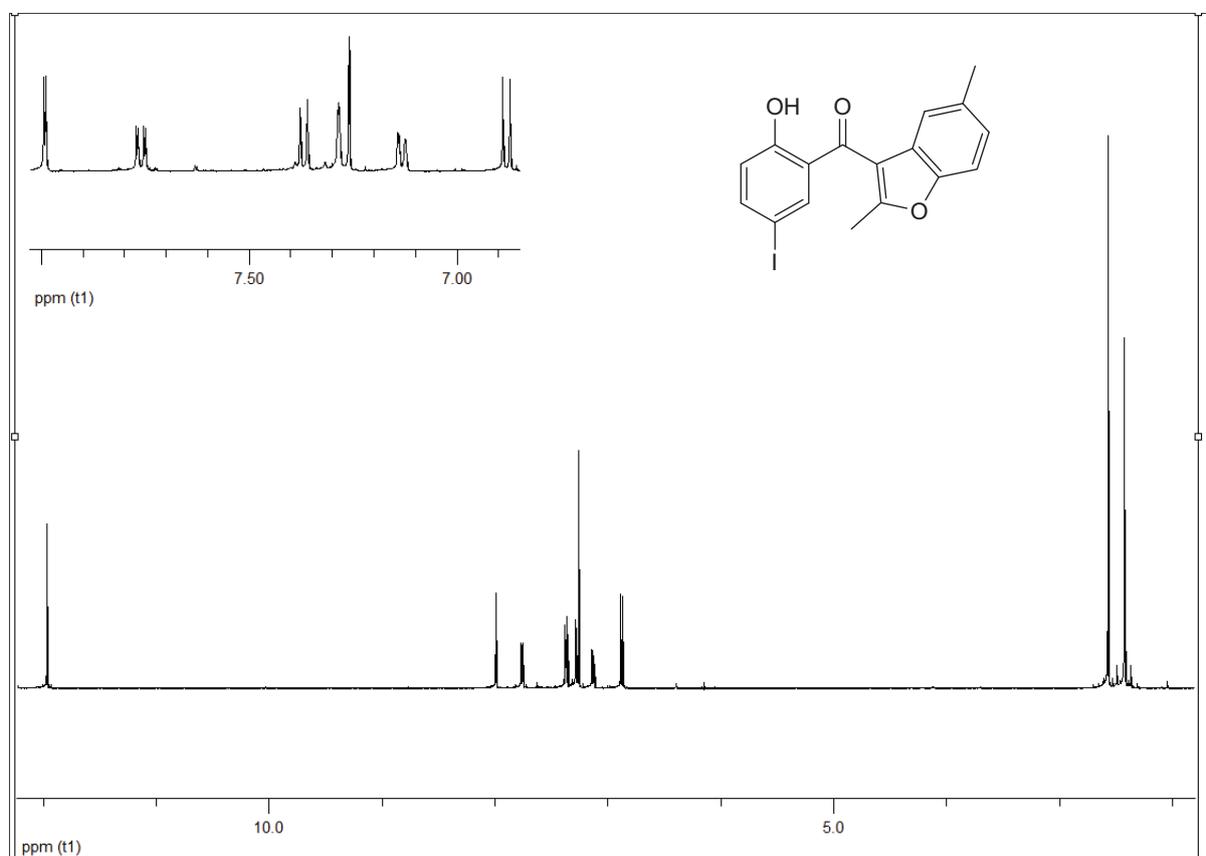




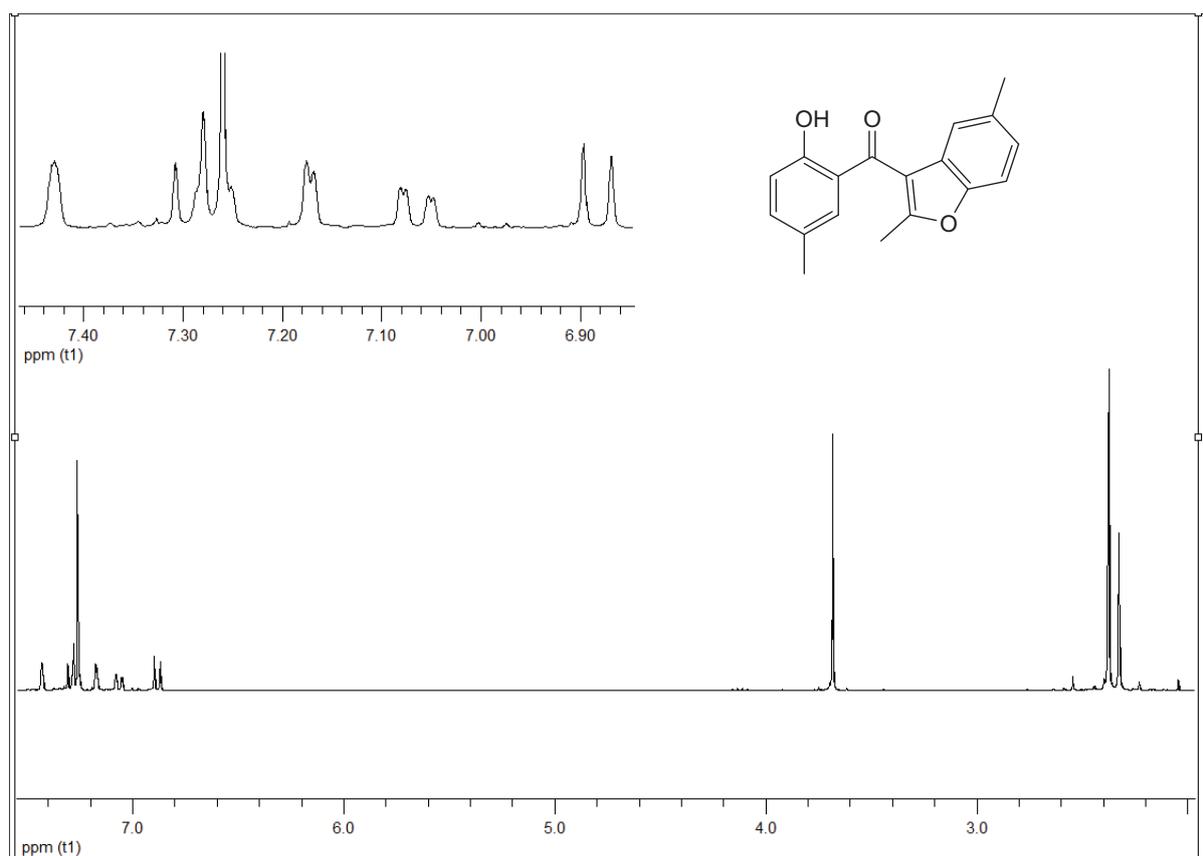




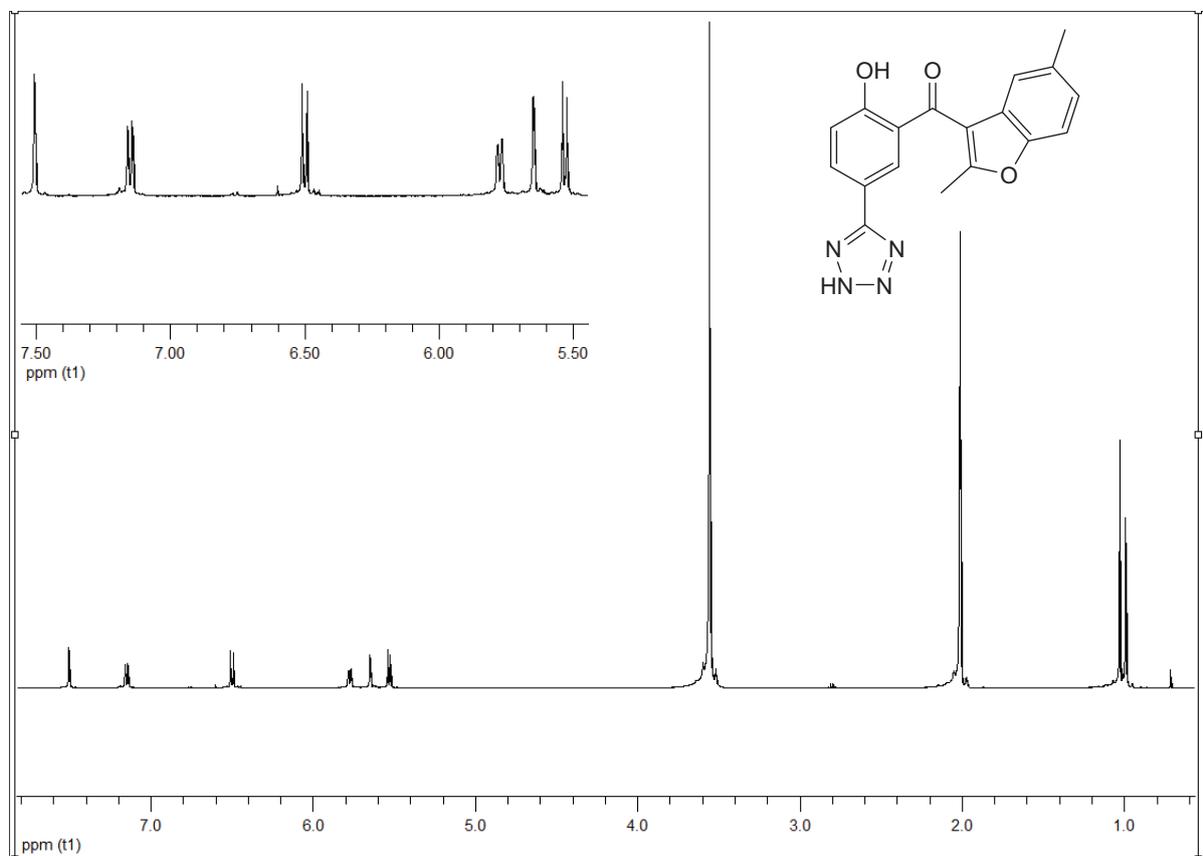
Br 127



Br 128



Br 136



Br 142

