



**Neue Aryl-Ketone als Inhibitoren der
Peptidyl-Prolyl-*cis/trans*-Isomerasen
hPin1 und Cyclophilin**

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Fabian Kruska

aus Herne

Düsseldorf, Dezember 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. Manfred Braun
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Klaus Schaper

Tag der mündlichen Prüfung: 16.01.2013

Ich versichere an Eides Statt, dass die Dissertation von mir selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist. 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 04.12.2012

Fabian Kruska

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2007 bis Dezember 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 der Projekte „Br 604/17-1“ und „Br 604/17-2“ von der „Deutschen Forschungsgemeinschaft“ (DFG) gefördert.

Teile dieser Dissertation wurden bereits veröffentlicht:

1. S. Daum, M. Schumann, S. Mathea, T. Aumueller, M. Balsley, S. Constant, B. Féaux de Lacroix, F. Kruska, M. Braun, C. Schiene-Fischer, Isoform-specific Inhibition of Cyclophilins, *Biochemistry* 2009, 48, 6268-6277.
2. J. Pietruszka, R. C. Simon, F. Kruska, M. Braun, Dynamic Enzymatic Kinetic Resolution of Methyl 2-3-Dihydro-1H-indene-1-carboxylate, *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 35, 6217-6224.
3. M. Braun, G. Kergoët, F. Kruska, W. Frank, Synthesis of a Cyclopent[g]isoquinoline Building Block for Fredericamycin A, *Synthesis* 2010, 12, 2023-2026.

Meinem Doktorvater, Prof. Dr. Manfred Braun, danke ich sehr herzlich für das mir entgegengebrachte Vertrauen, die intensive Betreuung, seine Geduld und Unterstützung und für die gewährte Freiheit bei der Durchführung der Arbeiten zu diesem interessanten Thema. Seine stete Diskussionsbereitschaft und zahlreiche Anregungen waren mir eine wertvolle Hilfe bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Klaus Schaper danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Für meine Eltern

1 Inhaltsverzeichnis

1 Inhaltsverzeichnis

1	<i>Inhaltsverzeichnis</i>	1
2	<i>Einleitung</i>	9
2.1	Enzyme	10
2.2	Enzymkinetik	11
2.3	Enzyminhibition	12
2.4	Peptidyl-Prolyl- <i>cis/trans</i> -Isomerasen	14
2.5	Inhibitoren	16
2.6	Fredericamycin A	21
2.7	Zielsetzung	22
3	<i>Hauptteil</i>	25
3.1	Synthese von Biaryl-Indanyl-Ketonen	26
3.1.1	Versuche zur Synthese von Biaryl-Indanyl-Ketonen durch Suzuki-Kupplung	28
3.1.2	Synthese von Derivaten der Biaryl-Indanyl-Ketone	34
3.1.3	Synthese von Derivaten durch Halogenierung	41
3.1.4	Synthese von Biaryl-Keton-Derivaten	43
3.1.5	Synthese von enantiomerenreinen Verbindungen	49
3.1.6	Synthese von fluorierten Derivaten	54
3.1.7	Synthese von alkylierten und allylierten Aryl- und Biaryl-Indanyl-Ketonen	55
3.2	Synthese des Cyclopent[g]isoquinoline DEF-Building Blocks für Fredericamycin A	59
3.3	Aktivitätsmessungen der Biaryl-Keton-Derivate	65
4	<i>Zusammenfassung</i>	69
4	<i>Summary</i>	75
5	<i>Experimentaltteil</i>	81
5.1	Danksagungen	82

1 Inhaltsverzeichnis

5.2	Geräte und Analytik	84
5.3	Absolutieren von Lösungsmitteln	87
5.4	Allgemeine Arbeitstechniken	89
5.5	Darstellung von Indan-1-carbonsäure und Derivaten	91
5.5.1	Inden-1-carbonsäure (22)	91
5.5.2	Indan-1-carbonsäure (16)	92
5.5.3	Indan-1-carbonsäurechlorid (27) AAV1	92
5.5.4	Indan-1-carbonsäuremethylester (80)	93
5.5.5	<i>N</i> -Methoxy- <i>N</i> -methylindan-1-carboxamid (Weinreb-Amid) (23) AAV2	94
5.5.6	<i>N</i> -Methoxy- <i>N</i> -methylindan-1-carboxamid (28) mit DCC	95
5.5.7	Versuch zur Synthese von <i>N</i> -Methoxy- <i>N</i> -methylindan-1- carboxamid (23) mit CDI	96
5.5.8	Versuch zur Synthese von <i>N</i> -Methoxy- <i>N</i> -methylindan-1- carboxamid (23) mit Triethylaluminium	97
5.5.9	Lithiumdiisopropylamid-Lösung (LDA) AAV3	97
5.5.10	Versuch zur Synthese von 1-Fluorindan-1-carbonsäure (81) AAV4	98
5.5.11	Versuch zur Synthese von 1-Fluorindan-1-carbonsäure- methylester (82)	98
5.5.12	Versuch zur Synthese von 1-Fluorindan-1-carbonsäure- methylester (82)	99
5.5.13	1-Methylindan-1-carbonsäure (76)	99
5.5.14	6-Chlorindan-1-carbonsäure (38)	101
5.5.15	6-Chlor- <i>N</i> -methoxy- <i>N</i> -methylindan-1-carboxamid (53)	102
5.6	Darstellung der Aryl-Indanyl-Ketone	103
5.6.1	(5-Brom-2-methoxyphenyl)(indan-1-yl)methanon (Br 64) AAV5	103

1 Inhaltsverzeichnis

5.6.2	(5-Fluor-2-methoxyphenyl)(1-methylindan-1-yl)methanon (Br 45)	104
5.6.3	Versuch zur Synthese von (3-Brom-1-methylindan-1-yl)- (5-fluor-2-methoxyphenyl)methanon (86)	105
5.7	Darstellung von Biaryl-Indanyl-Ketonen	106
5.7.1	(5-Fluor-2,4-dimethoxybiphenyl-3-yl)indan-1-ylmethanon (Br 39) AAV6	106
5.7.2	2-(Indan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)phenol (Br 43) AAV7	109
5.7.3	2-(Indan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-hydroxy-3-nitrophenyl)- 6-nitrophenol (Br 58) AAV8	110
5.7.4	2-[3-(Indan-1-carbonyl)-4-hydroxyphenyl]-4-fluor-6-nitro- phenol (Br 57)	112
5.7.5	2-Amino-6-[3-(indan-1-carbonyl)-4-hydroxyphenyl]-4-fluor- phenol (Br 68)	113
5.7.6	2-(Indan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)phenol (Br 35) AAV9	114
5.7.7	2-(Indan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-6-nitro- phenol (Br 61)	116
5.7.8	2-Amino-6-(indan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)- phenol (Br 62)	117
5.7.9	Halogenierungen von Biaryl-Indanyl-Ketonen	118
5.7.10	Alkylierung und Allylierung von Biaryl-Indanyl-Ketonen	130
5.8	Synthese von Aryl- und Biaryl-6-Chlorindanyl-Ketonen	135
5.8.1	(5-Brom-2-methoxyphenyl)(6-chlorindan-1-yl)methanon (63)	135
5.8.2	4-Brom-2-(6-chlorindan-1-carbonyl)phenol (66)	136
5.8.3	2-(6-Chlorindan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)- phenol (67) AAV12	137

1 Inhaltsverzeichnis

5.8.4	2-(6-Chlorindan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)-phenol (Br 134)	138
5.8.5	(6-Chlorindan-1-yl)[5-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]methanon (45) AAV13	140
5.8.6	(6-Chlorindan-1-yl)[5-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]methanon (45)	140
5.9	Darstellung von Biaryl-Indanyl-Ketonen durch Suzuki-Kupplung	141
5.9.1	2-Brom-4-iod-1-methoxybenzen (25)	141
5.9.2	Synthese von 2-Brom-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-1-methoxybenzen (18) und von 2,4-Bis(5-fluor-2-methoxyphenyl)-1-methoxybenzen (30)	142
5.9.3	Versuch zur Synthese von (5-Fluor-2,4-dimethoxybiphenyl-3-yl)indan-1-ylmethanon (Br 39)	144
5.9.4	Versuche zur Synthese von 1-Brom-3,5-bis(5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxybenzen (31) und [3,5-Bis(5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl](indan-1-yl)methanon (32)	144
5.10	Enantiomerenreine Synthesen von Biaryl-Indanyl-Ketonen	146
5.10.1	Synthese von enantiomerenreinen Biaryl-Indanyl-Ketonen	146
5.10.2	Synthese von enantiomerenreinen Biaryl-1-Methylindanyl-Ketonen	149
5.11	Synthese von Benzofuranderivaten	157
5.11.1	Synthese des Benzofuranteils	157
5.11.2	Synthese von Aryl- und Biaryl-Benzofuran-Ketonen	164
5.12	Synthese weiterer Biaryl-Keton-Derivate	177
5.12.1	Versuch zur Synthese von [5-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl](phenyl)methanon (47)	177
5.12.2	Versuch zur Synthese von Cyclobutyl-[5-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]methanon (48)	177

1 Inhaltsverzeichnis

5.12.3	Versuch zur Synthese von [5-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl](thiophen-2-yl)methanon (49)	178
5.12.4	Versuch zur Synthese von Cyclohexyl-[5-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]methanon (50)	179
5.12.5	Versuch zur Synthese von (2S)-1-[5-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]-2-phenylpropan-1-on (51)	179
5.13	Synthese des DEF-Building-Blocks	180
5.13.1	Ethyl-4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxylat (90)	180
5.13.2	Ethyl-2-methoxy-4,6-dimethylpyridine-3-carboxylat (91)	181
5.13.3	9-Hydroxy-1-methoxy-3-methyl-5,5a,6,7,8,10-hexahydrobenzo[g]isoquinolin-10-on (92)	182
5.13.4	10-Hydroxy-1-methoxy-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydrobenzo[g]isoquinolin-9-on (93)	184
5.13.5	1,10-Dimethoxy-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydrobenzo[g]isoquinolin-9-on (94)	186
5.13.6	Synthese von Sulfonylaziden	187
5.13.7	8-Diazo-1,10-dimethoxy-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydrobenzo[g]isoquinolin (96) mit 2,4,6-Triisopropylbenzensulfonyl-azid (95)	190
5.13.8	8-Diazo-1,10-dimethoxy-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydrobenzo[g]isoquinolin (96) mit ABSA (100)	192
5.13.9	8-Diazo-1,10-dimethoxy-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydrobenzo[g]isoquinolin (96) mit Methansulfonylazid (102)	193
5.13.10	8 <i>H</i> -1,9-Dimethoxy-3-methyl-6,7-dihydrocyclopent[g]isoquinoline-8-carbonsäure (97)	194
5.13.11	Versuch zur Synthese von 1,9-Dimethoxy-3-methyl-6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -cyclopenta[g]isoquinoline-8-carboxylate (104), Synthese von 1,8,10-Trimethoxy-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydrobenzo[g]isoquinolin-9-on (105)	195

1 Inhaltsverzeichnis

5.13.12	Versuch zur Synthese von 8-[5-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxybenzoyl]-1,9-dimethoxy-3-methyl-6H,7H,8H-cyclopenta[g]isoquinolin (106)	197
6	<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	199
7	<i>Literaturverzeichnis</i>	203
8	<i>Anhang</i>	211
8.1	Kristallographische Daten	212
8.1.1	Kristallographische Daten der Verbindung 64	212
8.1.2	Kristallographische Daten der Verbindung (<i>R</i>)-76	214
8.1.3	Kristallographische Daten der Verbindung 92	218
8.1.4	Kristallographische Daten der Verbindung 93	220
8.1.5	Kristallographische Daten der Verbindung 105	223
8.2	Spektren-Anhang	227

1 Inhaltsverzeichnis

2 Einleitung

2.1 Enzyme^[1-2]

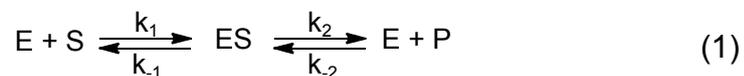
Katalysatoren erhöhen die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion um mehrere Größenordnungen, indem sie die Aktivierungsenergie dieser Reaktion herabsetzen, ohne dabei das Reaktionsgleichgewicht zu verändern und selbst verbraucht zu werden. Dabei bildet der Katalysator mit dem Reaktanden einen Übergangszustand der energetisch niedriger liegt als der Übergangszustand ohne Katalysator. Nach der Reaktion wird der Katalysator wieder freigesetzt und steht für weitere Reaktionen zur Verfügung.

Enzyme sind Katalysatoren für chemische Reaktionen in biologischen Systemen. In der Regel sind sie globuläre Proteine, wobei ihre Zusammensetzung eine Spanne von nur 62 Aminosäureeinheiten (4-Oxalocrotonate Tautomerase)^[3] bis über 2500 Aminosäureeinheiten abdeckt (Fettsäure-Synthase).^[4]

Die katalytische Aktivität von Enzymen übertrifft die von chemischen Katalysatoren in hohem Maße, wobei die Aktivität der Enzyme vor allem durch ihre dreidimensionale Struktur bestimmt wird.^[5] Enzyme besitzen eine hohe Substratspezifität und arbeiten in wässrigen Lösungen unter milden Temperatur- und pH-Bedingungen. Sie katalysieren nahezu alle biochemischen Reaktionen in lebenden Organismen. Dadurch ist es möglich durch gezielte Inhibition von Enzymen Einfluss auf den Stoffwechsel zu nehmen. Man teilt Enzyme nach ihrer Funktion in 6 Hauptgruppen auf: Oxireduktasen (Redoxreaktionen), Transferasen (Übertragung von funktionellen Gruppen), Hydrolasen (hydrolytische Spaltung), Lyasen (Spaltung unter Bildung einer Doppelbindung), Isomerasen (Isomerisierung) und Ligasen (Bindungsbildung, bevorzugt durch Kondensationsreaktion).

2.2 Enzymkinetik^[1-2]

Die nach Leonor Michaelis und Maud Menten benannte Michaelis-Menten-Theorie beschreibt näherungsweise die Kinetik von Enzymen. Bei einer enzymatisch katalysierten Reaktion bindet das freie Enzym E reversibel an ein Substrat S und bildet einen Enzym-Substrat-Komplex ES. Das Substrat wird in das Produkt P umgewandelt und der Komplex zerfällt in das freie Enzym und das Produkt. k_1 und k_{-1} sind die Geschwindigkeitskonstanten der Assoziation bzw. Dissoziation von E und S, k_2 und k_{-2} sind die entsprechenden Konstanten für die Dissoziation bzw. Assoziation des Enzym-Produkt-Komplexes.



Aus dieser Beziehung kann eine Geschwindigkeitsgleichung abgeleitet werden, die Michaelis-Menten-Gleichung genannt wird:

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

v_0 ist die Anfangsgeschwindigkeit zu Beginn der Reaktion, v_{\max} die theoretische maximale Reaktionsgeschwindigkeit bei Substratsättigung und $[S]$ die Substratkonzentration. Die Michaelis-Menten-Konstante K_M gibt die Substratkonzentration an, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit halbmaximal ist. Je kleiner K_M ist, desto größer ist die Affinität, das heißt die Bindungsstärke, zwischen Enzym und Substrat. Das Auftragen der Reaktionsgeschwindigkeit v_0 gegen die Substratkonzentration $[S]$ wird in Abbildung 1 verdeutlicht.

Bei niedrigen Substratkonzentrationen kann man erkennen, dass die Reaktionsgeschwindigkeit proportional zur Substratkonzentration ist. Bei hohen Substratkonzentrationen wird die Geschwindigkeit hingegen unabhängig von $[S]$ aufgrund einer Substratsättigung des Enzyms.

2 Einleitung

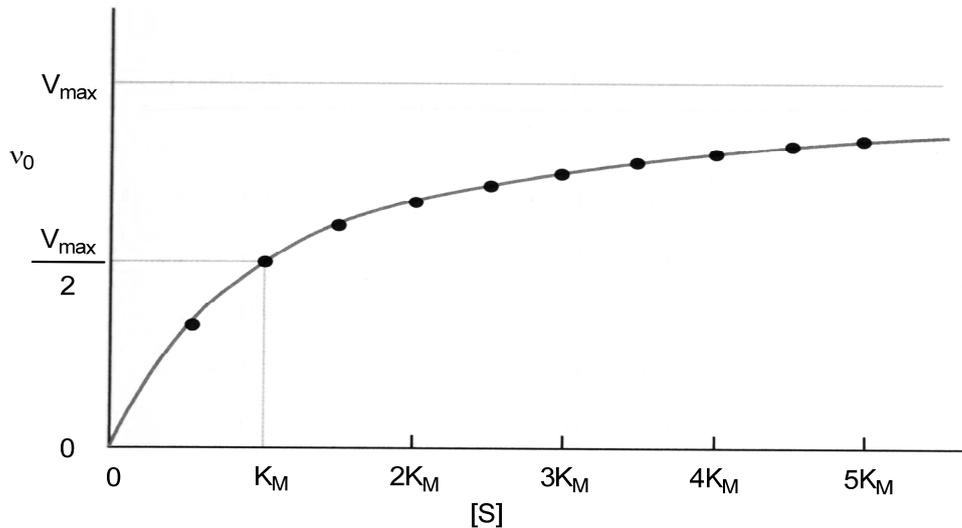


Abbildung 1: Auftragung der Anfangsgeschwindigkeit v_0 einer einfachen Enzymreaktion gegen die Substratkonzentration $[S]$ ^[1]

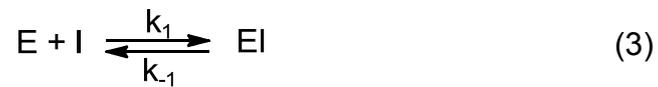
2.3 Enzyminhibition^[1-2, 6]

Inhibitoren sind Substanzen, die Enzyme in ihrer Aktivität hemmen. Diese lassen sich in reversible und irreversible Inhibitoren unterteilen. Irreversible Inhibitoren deaktivieren ein Enzym dauerhaft, z.B. durch kovalente Bindung, wodurch eine Dissoziation des Enzym-Inhibitor-Komplexes verhindert wird. Reversible Inhibitoren stehen bei der Hemmung in einem Gleichgewicht mit dem Enzym oder dem Enzym-Substrat-Komplex. Dabei wird die Enzymaktivität nach dem Entfernen des Inhibitors wieder vollständig hergestellt. Die reversible Inhibition lässt sich in drei unterschiedliche Arten unterteilen:

1. Kompetitive Inhibition: Zwischen dem Inhibitor I und dem Substrat S besteht eine strukturelle Ähnlichkeit, wodurch Inhibitor und Substrat um das aktive Zentrum des Enzyms konkurrieren. Es bildet sich ein Enzym-Inhibitor-Komplex EI, wodurch das Enzym gleichzeitig keine Reaktion mit dem Substrat eingehen kann. Zwischen dem freien Enzym, dem Enzym-Inhibitor-Komplex und dem Enzym-Substrat-Komplex bildet sich ein Gleichgewicht. Wird die Substratkonzentra-

2 Einleitung

tion hoch genug, kann der Inhibitor durch die Reversibilität vom Enzym verdrängt werden.



Die Dissoziationskonstante K_i des Enzym-Inhibitor-Komplexes bestimmt die Bindungsstärke zwischen Enzym und Inhibitor. Je kleiner der K_i -Wert ist, desto stärker bindet der Inhibitor an das Enzym.

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

Bei einer kompetitiven Hemmung bleibt die maximale Reaktionsgeschwindigkeit v_{\max} der enzymatischen Reaktion unverändert, da der katalytische Prozess als solcher nicht beeinflusst wird.

2. Nicht-kompetitive Inhibition: Der Inhibitor bindet nicht an das aktive Zentrum des Enzyms und blockiert dadurch nicht die Substratbindung an das Enzym. Durch eine Bindung zwischen dem Inhibitor und dem Enzym wird die Konformation des Enzyms verändert. Der Inhibitor kann sowohl mit dem freien Enzym als auch mit dem Enzym-Substrat-Komplex eine Reaktion eingehen, wobei der entstehende Enzym-Inhibitor-Substrat-Komplex durch die Einwirkung des Inhibitors nicht in der Lage ist, das Produkt zu bilden und abzuspalten.

Bei der nicht-kompetitiven Hemmung wird v_{\max} unabhängig von der Substratkonzentration herabgesetzt. Der K_M -Wert der Substrat-Affinität wird nicht verändert.

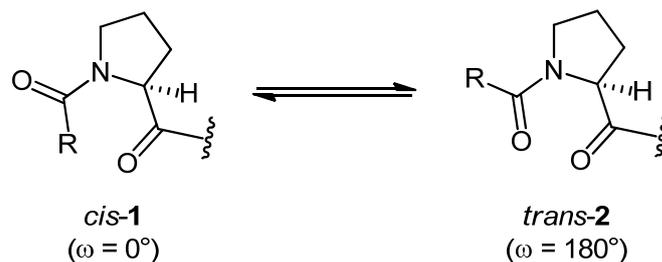
3. Unkompetitive Inhibition: Der Inhibitor geht nur mit dem Enzym-Inhibitor-Komplex eine Bindung ein und blockiert dadurch die Produktbildung. In diesem Fall wird sowohl die maximale Reaktionsgeschwindigkeit v_{\max} als auch der K_M -Wert des Substrates verändert.

Die Aktivität von Inhibitoren wird sowohl mit dem oben beschriebenen K_i -Wert, als auch mit dem IC_{50} -Wert angegeben. Je stärker ein Inhibitor an das Enzym

bindet, umso kleiner ist der K_i -Wert. Der IC_{50} -Wert gibt die Inhibitorkonzentration an, bei welcher die Aktivität des Enzyms um die Hälfte reduziert ist.

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

Humane Peptidyl-Prolyl-*cis/trans*-Isomerasen (PPlasen) sind Enzyme (EC 5.2.1.8), die in Proteinen die Rotation um die imidische Peptidbindung vor einen Prolylrest katalysieren. Aufgrund seines partiellen Doppelbindungscharakters besitzt die C-N-Peptidbindung eine starre und planare Struktur. Die unkatalysierte Isomerisierung erfordert eine Aktivierungsenergie von 75-100 kJ/Mol für die Umwandlung des *cis*-1 in das *trans*-2 Konformer (Schema 1).^[7]



Schema 1: *cis/trans*-Isomerisierung der Peptidbindung N-terminal zum Prolin

In ungefalteten Proteinen dominieren normalerweise *trans*-Polypeptidketten, wobei in nativen Proteinen mit Prolin oft ein hoher Anteil von *cis*-Bindungen vorliegt.^[8-10]

G. Fischer entdeckte 1984 die Enzymklasse der PPlasen.^[11-14] Sie sind die ersten bekannten Enzyme, die auf die Katalyse von Konformationsänderungen spezialisiert sind. Inzwischen sind laut Proteindatenbank UniProt über 60 verschiedene humane PPlase-Typen bekannt.^[15] PPlasen sind in der Lage sowohl Oligopeptide als auch native Zustände und Faltungsintermediate von Proteinen zu isomerisieren. Diese Faltungsprozesse finden *in vivo* z.B. bei der ribosomalen Proteinsynthese, beim Transport von Polypeptidketten durch Membranen oder

2 Einleitung

der Bindung von Liganden statt.^[11-12] PPlasen sind ein wichtiger Bestandteil von Signalübertragungsketten, sind in verschiedensten malignen Zellen überexprimiert und spielen wohl auch bei vielen weiteren Erkrankungen eine wichtige Rolle.

PPlasen lassen sich in drei Untergruppen unterteilen:

- FK 506-bindende Proteine (FKBP)
- Cyclophiline (Cyp)
- Parvuline

Zwischen diesen drei Gruppen besteht keine Sequenzhomologie, FKBP's und Cyclophiline gehören jedoch beide zur Gruppe der Immunophilinen. Dies sind Bindungsproteine, die eine reversible Bindung mit Immunsuppressiva eingehen.

FKBP's binden an das makrocyclische Lacton und Immunsuppressivum FK 506 (Tacrolimus). Dieser Dimer-Komplex bindet an Calcineurin (Serin-Threonin-Phosphatase), welches für die Aktivierung von T-Zellen verantwortlich ist, und hemmt dadurch dessen Aktivität.^[16-18] FKBP's werden auch mit vielen neuronalen Erkrankungen in Verbindung gebracht.^[19]

Bisher sind 17 humane Isoformen des Cyclophilins bekannt,^[20] wobei die Cyclophiline A, B und D am besten untersucht sind. Cyclophilin (Cyp) bindet an das bekannte Immunsuppressivum Cyclosporin A (CsA). Dieser Cyp-CsA-Komplex reagiert analog zu FKBP mit Calcineurin und hemmt dadurch die Produktion von T-Zellen.^[19, 21] Cyclophiline spielen bei vielen Stoffwechsel- und Zellfunktionen und bei vielen Krankheiten eine wichtige Rolle. Es sind z.B. wichtige Einflüsse auf HIV,^[22] HCV und unterschiedlichste Krebsarten, wobei Cyclophilin meistens überexprimiert ist, sowie Entzündungen und die Signalübertragung zwischen Zellen bekannt.^[23-24]

Die dritte Gruppe, die Parvuline, bildet bezogen auf die Molmasse die kleinste Gruppe der PPlasen. Das wichtigste Enzym dieser Gruppe ist mit 163 Aminosäuren das Enzym Pin1, das in fast allen eukaryotischen Zellen vorkommt. Dieses

2 Einleitung

bietet dabei eine besondere Substratspezifität, da es selektiv die Isomerisierung von einem phosphoryliertem Serin oder Threonin vor Prolin ($\text{PO}_3\text{H}_2\text{Ser}(\text{PO}_3\text{H}_2\text{Thr})\text{-Pro}$) in Oligopeptiden oder Proteinen katalysiert.^[25-27] Pin1 besitzt eine N-terminale Protein-WW-Domäne, verantwortlich für die Substratspezifität, sowie eine C-terminale PPlase-Domäne für die katalytische Aktivität und Sequenzerkennung.^[28]

Pin1 ist in den meisten Tumorarten, vor allem bei Brust-, Prostata-, Lungen- und Darmkrebs, überexprimiert.^[28-34] Es ist ein Schlüsselement in der Signalübertragung von Zellen und bei der Immunabwehr, Asthma,^[28, 35-36] Alzheimer^[34, 36-37] und HCV.^[38]

Der Zellzyklus ist in eukaryotischen Zellen unterteilt in die Interphase (Wachstumsphase) und die M-Phase (Mitose), in der die Zellteilung stattfindet. Die Interphase ist wiederum unterteilt in die G_1 - (Wachstum der Zelle), S- (DNA-Replikation) und G_2 -Phase (Vorbereitung zur Mitose). Pin1 stellt hierbei einen mitotischen Regulator für den Übergang von der G_2 - in die M-Phase da. Bei einer Inhibierung von Pin1 wird die Mitose in dieser Phase angehalten, gefolgt von Apoptose.^[39]

Da PPlasen auf diese vielfältige Weise Krankheiten und Stoffwechselfunktionen beeinflussen, stellen sie ein sehr lohnenswertes Target in der Wirkstoffentwicklung dar.

2.5 Inhibitoren

1998 wurde von G. Fischer et al. der erste Inhibitor für Parvuline vorgestellt. Juglon (5-Hydroxy-1,4-naphthochinon) **1** wurde aus der Walnuß isoliert. Es inhibiert Parvuline durch eine doppelte Michael-Reaktion irreversibel ($K_i = 55.9 \pm 20.4 \text{ nM}$).^[40]

2 Einleitung

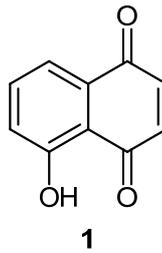


Abbildung 2: Juglon (5-Hydroxy-1,4-naphthochinon)

T. Uchida und Mitarbeiter fanden durch ein Bibliothekscreening die beiden Verbindungen PIB 2 und PIJ 3 mit IC_{50} -Werten von $1.5 \mu M$ für eine reversible Inhibition von Pin1.^[41]

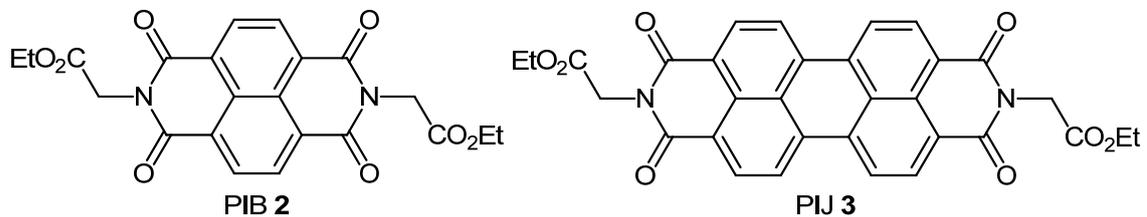


Abbildung 3: PIB 2 und PIJ 3

Auch konnte diese Arbeitsgruppe mit der sehr einfachen Struktur des Dipentamethylen-thiuram-monosulfid 4 von einer sehr guten Inhibition von Pin1 ($K_i = 0.05 \mu M$) berichten.^[42]

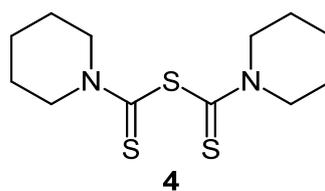


Abbildung 4: Dipentamethylthiurammonosulfid

Von E. Bayer und H. Waldmann wurden Derivate von Pepticinamin E 5 synthetisiert. Diese Verbindungen inhibieren in Krebszellen das Wachstum und führen zur Apoptose. Die besten IC_{50} -Werte der Derivate ergaben für Pin1 $0.6 \mu M$. Auch CypA und FKBP12 werden inhibiert mit Werten von $4.8 \pm 0.1 \mu M$ und $4.6 \pm 0.2 \mu M$.^[43]

2 Einleitung

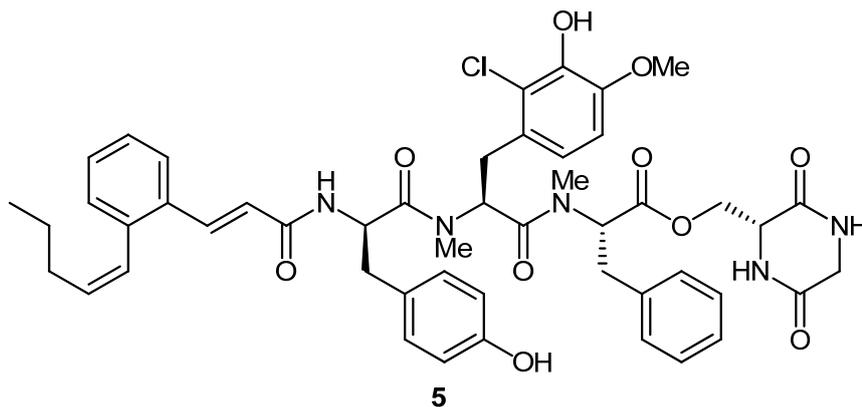


Abbildung 5: Peptidinamin E

Guo et al. synthetisierte auf Basis einer Pin1-Kristallstruktur konzipierte Verbindungen des Amido-phosphat-Typs **6** mit K_i -Werten für Pin1 bis 6 nM.^[44]

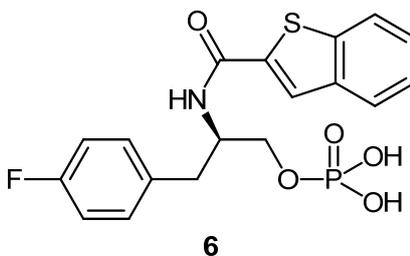


Abbildung 6: [(2R)-2-(1-Benzothiophen-2-ylformamido)-3-(4-fluorphenyl)propoxy]phosphonsäure

Durch ein Screening einer Peptid-Bibliothek konnten einige wirksame Peptid-Ketten für eine Pin1-Inhibierung ($K_i = 1.2 \pm 0.06$ nM) gefunden werden, allerdings zeigten diese keine Zellgängigkeit.^[45]

In einer anderen Arbeit wurde von zellgängigen cyclischen Peptiden berichtet ($IC_{50} = 0.031$ μ M).^[46]

Mit 1-(2-Chlor-6-fluorbenzoyl)-3-(9H-fluoren-9-yl)urea **7** und weiteren Derivaten konnten von J. Li effektive Inhibitoren für Cyclophilin synthetisiert werden ($IC_{50} = 1.52 \pm 0.1$ nM).^[47]

2 Einleitung

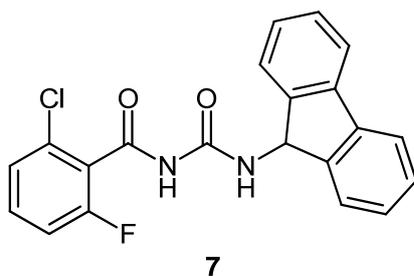


Abbildung 7: 1-(2-Chlor-6-fluorbenzoyl)-3-(9H-fluoren-9-yl)urea

In unserer Arbeitsgruppe wurden in den letzten 10 Jahren erfolgreich neue, effiziente Inhibitoren für Pin1 und Cyclophilin entwickelt. Bei Studien zur Totalsynthese von Fredericamycin A (siehe Kapitel 2.6), und dem damit verbundenen Aufbau eines spirocyclischen Zentrums wurden zufällig Verbindungen synthetisiert, die sich als Inhibitoren von Pin1 erwiesen.^[48]

In darauf folgenden Arbeiten wurden spirocyclische Benzofuranone synthetisiert. 5-Methoxy-3*H*-spiro[1-benzofuran-2,1'-cyclopentan]-3'-en-3-on **8** wies gegenüber Pin1 einen K_i -Wert von 65 μM ^[49-50] und 5-Methoxy-3'-methyl-2',3'-dihydro-2*H*-spiro[1-benzofuran-3,1'-indene]-2-on **9** spezifisch für CypA einen K_i -Wert von $21 \pm 4 \mu\text{M}$.^[23, 50] Die Arbeiten an diesen spirocyclischen Verbindungen gingen aus Versuchen zur Totalsynthese von Fredericamycin A (siehe Kapitel 2.6) hervor.

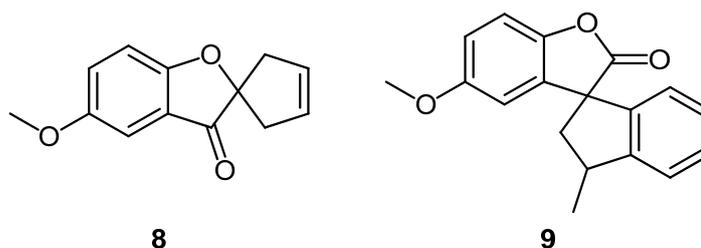
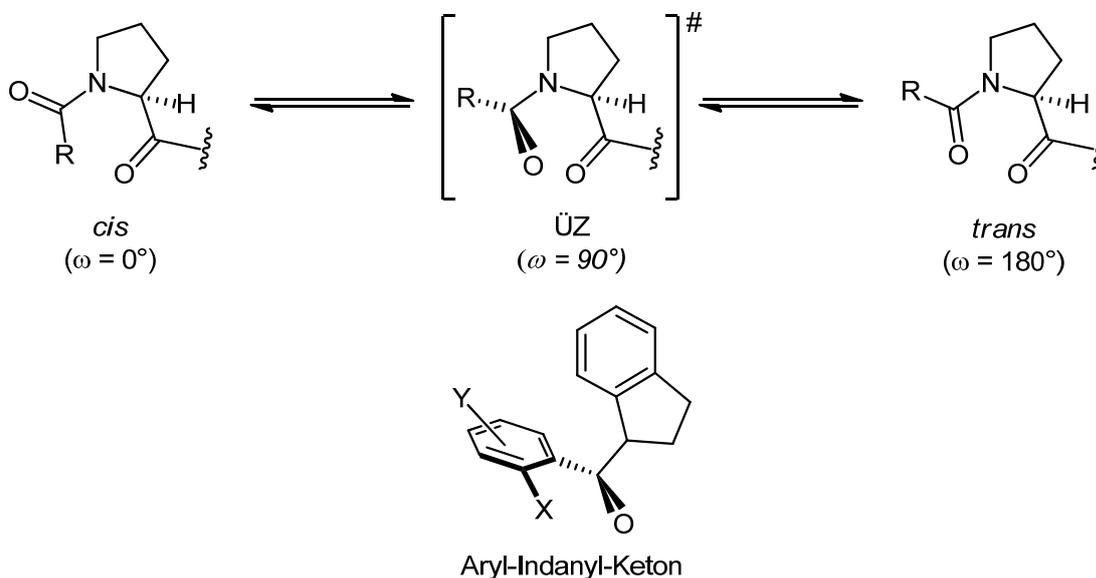


Abbildung 8: 5-Methoxy-3*H*-spiro[1-benzofuran-2,1'-cyclopentan]-3'-en-3-on **8** und 5-Methoxy-3'-methyl-2',3'-dihydro-2*H*-spiro[1-benzofuran-3,1'-indene]-2-on **9**

Bei weiteren Arbeiten wurde die neue Klasse der Aryl-Indanyl-Ketone eingeführt. Dabei wurde von der Idee ausgegangen, dass Aryl-Indanyl-Ketone sehr gut das Modell des Übergangszustandes (ÜZ) einer verdrillten Amidbindung nachahmen. In Schema 2 wird die Ähnlichkeit zwischen dem ÜZ der Peptidyl-Prolyl-Bindung, bei dem eine Änderung der Hybridisierung am Ringstickstoffatom stattfindet, und

2 Einleitung

dem Aryl-Indanyl-Keton, das auch eine Verdrillung zwischen der Carbonylgruppe und dem Fünfring aufweist, verdeutlicht.^[6, 8-9]



Schema 2: Übergangszustand (ÜZ) der *cis/trans*-Isomerisierung einer Peptidyl-Prolyl-Bindung. Das Aryl-Indanyl-Keton imitiert den ÜZ.

Die entwickelten Aryl-Indanyl-Ketone (Abbildung 9) weisen gute Inhibierungseigenschaften im mikro-molaren Bereich auf. Verbindung **10** inhibiert hierbei selektiv CypA (siehe Tabelle 1).

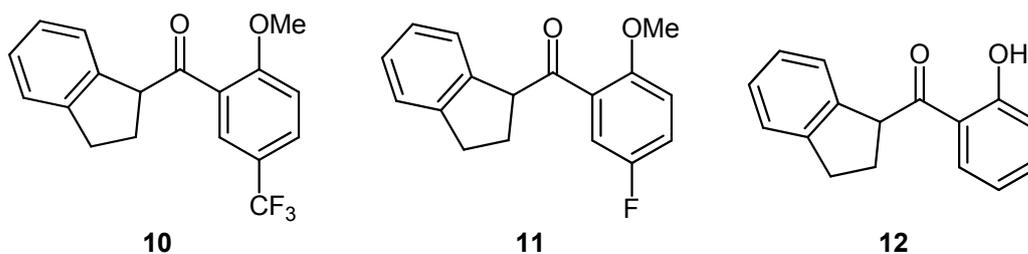


Abbildung 9: Aryl-Indanyl-Ketone

Des Weiteren wurde die neue Substanzklasse der Biaryl-Indanyl-Ketone (Abbildung 10) synthetisiert. Diese bieten eine sehr gute Inhibierung von Pin1 als auch selektiv CypA bis in den nano-molaren Bereich (siehe Tabelle 1).^[6, 23] In Kapitel 3.1.2.1 wird die selektive Inhibierung weiter diskutiert.

2 Einleitung

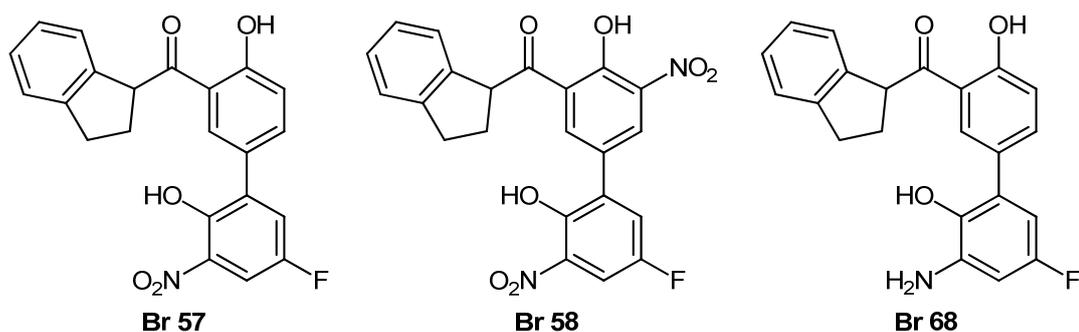


Abbildung 10: Biaryl-Indanyl-Ketone

Verbindung	8	9	10	11	12	Br 57	Br 58	Br 68	(R)-Br 45	(S)-Br 45
Pin1	65	20	3.3	8.7	5.1	0.5	0.2	0.41	5.6	51
K _i [μM]	CypA	21	10				0.52	0.3	7.5	>100
	CypB	>100	>100				>100	12	40	>100

Tabelle 1: Ergebnisse von Inhibitionsmessungen^[6, 23] (Verbindung 14 in Abbildung 12, Seite 23)

2.6 Fredericamycin A

Fredericamycin A **13** wurde nach dem National Cancer Institute in Frederick, Maryland benannt und dort auch von Pandey und Mitarbeitern 1981 aus dem Bakterienstamm *Streptomyces griseus* isoliert.^[51] Es zeigt eine hohe Cytotoxizität gegenüber mehreren Tumorzelllinien und hat eine hohe antibiotische Wirkung. Eine starke Hemmung der RNA- und Proteinbiosynthese, vergleichbar mit der Wirkung des Antibiotikums Tetracyclin, sowie der DNA-Synthese konnte nachgewiesen werden^[52]. Auch wird von der Inhibierung von Topoisomerase berichtet.^[53]

2 Einleitung

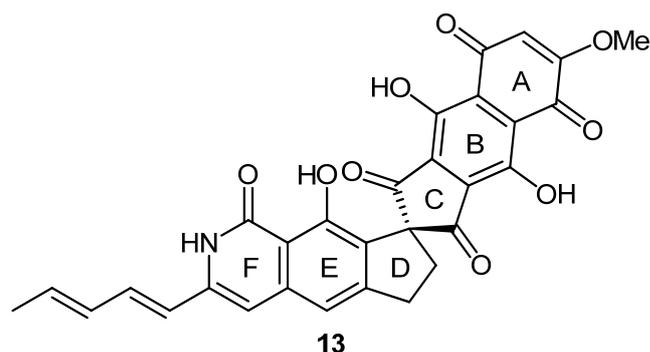


Abbildung 11: Fredericamycin A 13

Die vielfältige Wirkweise von Fredericamycin A als auch seine außergewöhnliche spirocyclische Struktur machen diese Verbindung zu einem interessanten Forschungs- und Synthese-Objekt. Bis heute wurden sieben Totalsynthesen von Fredericamycin A beschrieben.^[54-65]

In unserem Arbeitskreis wurden einige Arbeiten zur Totalsynthese von Fredericamycin A beschrieben und eine sehr kurze Route zur Synthese der DEF-Building Blocks entwickelt.^[66-67]

2.7 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist die Weiterentwicklung der von Boris Féaux de Lacroix^[6] eingeführten Biaryl-Indanyl-Ketone (Abbildung 10) durch Synthese weiterer potenter Derivate. Die Substanzen sollen dabei weiter für die Inhibition der humanen peptidyl-propyl-*cis/trans* Isomerasen Pin1 und Cyclophilin optimiert werden. Auf der Seite des Biaryl-Teils sollen weitere Substituenten variiert werden, um die Wirksamkeit der Substanzen zu erhöhen.

Auf Seiten des Indanyl-Teils sollen Substituenten eingeführt werden. Auch wird eine enantiomerenreine Synthese der Biaryl-Indanyl-Ketone vorgestellt. In Vorarbeiten hatten sich bei Inhibitionsmessungen signifikante Unterschiede zwischen

2 Einleitung

den beiden Enantiomeren von α -methylsubstituierte Monoaryl-Indanyl-Ketonen **Br 45** an Pin1 und Cyclophilin ergeben (siehe Tabelle 1).^[6, 23] Da die Monoaryl-Indanyl-Ketone in racemischer Form jedoch weniger potent sind als die Biaryl-Indanyl-Ketone und da *R*-Enantiomer von **Br 45** eine höhere Wirksamkeit aufweist, sollen enantiomerenreine Biaryle synthetisiert werden.

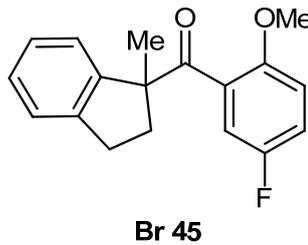


Abbildung 12: (5-Fluor-2-methoxyphenyl)(1-methylindan-1-yl)methanon **Br 45**

Der Indanyl-Teil soll durch einen 1-Benzofuran, 2,3-Dihydro-1-benzofuran als auch durch den DEF-Building Block des Fredericamycin A ersetzt werden. Letzteres konnte leider nicht zu Ende geführt werden.

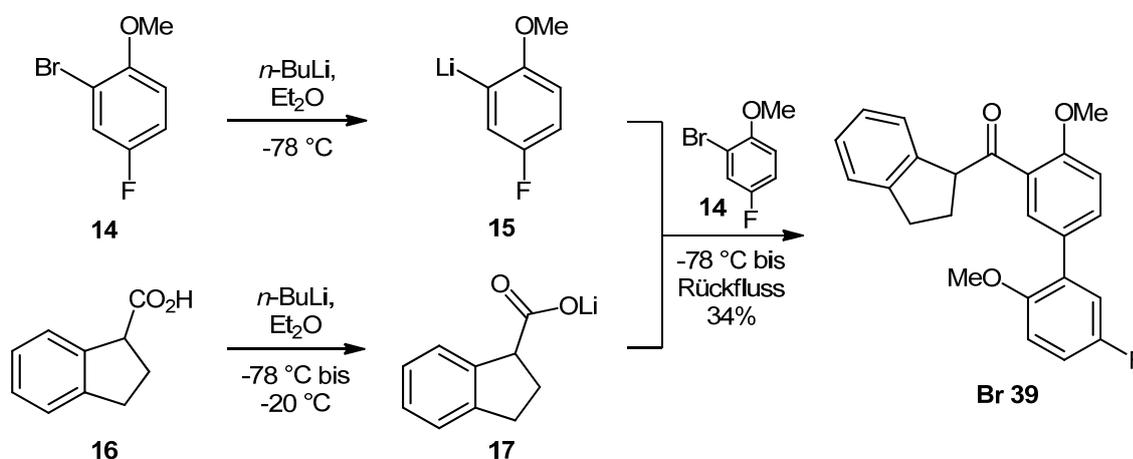
Die Aktivitätsmessungen werden an der Max-Planck-Forschungsstelle für Enzymologie der Proteinfaltung in Halle durchgeführt. Die dort vermessenen Substanzen werden mit **Br X** bezeichnet.

2 Einleitung

3 Hauptteil

3.1 Synthese von Biaryl-Indanyl-Ketonen

Von Boris Féaux de Lacroix wurden die ersten Biaryl-Indanyl-Ketone entwickelt.^[6] Dabei wurde zufällig eine neuartige Domino-Reaktion gefunden, die die Synthese von Biaryl-Indanyl-Ketonen in einer Stufe ermöglicht (Schema 3). Zunächst sollte eine verbesserte Synthese für **Br 39**^[8-9] entwickelt und der Mechanismus der Domino-Reaktion aufgeklärt werden.



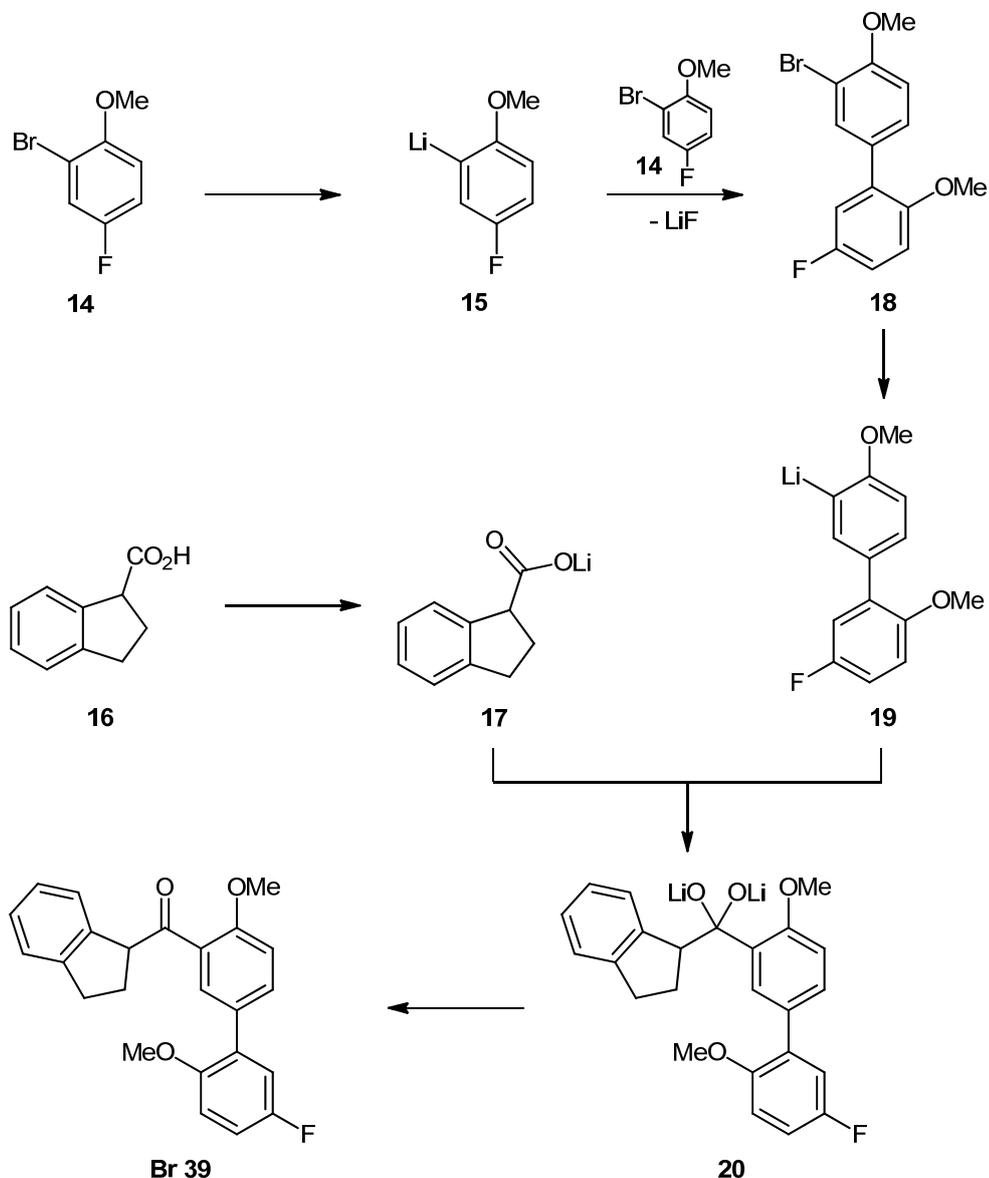
Schema 3: Domino-Reaktion für die Bildung des Biaryl-Indanyl-Ketons **Br 39**

Zwei Äquivalente des 2-Lithium-4-fluoranisol **15**, gebildet durch Brom-Lithium-Austausch am 2-Brom-4-fluoranisol **14**, reagieren in Diethylether unter der Bildung des Biaryl-Indanyl-Ketons **Br 39**. Hierbei bildet sich sowohl die Aryl-Carbonyl-Bindung als auch regioselektiv die Aryl-Aryl-Kupplung durch nucleophile aromatische Substitution.

Wir vermuten, dass, sobald das Aryl-Lithium **15** gebildet wird, dieses an das Arylbromid **14** in *ipso*-Position zum Fluor addiert, gefolgt von der Eliminierung von Lithiumfluorid. An diesem Biaryl **18** (Schema 4) findet ein weiterer Brom-Lithium-Austausch unter Bildung der Biaryl-Lithium-Verbindung **19** statt, welches wiederum das Indan-1-carboxylat **17** nucleophil angreift, um über das Dillithium-Intermediat **20** das Biaryl-Indanyl-Keton **Br 39** zu bilden.^[68]

3 Hauptteil

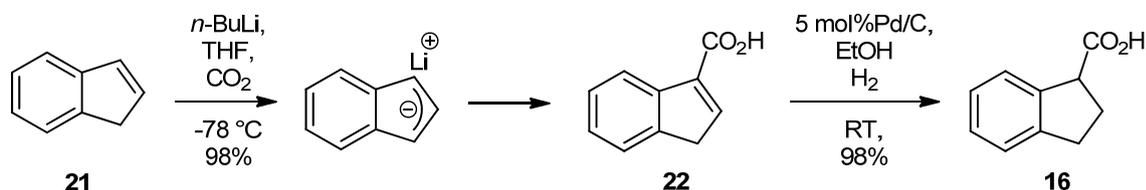
Diese Vermutung wurde in dieser Arbeit überprüft, indem während der Bildung der Biaryl-Verbindung **19** zu unterschiedlichen Zeitpunkten Proben gezogen wurden. Diese Proben wurden mit Wasser bzw. Deuteriumoxid hydrolysiert. Dabei konnte das Hydrolyseprodukte des Biaryls **19** aus Wasser, bei dem das Lithium durch ein Proton ersetzt ist, sowohl mit NMR-Spektroskopie und GC/MS nachgewiesen werden. Das Analoge Produkt aus Deuteriumoxid, bei dem das Lithium durch Deuterium ersetzt ist, konnte durch NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden. Wird im weiteren Verlauf der Reaktion auf der Zwischenstufe **20** mit Deuteriumhydroxid hydrolysiert, so erhält man ein am Indanyl-Teil in α -Position zur Carbonylfunktion deuteriertes Produkt **Br 39**.



Schema 4: Vermutete Bildungsweise des Biaryl-Indanyl-Ketons

3 Hauptteil

Es wurden viele Versuche zur Steigerung der Ausbeute durchgeführt. Dabei wurde ersichtlich, dass das abschließende Kochen, wie in Vorschrift 5.7.1 beschrieben, für eine erhöhte Ausbeute notwendig ist. Wird als Lösungsmittel THF statt Diethylether eingesetzt, findet keine Umsetzung statt.



Schema 5: Synthese der Indan-1-carbonsäure **16**

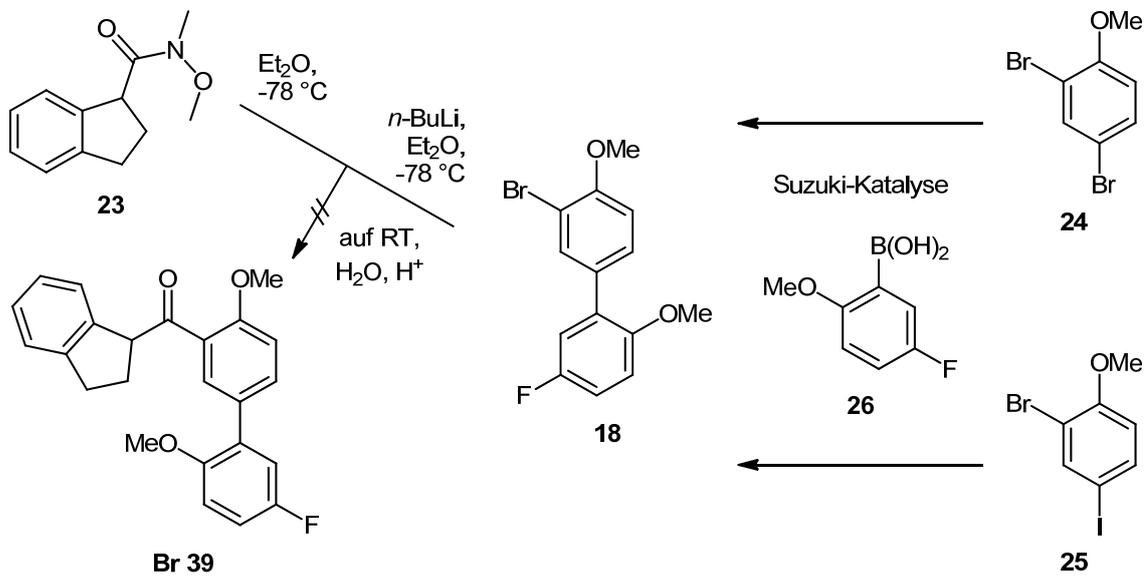
Die verwendete Indan-1-carbonsäure ist leicht zugänglich. Dabei wird Inden **21** mittels *n*-Buthyllithium lithiiert und anschließend mit Trockeneis zur Inden-1-carbonsäure **22** umgesetzt. Im Anschluss wird unter Normalbedingungen mit Palladium auf Aktivkohle katalytisch hydriert, um die Indan-1-carbonsäure **16** zu erhalten.

3.1.1 Versuche zur Synthese von Biaryl-Indanyl-Ketonen durch Suzuki-Kupplung

Es wurde nun versucht die Ausbeute zu erhöhen, indem erst der Biaryl-Teil **18** aufgebaut und aufgereinigt wird und dieser anschließend in einer weiteren Reaktion mit dem Indanyl-Teil über das Weinreb-Amid **23** gekuppelt wird (Schema 6). Das Biaryl **18** sollte hier über eine Suzuki-Kupplung zwischen einem Anisol **24** / **25** und der 5-Fluor-2-methylphenylboronsäure **26** zugänglich gemacht werden. Es wurden viele unterschiedliche Reaktionsbedingungen und Katalysator-Systeme ausprobiert (Schema 12), allerdings konnte in keinem Fall eine hohe Ausbeute erzielt werden. Auch ergaben sich große Probleme bei der Aufreinigung des Produktes. Säulenchromatographisch konnte das Produkt nicht sauber isoliert werden und wurde deshalb in Anschluss destilliert. Des Weiteren

3 Hauptteil

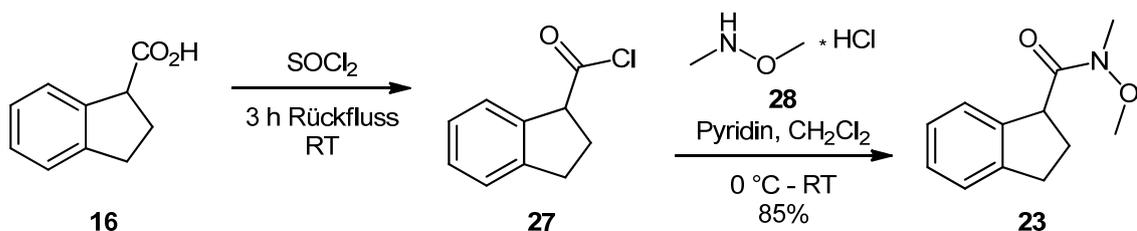
konnte das Produkt nicht, wie gewünscht, mit dem Weinreb-Amid **23** gekuppelt werden.



Schema 6: Syntheseversuch von **Br 39** über die Kupplung des Suzuki-Produktes **18** mit dem Weinreb-Amid **23**

3.1.1.1 Weinreb-Amid-Synthesen

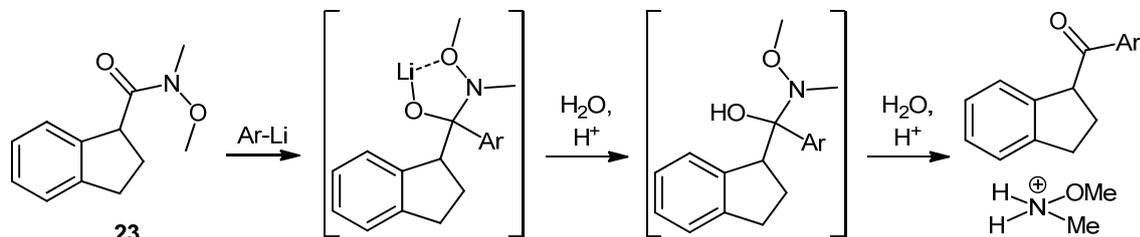
Für die Synthese des Weinreb-Amids **23** wird die Indan-1-carbonsäure **16** erst mit Thionylchlorid zum Säurechlorid **27** umgesetzt.^[69-70] Anschließend wird das Säurechlorid **27** mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid **28** zum Weinreb-Amid umgesetzt.^[71-72]



Schema 7: Synthese des Indan-1-carbonsäurechlorids **27** und des Weinreb-Amids *N*-Methoxy-*N*-methyl-indan-1-carboxamid **23**

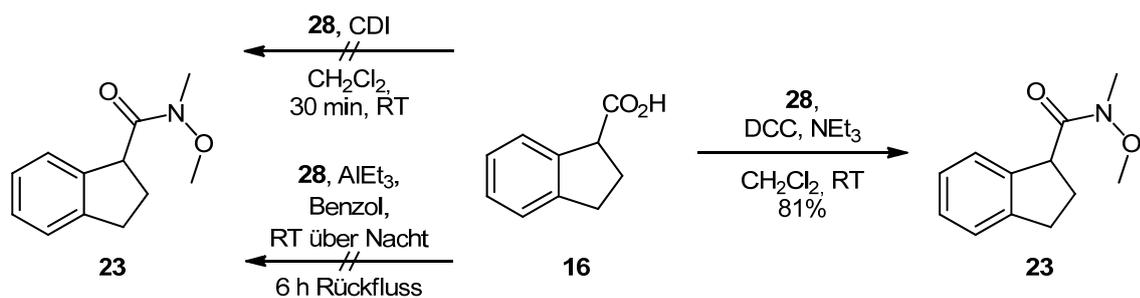
3 Hauptteil

Nach einem Brom-Lithium-Austausch wird ein Lithium-Organyl (Ar-Li) an die Ketogruppe des Weinreb-Amids **23** addiert (Schema 8). Hierbei bildet sich ein stabiler Chelatkomplex, der durch Hydrolyse das Keton freisetzt.



Schema 8: Übergangszustand der Reaktion vom Weinreb-Amid **23** mit einem Lithium-Organyl

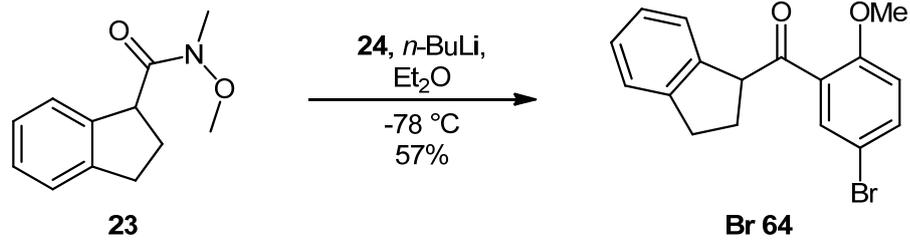
Im Weiteren wurden verschiedene Synthesewege ausprobiert, die das Weinreb-Amid **23** in nur einem Syntheseschritt zugänglich machen sollten (Schema 9). Die Indan-1-carbonsäure **16** wurde mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Triethylamin und *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid **28** umgesetzt.^[73] Allerdings erwies sich der als Nebenprodukt entstehende Harnstoff als Problem, da er sich nicht vom Weinreb-Amid **23** abtrennen ließ. Es wurde außerdem versucht die Carbonsäure **16** mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI)^[74] oder mit Triethylaluminium^[75] und *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid **28** umzusetzen. Bei beiden Reaktionen konnte kein Produkt gefunden werden.



Schema 9: Syntheserversuche für die Darstellung des Weinreb-Amids

Aus dem Weinreb-Amid konnte auch noch das Aryl-Indanyl-Keton **Br 64**^[6] durch einfachen Brom-Lithium-Austausch am 2,4-Dibromanisol **24** und anschließender Addition synthetisiert werden.

3 Hauptteil

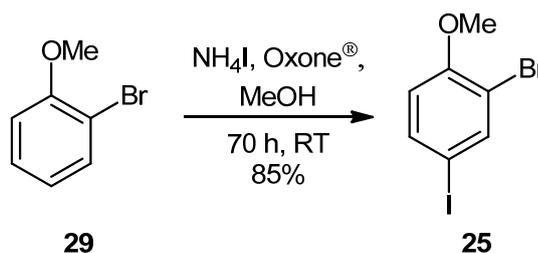


Schema 10: Synthese von **Br 64**^[6]

3.1.1.2 Versuche zur Synthese von Biaryl-Indanyl-Ketonen durch Suzuki-Kupplung

Es wurden mehrere Versuche mit unterschiedlichen Reaktionsbedingungen durchgeführt (Schema 12), um das Biaryl **18** aus dem Anisol **24** und 5-Fluor-2-methylphenylboronsäure **26** mit [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichlorpalladium(II) (Pd(dppf)Cl₂) als Katalysator aufzubauen.^[76] Es wurde dabei über unterschiedlich lange Zeiträume erhitzt und gerührt. Auch wurden Umsatzversuche bei verschiedenen Temperaturen in der Mikrowelle durchgeführt. Da die Ausbeuten bei allen Versuchen nicht befriedigend waren, wurde das 2,4-Dibromanisol **24** gegen das 2-Brom-4-iodanisol **25** ausgetauscht, um mit Iod eine bessere Abgangsgruppe zu erhalten.

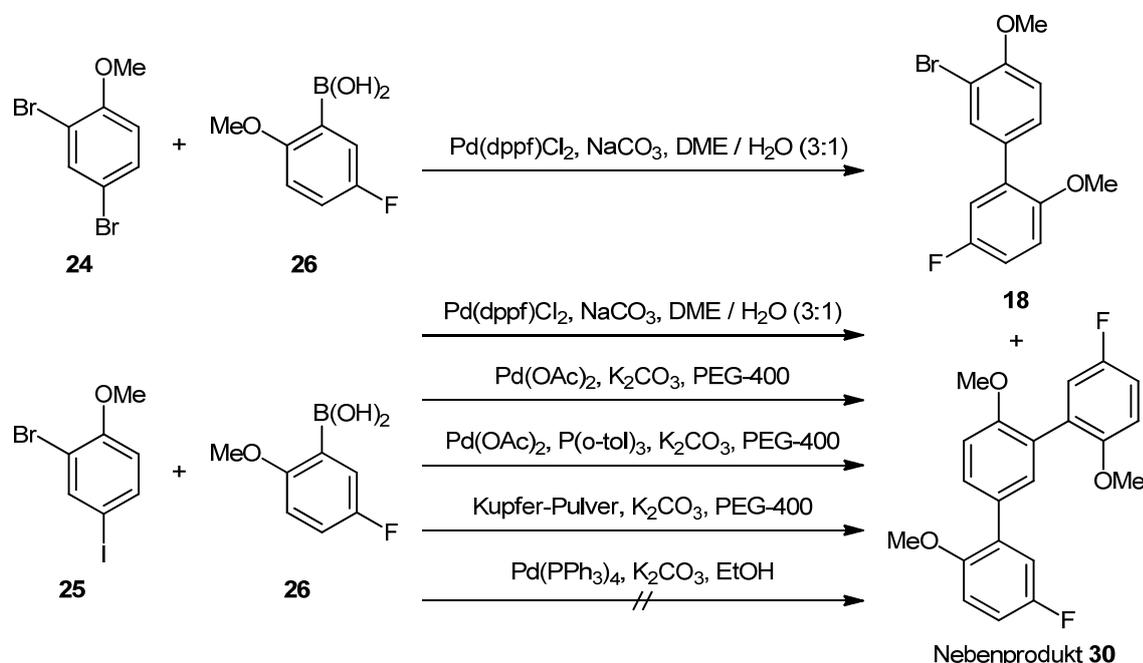
Für die Darstellung von 2-Brom-4-iodanisol **25** wird 2-Bromanisol **29** mit Ammoniumiodid und Kaliumperoxymonosulfat (Oxone[®]) umgesetzt. Dabei fungiert das Ammoniumiodid als Iod-Quelle und das Oxone[®] als Oxidationsmittel.^[77]



Schema 11: Synthese von 2-Brom-4-iodanisol **25**^[77]

3 Hauptteil

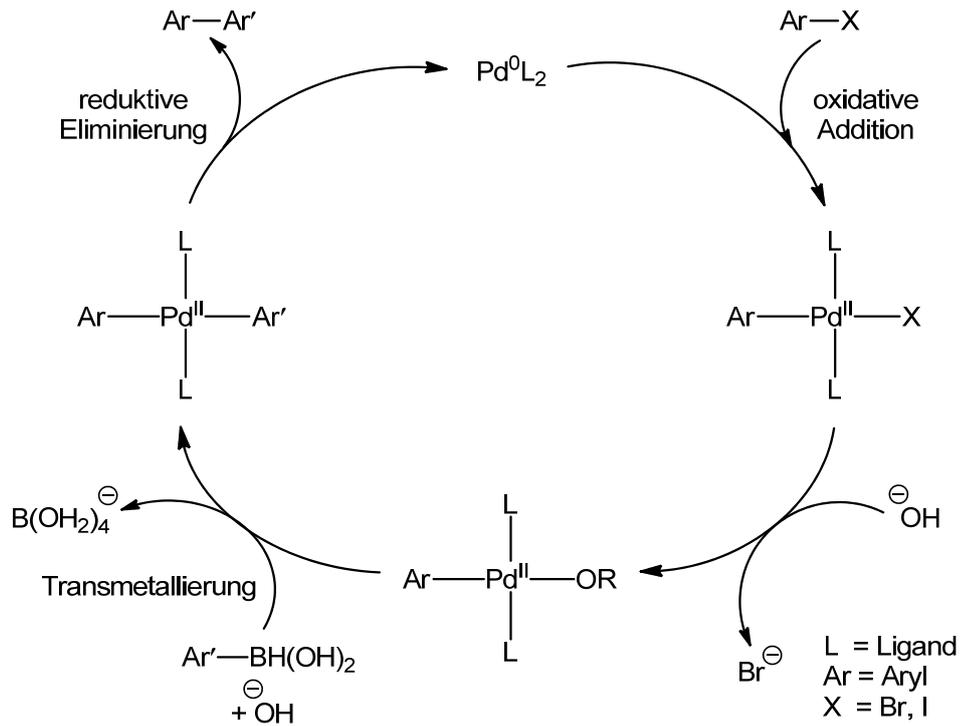
An dem 2-Brom-4-iodanisol **25** wurden in Verbindung mit 5-Fluor-2-methylphenylboronsäure **26** weitere Katalysatorsysteme getestet. Mit Palladium(II)acetat ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) in Polyethylenglycol (PEG-400) wurde bei unterschiedlichen Temperaturen über unterschiedlich lange Zeiten erhitzt.^[78] Es wurde auch mit ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) und Tri-*o*-tolylphosphin ($\text{P}(\text{o-tol})_3$) in PEG-400^[79-80] und mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) in Ethanol umgesetzt.^[81] Bei letzterer Reaktion fand keine Umsetzung statt. Außerdem wurde mit Kupferpulver als Katalysator für eine ligandenfreie Szuzuki-Kupplung in PEG-400 erhitzt.^[82] Als Nebenprodukt der Suzuki-Reaktion konnte in fast allen Ansätzen die Triaryl-Verbindung **30** bestimmt werden.



Schema 12: Syntheseversuche von Biaryl **18** durch Suzuki-Kupplung

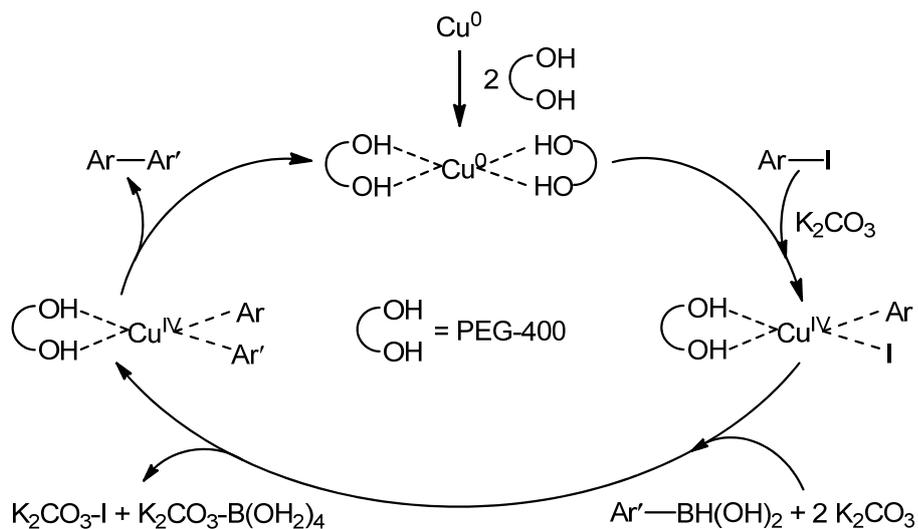
Im Mechanismus der Suzuki-Kupplung (Schema 13) findet als erstes eine oxidative Addition und Insertion des Pd^0 -Komplexes in das Aryl-Halogenid unter Bildung des Pd^{II} -Komplexes. Das Halogen X kann durch die Base substituiert werden, wodurch der Pd^{II} -Komplex elektrophiler wird und die Transmetallierung mit der Boronsäure erleichtert wird. Im Anschluss erfolgt die reduktive Eliminierung des Kreuzkupplungsproduktes.

3 Hauptteil



Schema 13: Katalysezyklus der palladiumkatalysierten Suzuki-Reaktion^[81]

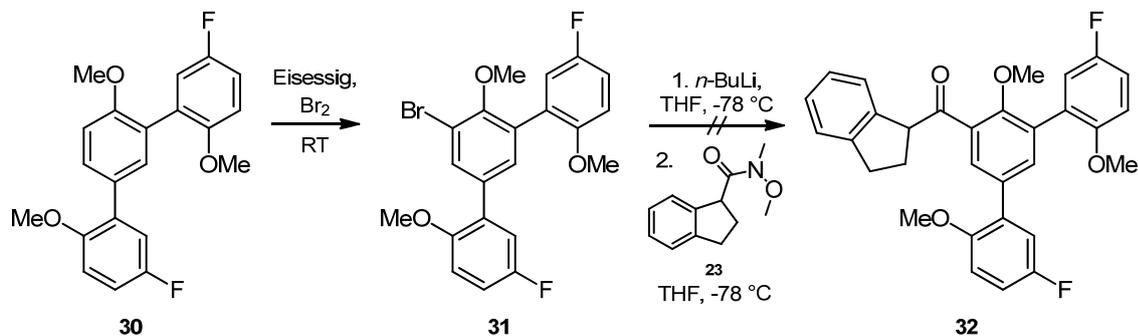
Der Mechanismus der ligandenfreien kupferpulverkatalysierten Suzuki-Miyaura-Kupplung^[82] verläuft höchstwahrscheinlich ähnlich der palladiumkatalysierten Suzuki-Reaktion. Hierbei fungiert PEG-400 wahrscheinlich sowohl als Lösungsmittel als auch als Ligand.



Schema 14: Mechanismus der ligandenfreien kupferpulverkatalysierten Suzuki-Miyaura-Kupplung^[82]

3 Hauptteil

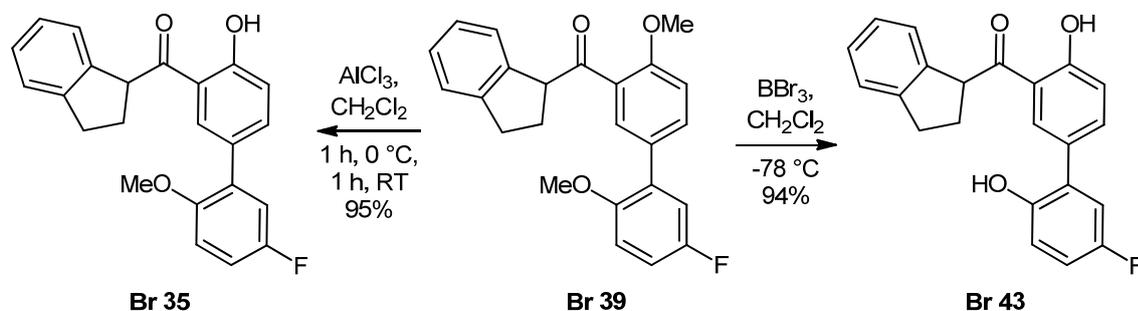
In einer Reaktion wurde versucht, das Nebenprodukt **30** der Suzuki-Reaktionen zu bromieren (Schema 15) und direkt über Brom-Lithium-Austausch und Addition mit dem Weinreb-Amid **23** umzusetzen. Die Verbindung **31** konnte als Zwischenprodukt ohne Aufreinigung nachgewiesen werden, die Zielverbindung **32** konnte jedoch nicht erhalten werden.



Schema 15: Syntheseversuch mit der Triarylverbindung **30**

3.1.2 Synthese von Derivaten der Biaryl-Indanyl-Ketone

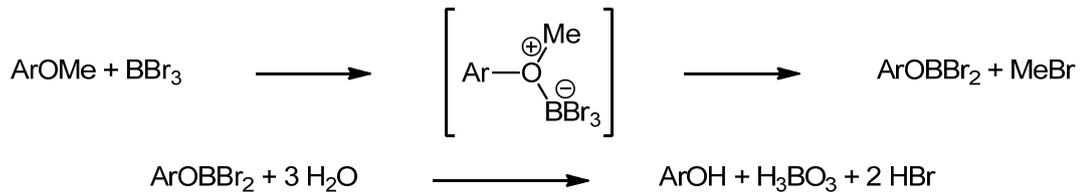
Für weitere Untersuchungen sollten die in der Arbeit von Lacroix^[6] synthetisierten sehr potenten Amino- und Nitro-Derivate der Biaryl-Indanyl-Ketone nachsynthetisiert werden. Diese hatten sich als sehr effektive Inhibitoren des Pin1 erwiesen und sollten in weiteren Untersuchungen auf ihre Inhibition gegenüber Cyclophilin getestet werden.



Schema 16: Synthese von **Br 43** und **Br 35**

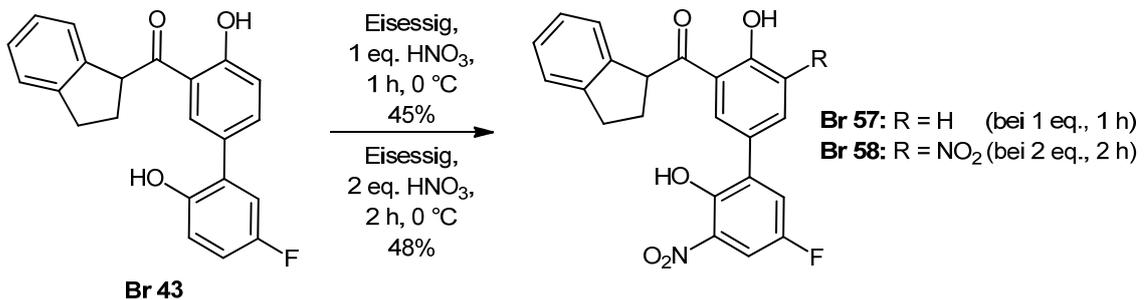
3 Hauptteil

Durch Umsetzung von **Br 39** mit AlCl_3 konnte die zur Ketogruppe *ortho*-ständige Methoxygruppe entschützt werden, um **Br 35** zu erhalten.^[6] Bei der Verwendung von BBr_3 werden beide Methoxygruppen entschützt, indem das BBr_3 an den etherischen Sauerstoff komplexiert und nach einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion und Hydrolyse den Alkohol freisetzt.^[83]



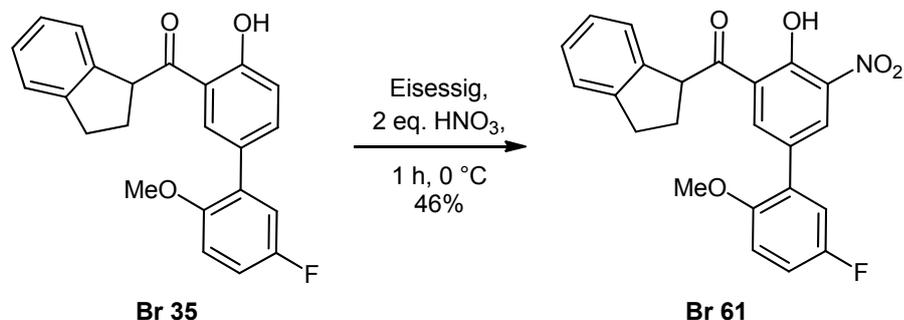
Schema 17: Mechanismus für die Reaktion von BBr_3 mit Methoxygruppen

Bei der Nitrierung von **Br 43** erhält man sowohl die Mono- **Br 57** als auch die Dinitro-Verbindung **Br 58**.^[84] Durch Variation der Reaktionsbedingungen kann die bevorzugte Bildung einer der Verbindungen etwas gesteuert werden.



Schema 18: Nitrierung von **Br 43**

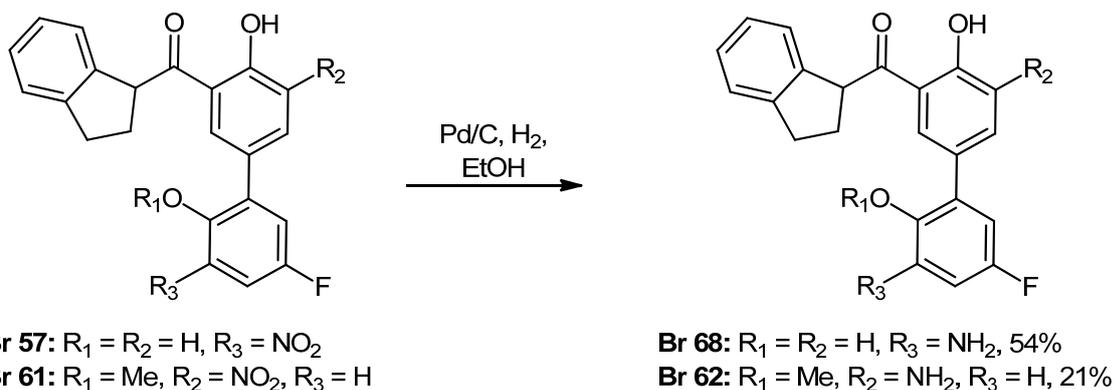
Aus **Br 35** erhält man durch Nitrierung unter gleichen Bedingungen nur das Mononitro-Produkt **Br 61**.



Schema 19: Nitrierung von **Br 35**

3 Hauptteil

Die beiden Mono-Nitroverbindungen **Br 57** und **Br 61** können unter Normaldruck mit Wasserstoff zur entsprechenden Aminoverbindung reduziert werden. Bei der Aufarbeitung durch Umkristallisation aus Ethanol von **Br 68** ist Vorsicht geboten, da beobachtet wurde, dass das Fluor durch das Ethanol substituiert wurde.



Schema 20: Hydrierung der Nitroverbindungen

3.1.2.1 Aktivitätsmessungen

Die Inhibitionsmessungen gegen Pin1 wurden bereits in den Arbeiten von Lacroix veröffentlicht.^[6, 8-9] Wie schon in Kapitel 2.5 erwähnt, zeigt **Br 58** gegenüber Pin1 die beste Aktivität. Das Amin **Br 68** zeigt eine leicht bessere Aktivität als die Nitroverbindung **Br 57**. Die beiden Derivate mit einer Methoxygruppe zeigen eine deutlich schlechtere Aktivität.

Substanz	Br 57	Br 58	Br 61	Br 62	Br 68
K_i [μM]	0.500	0.198	1.10	4.93	0.407
IC_{50} [μM]	0.496	0.168	1.10	4.61	0.406

Tabelle 2: Inhibierung von Pin1^[6]

3 Hauptteil

Da die räumliche Anordnung des aktiven Zentrums von Pin1 und der Cyclophilin-Ähnlichkeiten aufweisen, sollten die aktiven Verbindungen auch auf die Inhibition von Cyclophilinen getestet werden.

Die genaue Durchführung der Messungen kann in der Arbeit von Cordellia Schiene-Fischer nachgelesen werden.^[23]

Der natürliche CypA-Inhibitor CsA inhibiert mit einem K_i -Wert von 2.9 nM, kann dabei aber nicht zwischen den 6 wichtigsten humanen Cyclophilin-Arten unterscheiden (Tabelle 3). Die Inhibierung von CypA und CypB unterscheidet sich nur um den Faktor 3. Die Verbindung **Br 58** hingegen inhibiert *in vitro* sehr selektiv CypA. Bezogen auf CypA ist die Inhibierung von CypB, CypC und USA-Cyp durch **Br 58** um den Faktor 200 geringer. Bezogen auf CypA ist die selektive Inhibierung von CypD und PPiLi immer noch um den Faktor 4.6 bzw. 56 geringer. Sowohl hydrophobe als auch polare Wechselwirkungen scheinen die treibende Kraft für die Bindung des aktiven Zentrums an den Inhibitor zu sein. Dabei spielen anscheinend kleine Unterschiede in der räumlichen Anordnung von Substituenten im aktiven Zentrum eine wichtige Rolle für die selektive Inhibition.

Enzym	Ähnlichkeit zu CypA (%)	K_i [nM] CsA	K_i [μ M]		
			Br 58	Br 68	Br 62
CypA	100	2.9	0.52 ± 0.15	0.3 ± 0.1	1.7 ± 0.5
CypB	63	8.4	> 100	12 ± 5	8.6 ± 0.9
CypC	56	7.7	> 100	> 100	
CypD	75	6.7	2.42 ± 0.76	6.28 ± 0.73	
PPiLi	46	9.8	29 ± 7	> 100	
USA-Cyp	55	91	> 100	> 100	

Tabelle 3: Inhibierung von Cyclophilinen^[23]

3 Hauptteil

Br 68 bindet stärker an CypA als **Br 58**, kann aber nicht die Selektivität erreichen. Hier ergibt sich ein Unterschied in der Inhibierung von CypA und CypB mit dem Faktor 40. **Br 62** inhibiert weder CypA noch CypB in vergleichbarer Stärke. **Br 68** bietet damit zwar die bessere Inhibition, **Br 58** bietet jedoch die weitaus bessere Selektivität.

In Abbildung 13 wird der Einfluss von **Br 58** auf zelluläre Funktionen gezeigt. Von CsA ist bekannt, dass es die Funktion von CypA und CypB als chemotaktischer Wirkstoff für Leukozyten inhibiert. CypA- bzw. CypB-Lösungen wurden mit **Br 58** versetzt und auf die chemotaktische Aktivität von Maus CD4⁺ T Zellen untersucht. Als positive Kontrolle diente das Chemokin RANTES. Bei reinen CypA- und CypB-Lösungen und bei RANTES fand eine Wanderung der Maus CD4⁺ T Zellen statt. Bei der Zugabe von **Br 58** wurde die durch CypA induzierte Chemotaxis fast vollständig inhibiert. Auf CypB kann kein Einfluss festgestellt werden. Die zuvor gemessene *in vitro* Selektivität kann hier auch in einem biologischen System gezeigt werden.^[23]

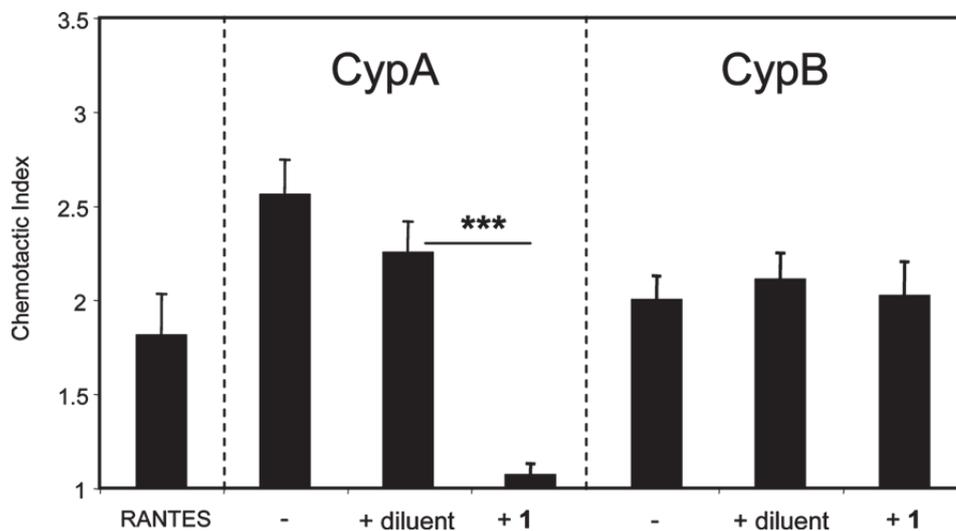


Abbildung 13: **Br 58** inhibiert die chemotaktische Aktivität von CypA, aber nicht von CypB^[23]

3.1.2.2 Theoretische Studien zur Inhibierung durch Computer Modelling

Von S.V. Sambasivarao und O. Acevedo^[24] wurden Theoretische Studien durch Computer Modelling zur Bindungsweise von **Br 58** an CypA und CypB durchgeführt und sie bestätigen, dass die Selektivität auf unterschiedlichen Bindungsweisen aufgrund leichter Unterschiede in der räumlichen Anordnung der aktiven Zentren zurückzuführen ist. Die Berechnungen legen nahe, dass die Bindungsaffinität von **Br 58** mit der Fähigkeit des Inhibitors zusammenhängt, die beiden katalytischen Reste Arg55 (Arginin) und Asn102 (Asparagin) in CypA und Arg63 und Asn110 in CypB zu stabilisieren.

In CypA tritt eine van der Waals Wechselwirkung zwischen einem Wasserstoff von Arg55 und einem Sauerstoff der Nitrogruppe auf, welche sich näher am Indanyl-Teil von **Br 58** befindet (Abbildung 14). Stabilisierende, nichtbindende Wechselwirkungen über Wasserstoffbrücken bestehen zwischen dem Inhibitor und Asn102, Ala101 (Alanin), Gly72 (Glycin) und Lys82 (Lysin). Eine solche Wasserstoffbrücke besteht z.B. zwischen Ala101 und der Hydroxy-Gruppe, die weiter vom Indanyl-Teil entfernt ist.

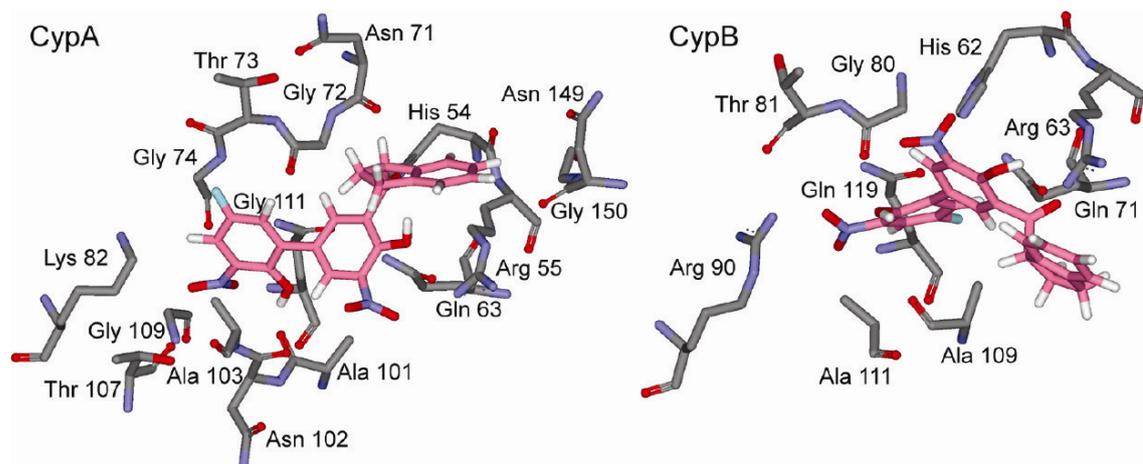


Abbildung 14: Aktive Zentren von CypA und CypB mit den wichtigsten Resten und gebundenem Inhibitor **Br 58**^[24]

Die schwächere Bindung in CypB geht auf eine schwächere Wechselwirkung zwischen dem Inhibitor und Arg63 und Asn110 zurück. Zwischen dem Car-

3 Hauptteil

bonyl-Sauerstoff von **Br 58** und einem Wasserstoff von Arg63 besteht eine van der Waals Wechselwirkung. Zwischen dem Inhibitor und Asn110 besteht eine nichtbindende Wechselwirkung. Die stärkste Wechselwirkung besteht zwischen der Nitro-Gruppe, die am weitesten vom Indanyl-Teil entfernt ist, und Arg90. Zusätzlich binden zwei Wassermoleküle an die beiden Hydroxy-Gruppen. Diese treten in dem Inhibitor-CypA-Komplex nicht auf.

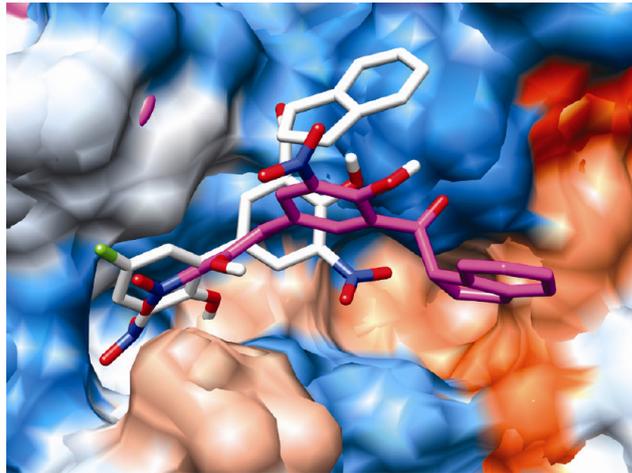


Abbildung 15: Übereinandergelegte aktive Zentren von CypA (grau) und CypB (pink) mit gebundenem Inhibitor **Br 58**^[24]

In Abbildung 15 sind die beiden Bindungsarten von **Br 58** in CypA und CypB übereinandergelegt. Der größte Unterschied besteht in der Orientierung des Indanyl-Teils. In CypA zeigt der Indanyl-Teil in eine polare Region, wobei der Carbonyl-Sauerstoff eine schwache nicht bindende Wechselwirkung mit His54 (Histidin) eingeht und in dessen Richtung zeigt. In CypB liegt der Indanyl-Teil in einer hydrophoben Bindungstasche.

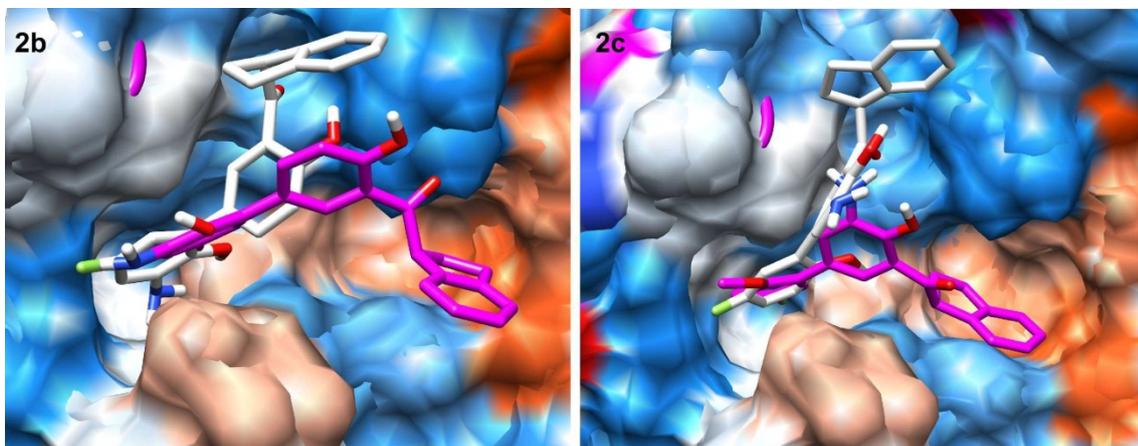


Abbildung 16: Übereinandergelegte aktive Zentren von CypA (grau) und CypB (pink) mit gebundenem Inhibitor **Br 68** (links) und **Br 62** (rechts)^[24]

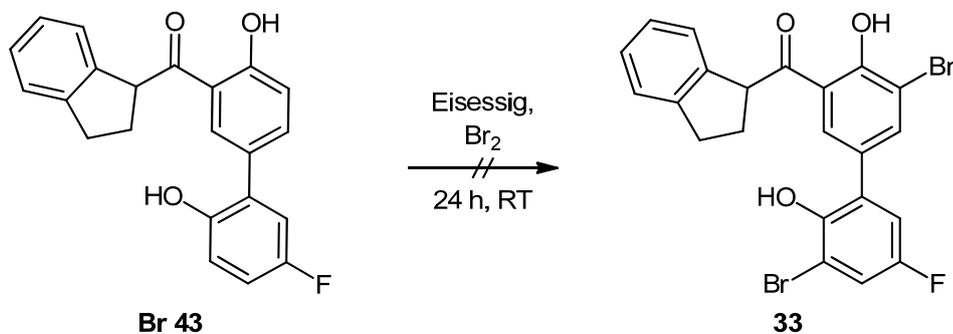
3 Hauptteil

In Abbildung 16 sind die übereinandergelegten aktiven Zentren mit den darin gebundenen Inhibitoren **Br 68** und **Br 62** dargestellt.

Die Simulationen deuten auch darauf hin, dass der Inhibitor **Br 58** den Übergangszustand im aktiven Zentrum von CypA und CypB nachahmt und dabei in CypA die nichtbindende Wechselwirkung zu den katalytischen Resten Arg und Asn gestärkt wird. In CypB werden diese Wechselwirkungen jedoch geschwächt.

3.1.3 Synthese von Derivaten durch Halogenierung

Durch die guten Ergebnisse bei der Inhibition durch die Biaryl-Indanyl-Ketone sollten weitere Derivate synthetisiert werden. Dabei sollte versucht werden, die Nitro- und Amin-Gruppen durch Halogenide zu ersetzen.

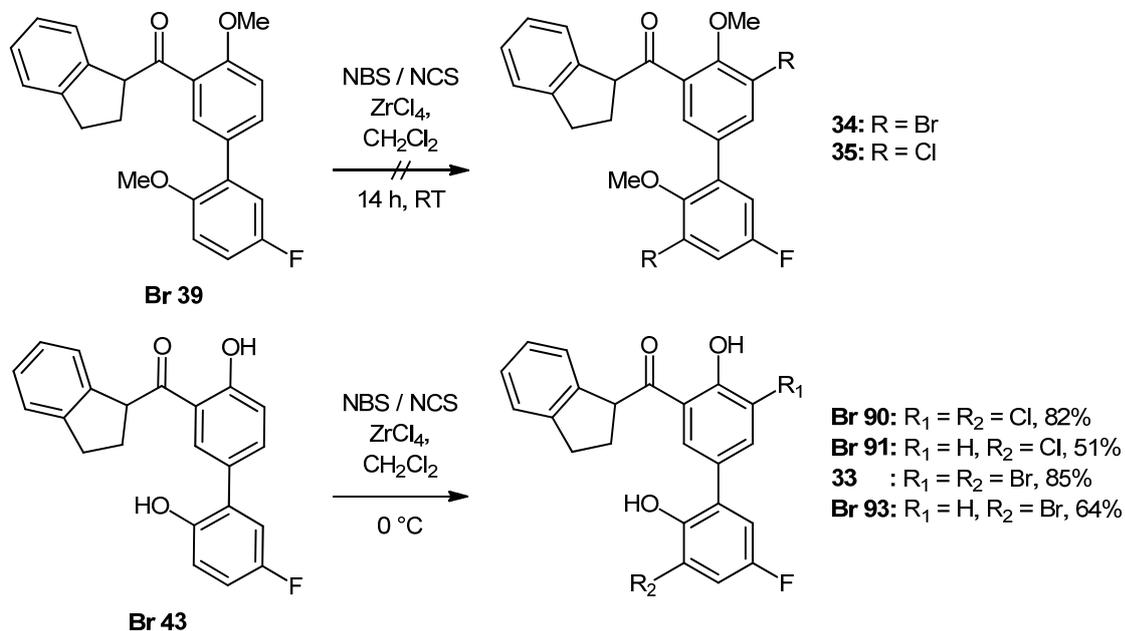


Schema 21: Syntheseversuch der Halogenierung

Es wurde versucht, nach einer Standardvorschrift^[85] **Br 43** mit Brom umzusetzen. Da dies zu keinem Ergebnis führte, wurde eine Vorschrift von Yamamoto et al. genutzt (Schema 22), um **Br 43** mit *N*-Chlorsuccinimid (NCS) und *N*-Bromsuccinimid (NBS) und Zirconiumtetrachlorid umzusetzen. Mit einem oder zwei Äquivalenten kann jeweils das einfach oder doppelt halogenierte Produkt erhalten werden. Die Verbindung **33** konnte leider nicht sauber isoliert

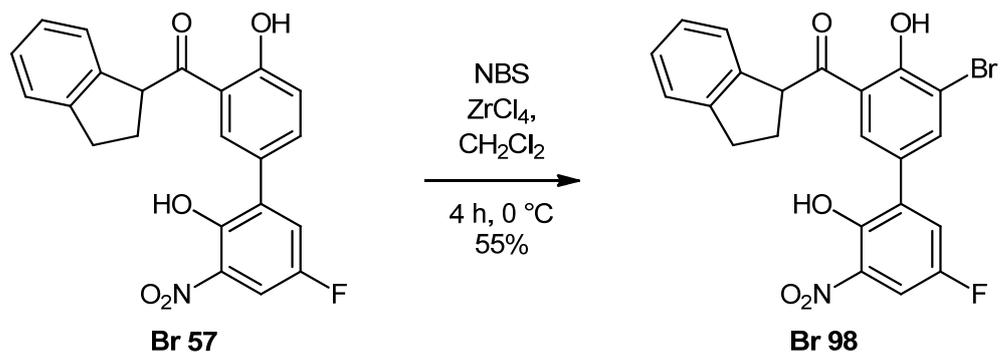
3 Hauptteil

werden. Das in diesem Ansatz entstehende einfach bromierte Nebenprodukt **Br 93** konnte mit keiner Methode von Verbindung **33** abgetrennt werden. Die Umsetzung von **Br 39** führte zu keinem Produkt.^[86]



Schema 22: Halogenierungsreaktionen

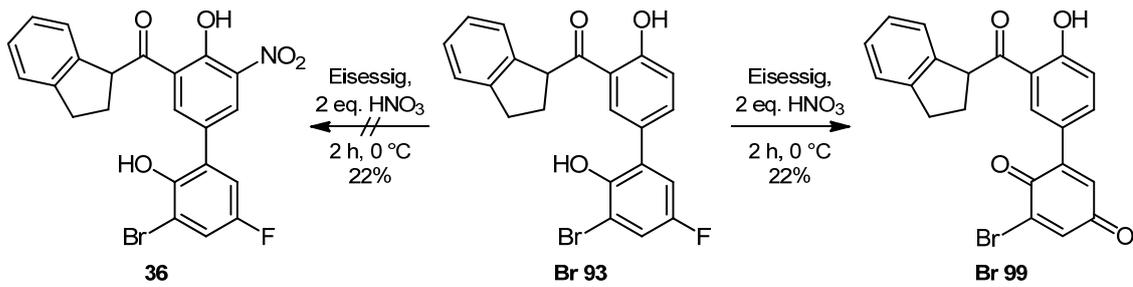
Br 57 wurde bromiert, um ein Nitro-Brom-Derivat zu erhalten.



Schema 23: Bromierung von **Br 57**

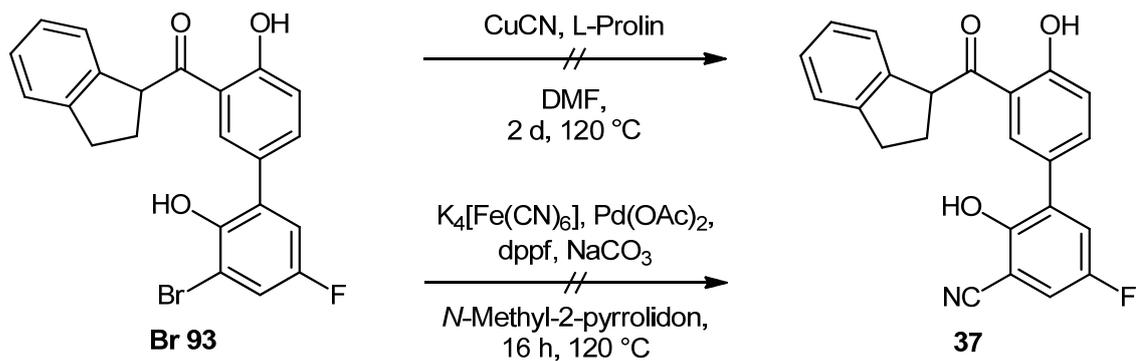
Die Nitrierung von **Br 90** führte nicht zum gewünschten Produkt. **Br 93** wurde stattdessen zum Chinon **Br 99** oxidiert.

3 Hauptteil



Schema 24: Nitrierungsversuch von **Br 90**

An Verbindung **Br 93** wurden versucht, das Brom gegen Cyanid zu ersetzen. Nach einer Vorschrift von Ding et al.^[87] wurde ein Austausch mit Kupfer(I)-cyanid und L-Prolin durch eine Rosenmund-von-Braun-Reaktion versucht. Auch ein Austauschversuch durch eine palladiumkatalysierte Reaktion mit Kaliumhexacyanoferrat(II) führte zu keinem Produkt.



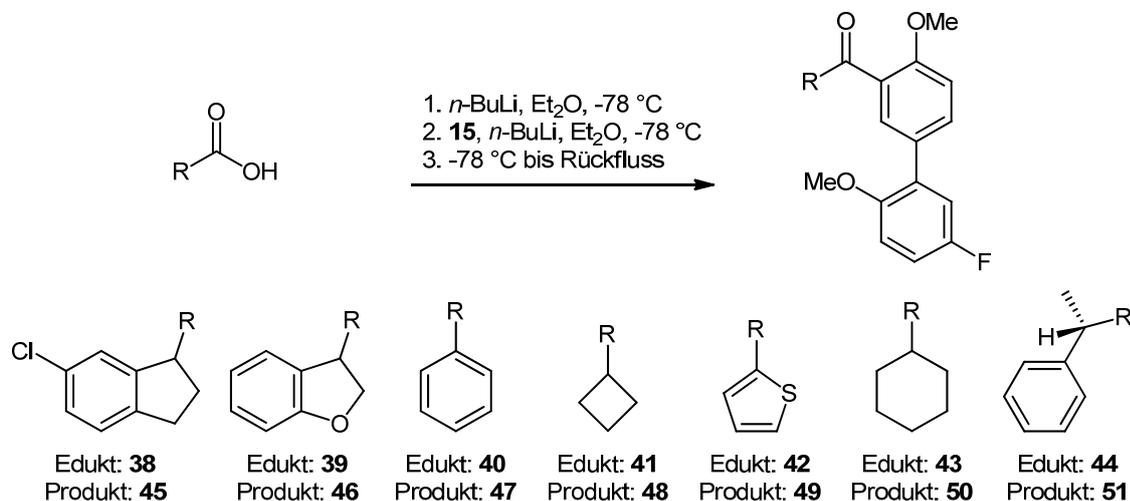
Schema 25: Versuche zum Brom-Cyanid-Austausch

3.1.4 Synthese von Biaryl-Keton-Derivaten

Es wurde versucht, weitere Derivate zu synthetisieren, wobei der Indanyl-Teil ersetzt werden sollte. Hierfür wurde versucht 6-Chlorindan-1-carbonsäure **38**, 2,3-Dihydro-1-benzofuran-3-carbonsäure **39**, Benzoesäure **40**, Cyclobutancarbonsäure **41**, Thiophene-2-carbonsäure **42**, Cyclohexancarbonsäure **43** und (S)-(+)-Phenylpropionsäure **44** mittels Domino-Reaktion zum Biaryl-Keton um-

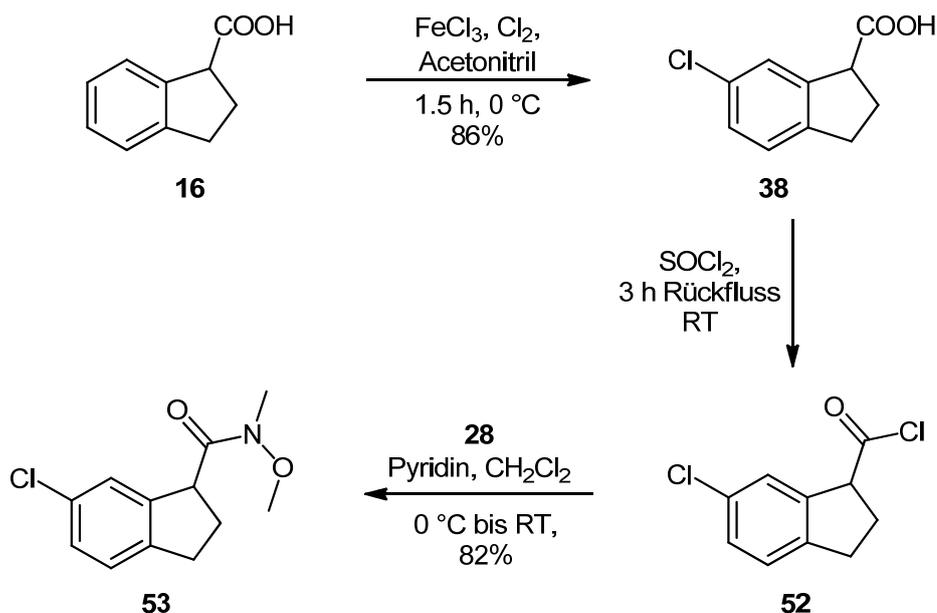
3 Hauptteil

zusetzen. In keinem Fall konnte ein sauberes Produkt isoliert werden (Schema 26). Daher sollte nun versucht werden, weitere Derivate über den Weg der Suzuki-Kupplung zu synthetisieren.



Schema 26: Syntheseveruche von Biaryl-Keton-Derivaten durch Domino-Reaktion

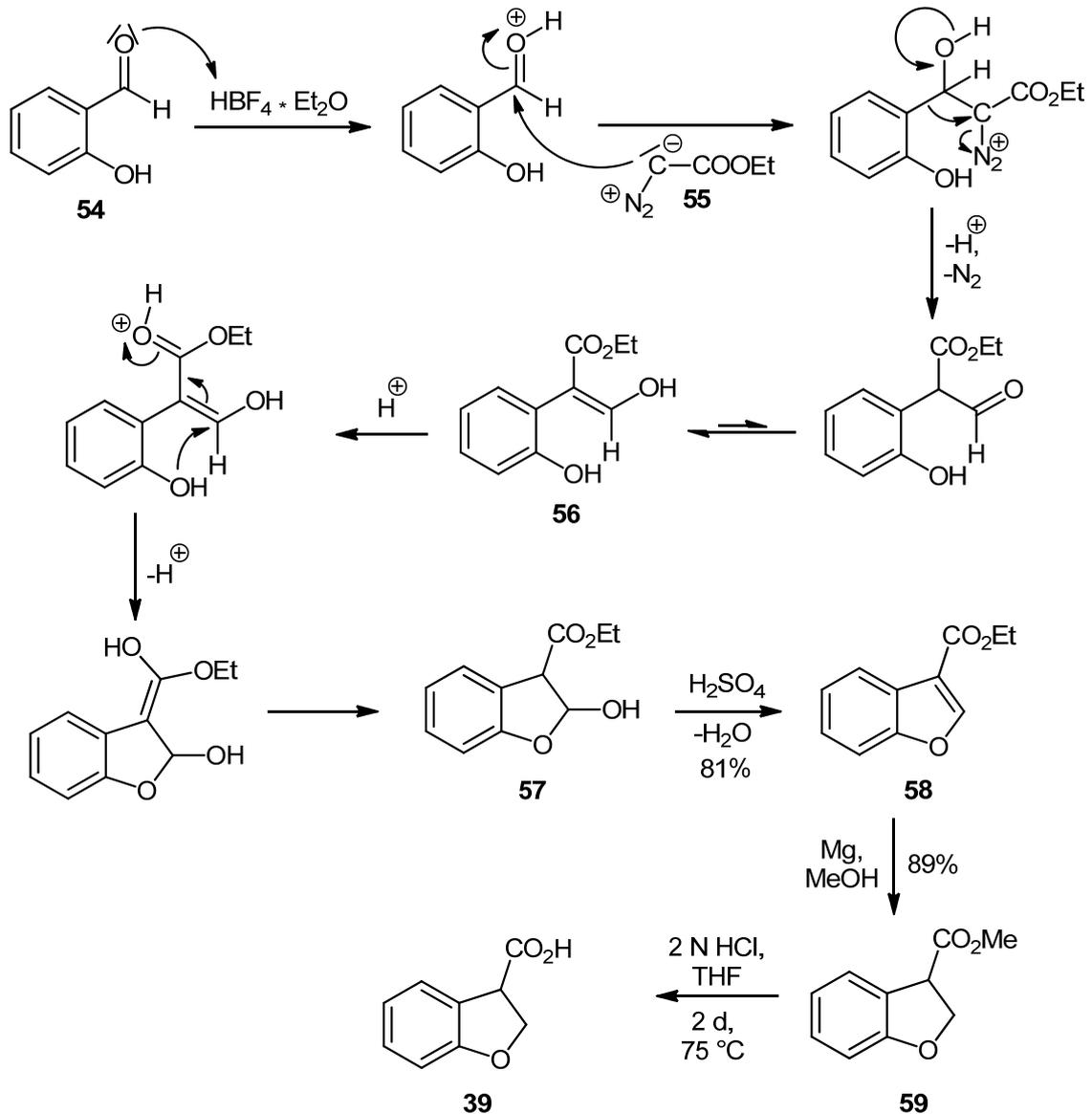
Die 6-Chlorindan-1-carbonsäure **38** wurde ausgewählt, da sie ausgehend von Indan-1-carbonsäure **16** leicht zugänglich ist und durch den Chlor-Substituenten eine Möglichkeit besteht, diesen Substituenten nachträglich durch andere Substituenten zu ersetzen.



Schema 27: Synthese des 6-Chlorindanyl-Teils

3 Hauptteil

Für die Synthese von 6-Chlorindan-1-carbonsäure **38** wird Indan-1-carbonsäure **16** mit einem Equivalent Eisen(III)chlorid und Chlor in einer Acetonitril-Lösung umgesetzt.^[88] Hierbei wird selektiv in der 6-Position chloriert. Über das Säurechlorid **52** wird anschließend das Weinreb-Amid **53** aufgebaut.

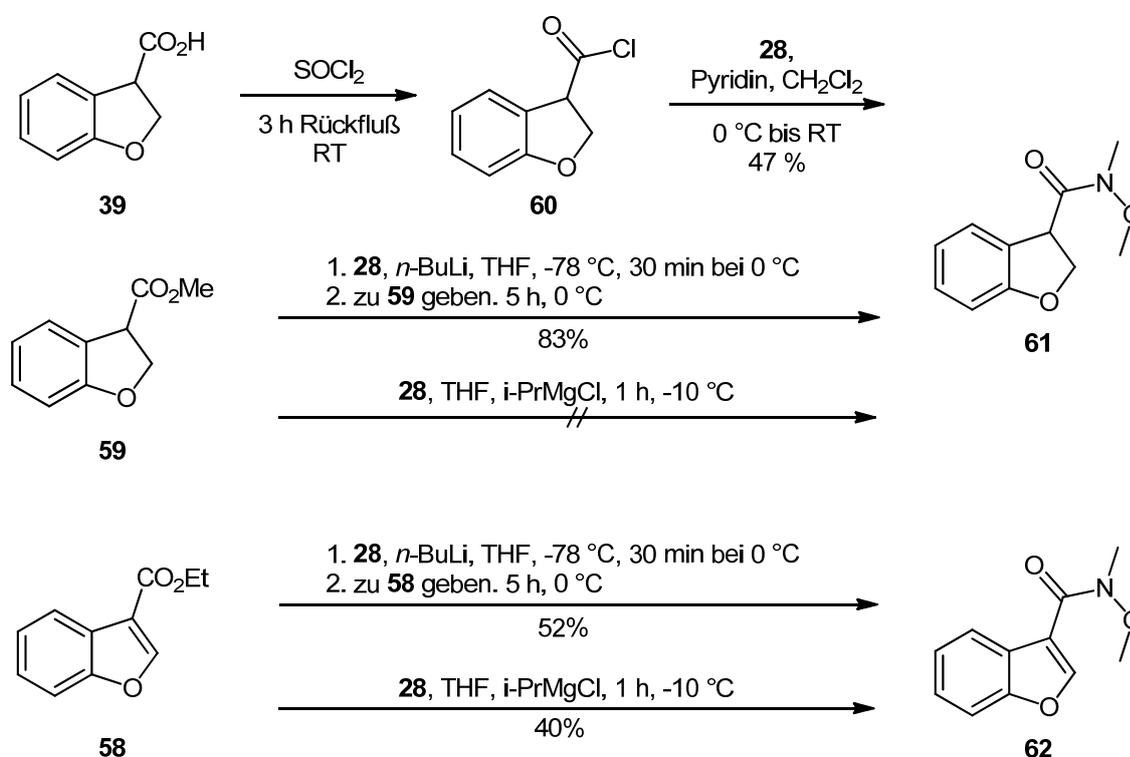


Schema 28: Synthese der 2,3-Dihydro-1-benzofuran-3-carbonsäure **39**

Des Weiteren sollten aus den Bausteinen der 2,3-Dihydro-1-benzofurane und Benzofurane weitere Derivate dargestellt werden. Die strukturelle Einheit dieser Verbindungen ist in vielen Natur- und Wirkstoffen verbreitet und sie zeigen eine vielseitige biologische Aktivität. Dieses Gerüst lässt sich nach einer Vorschrift von Hossain et al.^[89] in einer Zwei-Stufen-Eintopf-Synthese aufbauen.

3 Hauptteil

Ausgehend von Salicylaldehyd **54** wird mit katalytischer Mengen $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ der Carbonyl-Sauerstoff protoniert und mit Ethyldiazoacetat **55** umgesetzt. Eine anschließende Aryl-Migration ergibt **56**, welches nach Tautomerisierung und Säure-katalysierter Cyclisierung das Halbacetal **57** ergibt. Dieses wird, ohne isoliert zu werden, einer Dehydratisierung mit konzentrierter Schwefelsäure unterzogen und ergibt den Ethylester **58**. Mit Magnesium wird der Ethylester **58** in Methanol zum Methylester **59** reduziert, wobei hierbei eine gleichzeitige Umesterung stattfindet.^[90] Die Verseifung zur Carbonsäure **39** wurde anschließend unter sauren Bedingungen durchgeführt.^[91]



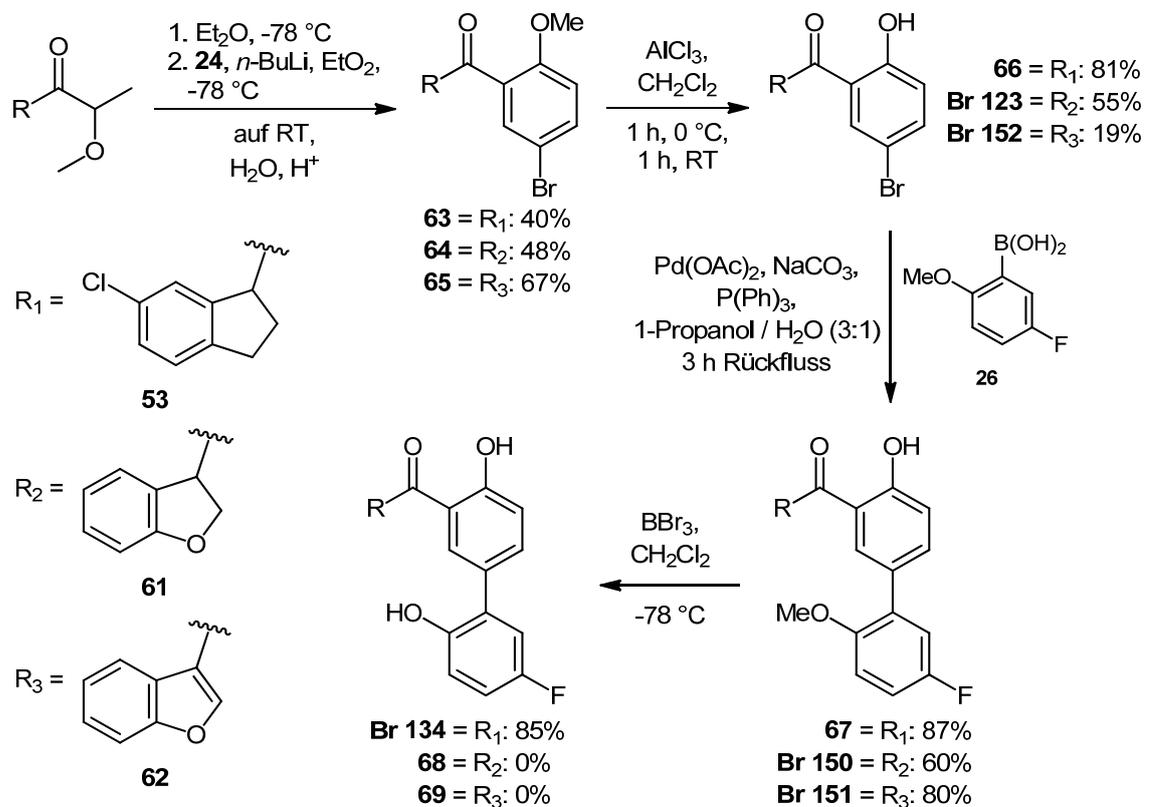
Schema 29: Synthese von Weinreb-Amid-Derivaten

Es wurden im Anschluss verschiedene Versuche unternommen die Weinreb-Amide **61** und **62** aus der Carbonsäure **39** und dem Methylester **59** des 2,3-Dihydro-1-benzofurans sowie des Ethylesters **58** des Benzofurans zu synthetisieren. Die Carbonsäure **39** wurde über das Säurechlorid **60** zum Weinreb-Amid umgesetzt. Sowohl der Methylester **59** als auch der Ethylester **58** konnten nach einer Vorschrift von Davis und Chao^[92] mit n -Buthyllithium und dem N,O -Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid **28** umgesetzt werden. Der Ethylester **58** konnte auch mit Isopropylmagnesiumchlorid und N,O -Dimethylhydroxylamin

3 Hauptteil

Hydrochlorid **28** umgesetzt werden.^[93-94] Mit dem Methylester **59** erfolgte unter diesen Bedingungen kein Umsatz.

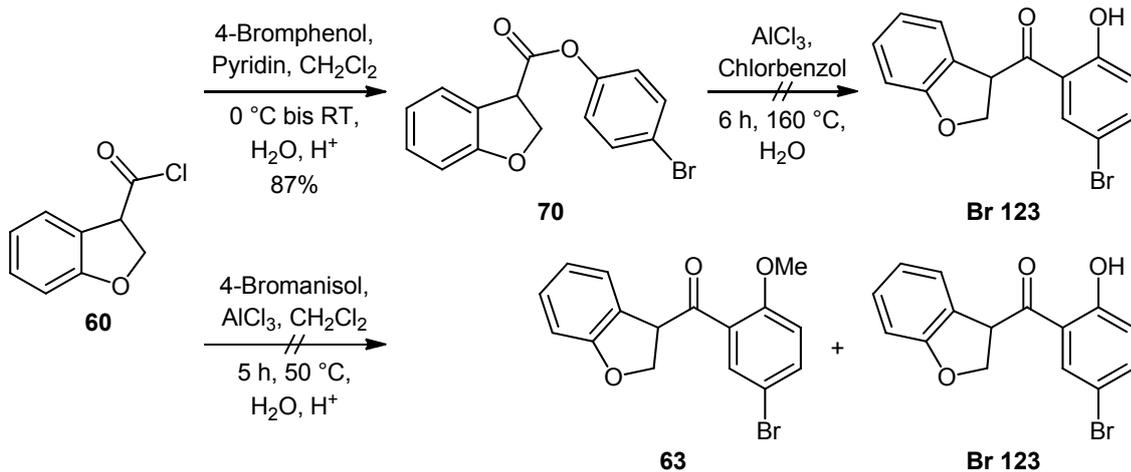
Die Weinreb-Amide **53**, **61** und **62** wurden mit dem 2,4-Dibromanisol **24** zu den entsprechenden Aryl-Ketonen umgesetzt. Aus diesen konnten mit Aluminiumchlorid die Phenol-Ketone **66**, **Br 123** und **Br 152** dargestellt werden, welche wiederum über eine Suzuki-Kupplung mit Palladium(II)acetat und Triphenylphosphin zu den entsprechenden Biaryl-Ketonen umgesetzt werden konnten.^[95]



Schema 30: Synthese von Biaryl-Keton-Derivaten

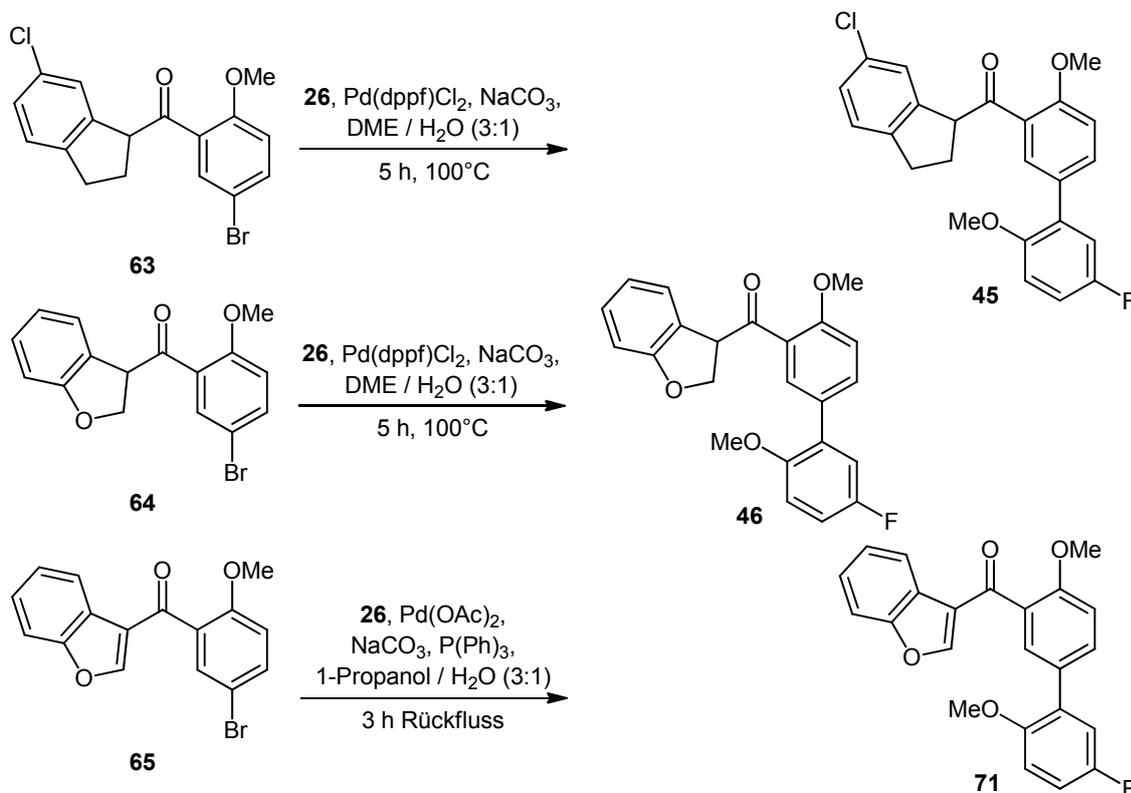
Die Entschützung der zweiten Methoxygruppe mit Bortribromid gelang nur bei dem Biaryl-Keton **67**, welches zur Verbindung **Br 134** umgesetzt werden konnte.

3 Hauptteil



Schema 31: Fries-Verschiebung und Friedel-Crafts-Acylierung

Von dem Säurechlorid **60** ausgehend, wurde auch der Ester **70** (Schema 31) synthetisiert^[6]. Aus diesem wurde versucht, über eine Fries-Verschiebung, das Phenol-Keton **Br 123** zu erhalten.^[96] Es wurde jedoch genau wie bei dem Versuch der Synthese über eine Friedel-Crafts-Acylierung^[85] kein Produkt erhalten.



Schema 32: Versuche zur Umsetzung der Aryl-Keton-Derivate durch Suzuki-Kupplung

3 Hauptteil

Bei Versuchen zur direkten Umsetzung der Aryl-Ketone **63**, **64** und **65** zu den Biaryl-Ketonen über eine Suzuki-Kupplung konnten die Produkte nicht isoliert und nur massenspektroskopisch nachgewiesen werden.

Von dem Aryl-Keton **64** konnte eine Kristallstruktur bestimmt werden, die auch für die 2,3-Dibenzofuran-Derivate eine verdrillte Struktur bestätigt (Abbildung 17).

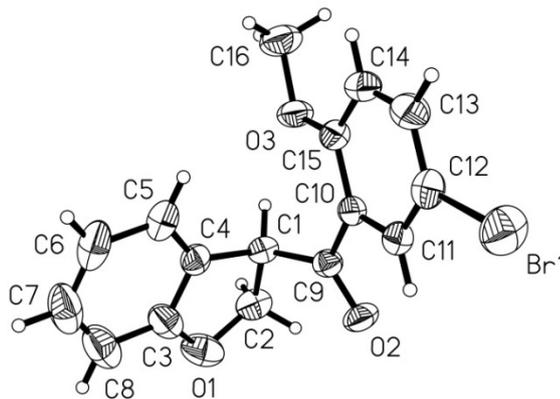


Abbildung 17: Kristallstruktur von Verbindung **64**

3.1.5 Synthese von enantiomerenreinen Verbindungen

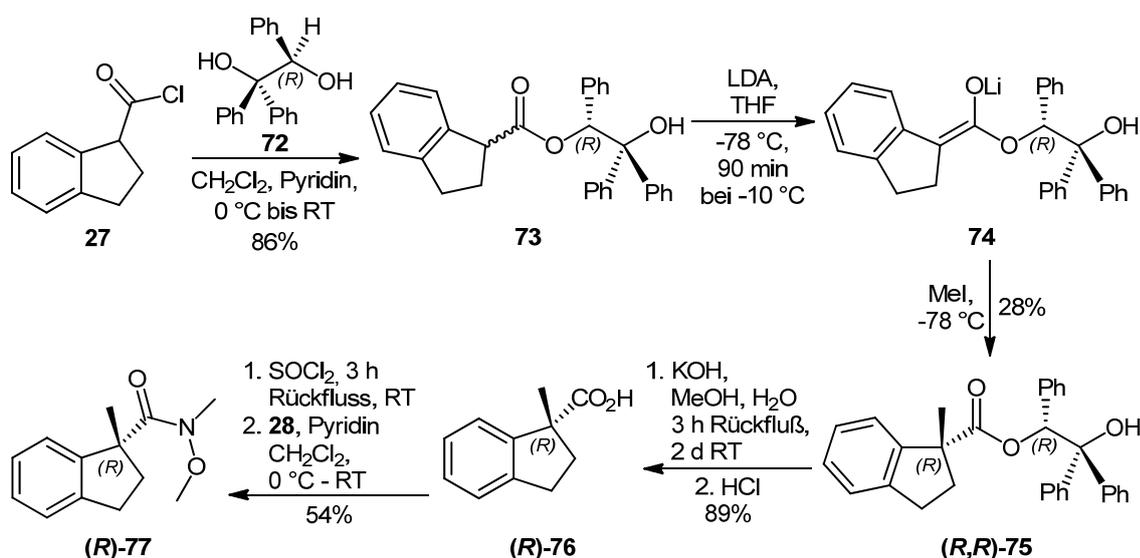
Wie bereits in der Einleitung (Seite 23) erwähnt, hatten sich bei Inhibitionsmessungen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Enantiomeren des α -methylsubstituierten Aryl-Indanyl-Ketons **Br 45** sowohl bei Pin1 als auch bei Cyclophilin ergeben. Das *R*-Enantiomer zeigte eine deutlich höhere Aktivität als die racemische Verbindung. Daher sollte die Synthese des *R*-Enantiomers ***R*-Br 45**^[6] (siehe Seite 52) optimiert und gegebenenfalls neue Derivate synthetisiert werden.

Außerdem sollten die deutlich aktiveren Biaryl-Indanyl-Ketone enantiomerenrein synthetisiert werden. Hierfür wurde von der Arbeitsgruppe Pietruszka (Institut

3 Hauptteil

für Bioorganische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Forschungszentrum Jülich) enantiomerenreine (*R*)-Indan-1-carbonsäure und (*S*)-Indan-1-carbonsäuremethylester bereitgestellt.

Als erstes wurde die stereoselektive Methylierung der Indan-1-carbonsäure **16** durchgeführt. Dafür wird das Säurechlorid **27** dargestellt und mit dem (*R*)-Triphenylethandiol **72** verestert. Dabei erhält man ein Diastereomeregemisch der Ester (*R,R*)-**73** und (*S,R*)-**73**. Nach der deprotonierung mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) erhält man das Lithiumenolat **74**, welches mit Methyljodid zum methylierten Ester **75** umgesetzt wird. Dabei erhält man eine 50:50 Mischung der beiden diastereomeren Ester (*R,R*)-**75** und (*S,R*)-**75**. Diese beiden Diastereomere können säulenchromatographisch getrennt werden.



Schema 33: stereoselektive Synthese der (1*R*)-1-Methyl-indan-1-carbonsäure @-76

Durch Verseifung des Esters (*R,R*)-**75** mit Kaliumhydroxid erhält man die Säure (*R*)-**76**. Die *R*-Konfiguration konnte auch durch eine Kristallstruktur belegt werden (Abbildung 18). Die absolute Konfiguration wurde auch in der Arbeit von Lacroix^[6] bestimmt. Die Säure wird weiter zum Weinreb-Amid (*R*)-**77** umgesetzt.

3 Hauptteil

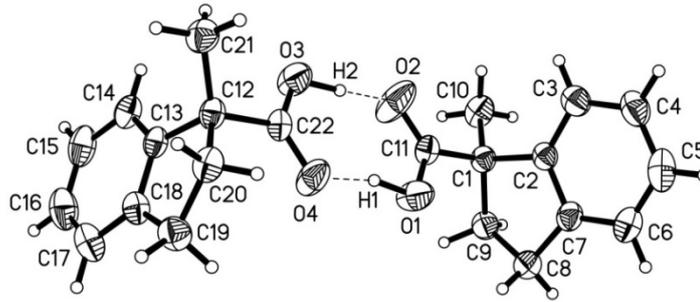
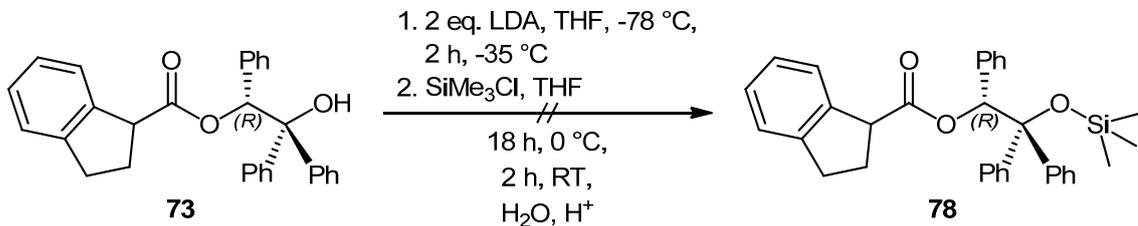


Abbildung 18: Kristallstruktur der (1*R*)-1-Methyl-indan-1-carbonsäure (*R*)-76

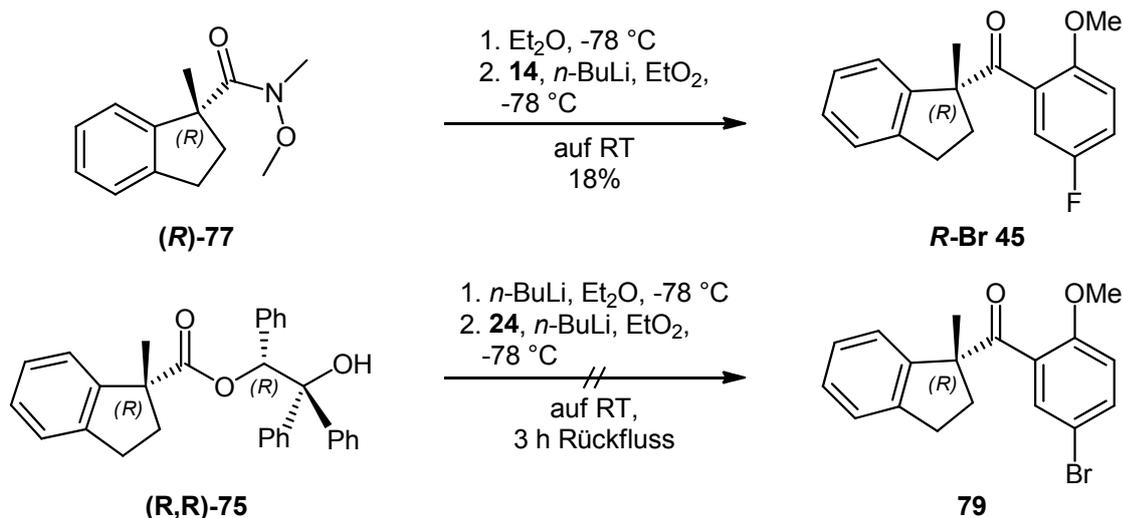
Da die Trennung der Ester **75** durch Chromatographie sehr aufwendig ist und pro Durchgang nur kleine Mengen des reinen Diastereomers erhalten werden, sollte der Silylether **78** synthetisiert werden, welcher wiederum methyliert werden sollte. In älteren Arbeiten unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass der silylierten Ether ein Elektrophil sehr gerichtet an das α -Carbonyl-Atom leitet und die Diastereoselektivität in Richtung eines Produktes verschiebt.^[97] Dadurch sollte ein erhöhter Anteil des Esters (*R,R*)-**75** erhalten werden. Allerdings konnte das Produkt **78** nicht isoliert werden.



Schema 34: Synthese eines Silylethers

Das Weinreb-Amid (*R*)-**77** wird mit dem Anisol **14** zur Verbindung *R*-**Br 45** umgesetzt. Eine direkte Umsetzung des Esters (*R,R*)-**75** mit dem Anisol **24** führte zu keinem Produkt.

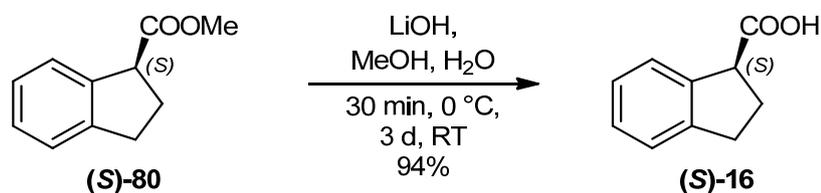
3 Hauptteil



Schema 35: Synthese von enantiomerenreinen methylierten Aryl-Ketonen

Aufgrund der sehr aufwendigen Synthese und der eher mäßigen Aktivität der methylierten Aryl-Ketone wurden keine weiteren Syntheseversuche unternommen.

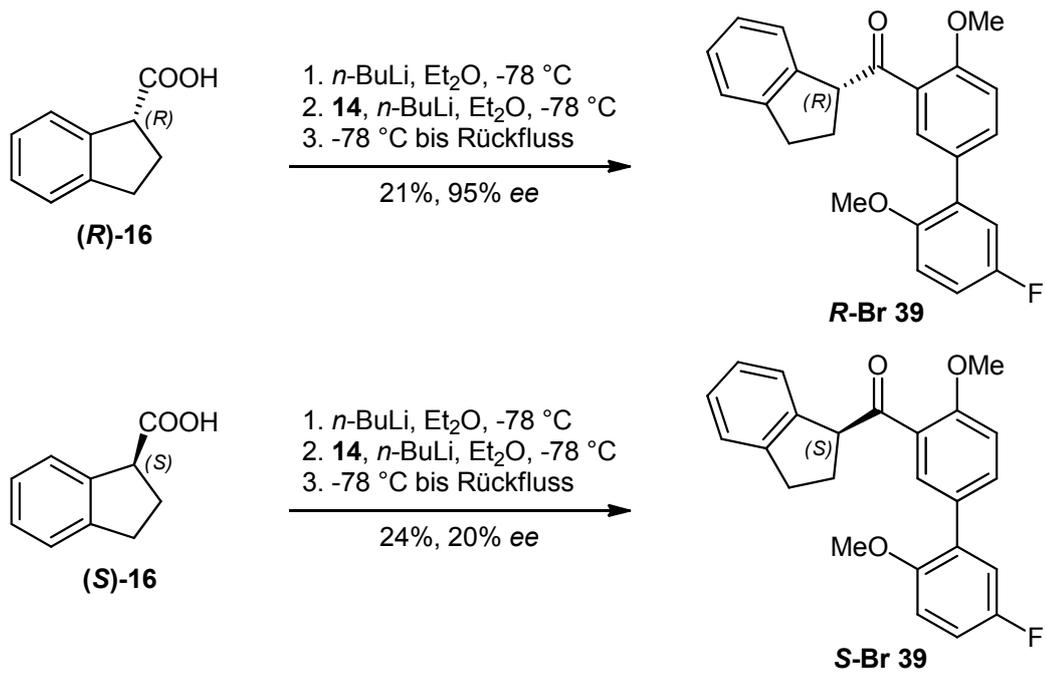
Für die Synthese von enantiomerenreinen Biaryl-Indanyl-Ketonen wird der Methyl ester (**S**)-**80** mit Lithiumhydroxid zur Carbonsäure (**S**)-**16** verseift.^[97]



Schema 36: Verseifung des S-Methylesters

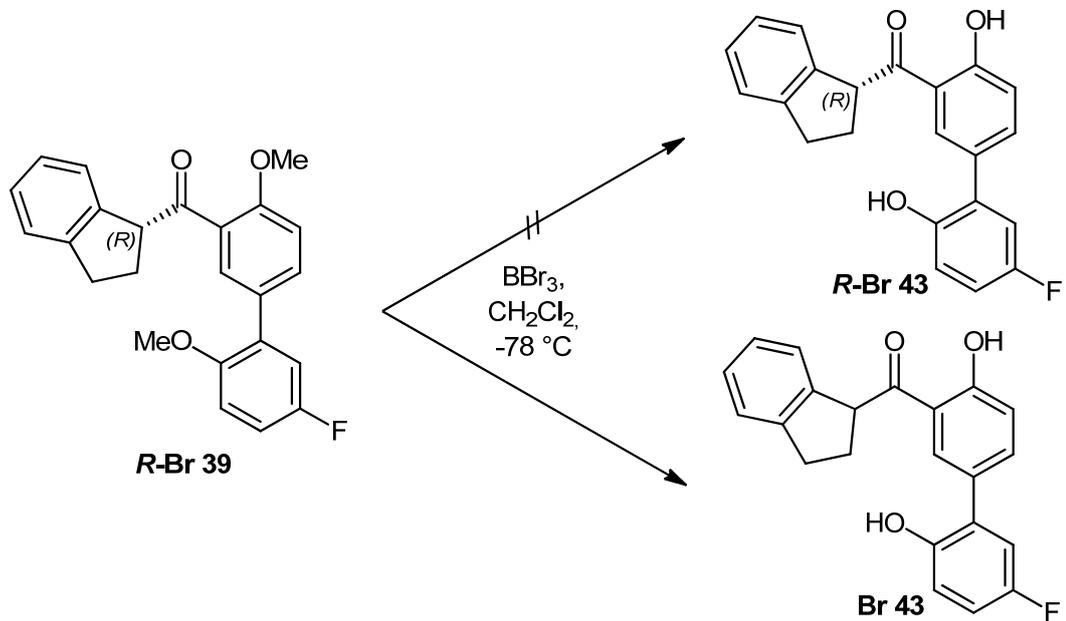
Die beiden Carbonsäuren (**R**)-**16** und (**S**)-**16** werden mit *n*-Buthyllithium und dem Anisol **14** zu den Biaryl-Indanyl-Ketonen **R-Br 39** und **S-Br 39** umgesetzt. Dabei konnte *R*-Enantiomer mit einem Enantiomerenüberschuss von 95% erhalten werden.^[68] Das *S*-Enantiomer wurde nur mit einem Enantiomerenüberschuss von 24% erhalten.

3 Hauptteil



Schema 37: Synthese von enantiomerenreinen Biaryl-Indanyl-Ketonen

Bei der Umsetzung von **R-Br 39** mit Bortribromid kam es zur Racemisierung und es konnte nur die racemische Verbindung **Br 43** erhalten werden.

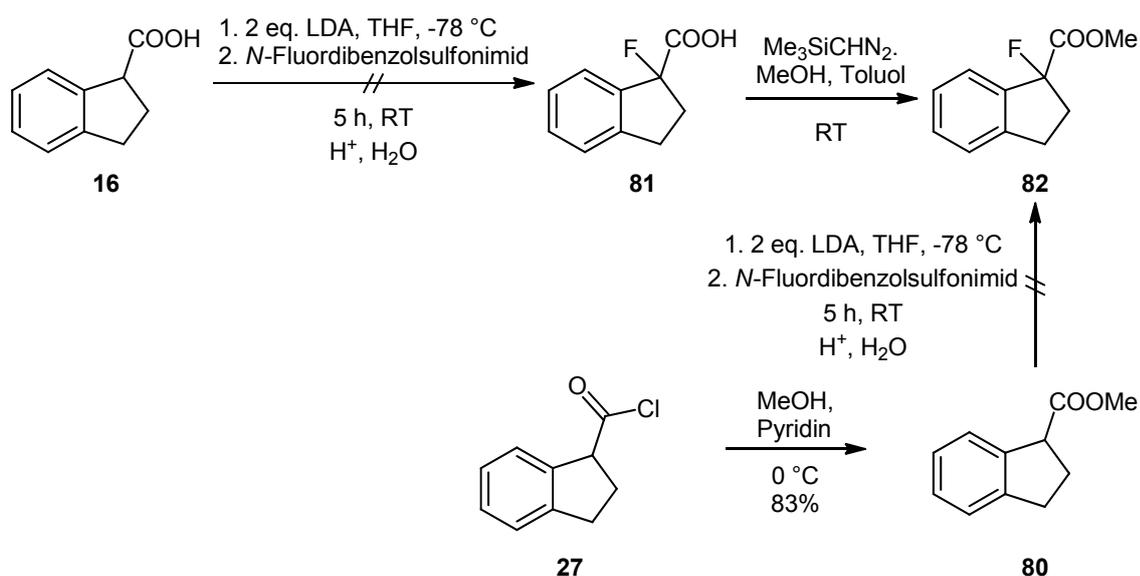


Schema 38: Syntheserversuch von **R-Br 43**

3.1.6 Synthese von fluorierten Derivaten

Da die enantiomerenreinen Biaryl-Indanyl-Ketone eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Racemisierung am α -Carbonyl-Wasserstoff gezeigt haben, wurde überlegt, den Wasserstoff durch Fluor zu ersetzen. Dadurch sollte die Empfindlichkeit gegenüber Racemisierung gesenkt werden, die Aktivität sollte dabei aufgrund der ähnlichen Größe von Wasserstoff und Fluor nicht so sehr beeinflusst werden, wie bei dem Ersatz des Wasserstoffs durch eine Methyl-Gruppe.

Von der Arbeitsgruppe Pietruszka wurde angeboten enantiomerenreine 1-Fluorindan-1-carbonsäure **81** zur Verfügung zu stellen. Hier sollten in Vorarbeiten erst einmal racemische fluorierte Derivate der Biaryl-Indanyl-Ketone dargestellt werden.

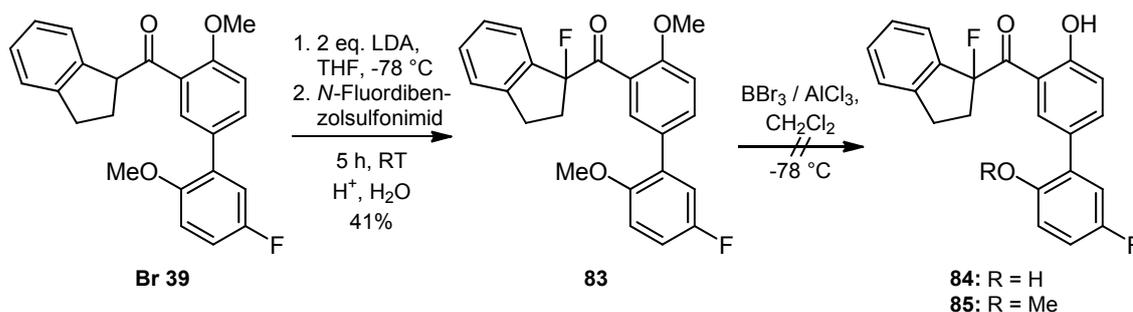


Schema 39: Syntheseversuche von Fluor-Derivaten des Indanyl-Teils

Für die Fluorierung wurde Indan-1-carbonsäure **16** mit zwei Äquivalenten LDA deprotoniert und anschließend mit *N*-Fluordibenzolsulfonimid umgesetzt.^[6] Dabei wurde weder durch Massen- noch durch NMR-Spektroskopie ein eindeutiges Ergebnis erzielt, das aussagt, ob die Synthese erfolgreich war. Um auszuschließen, dass es sich um ein massenspektroskopisches Problem handelt,

wurde versucht mit Trimethylsilyldiazomethan den Methylester **82** zu bilden, was ebenfalls zu keinem Ergebnis führte.

Alternativ wurde aus dem Indan-1-carbonsäurechlorid **27** mit Methanol der Methylester **80** gebildet und versucht diesen zu fluorieren. Es konnte jedoch kein Produkt isoliert werden.



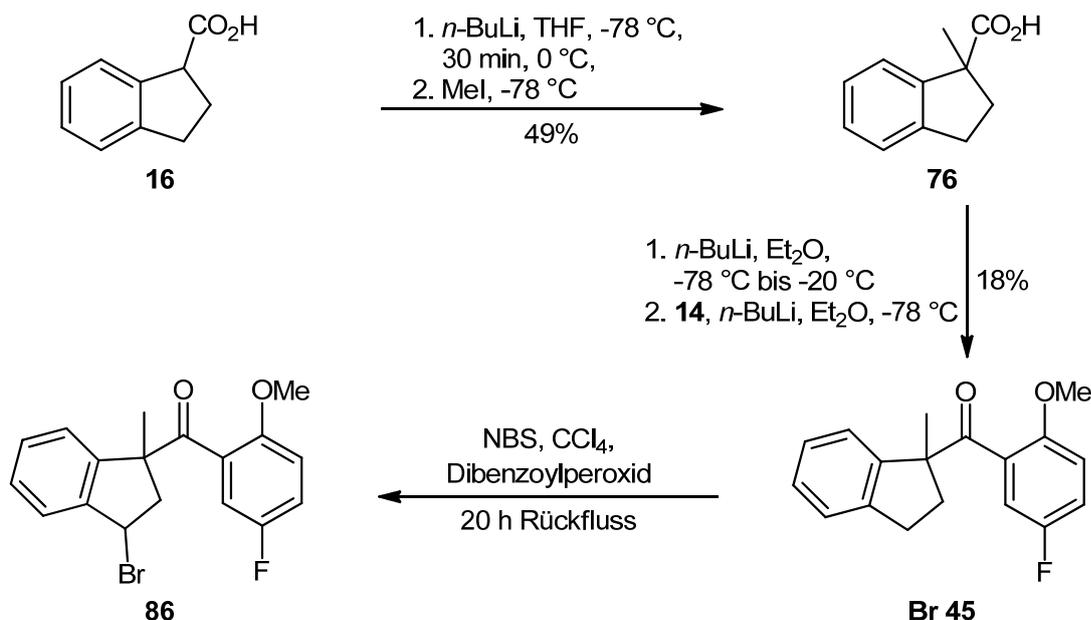
Schema 40: Syntheseveruche von Fluor-Derivaten der Biaryl-Indanyl-Ketone

Nun wurde das Biaryl-Indanyl-Keton **Br 39** mit LDA deprotoniert und mit *N*-Fluordibenzolsulfonimid zur fluorierten Verbindung **83** umgesetzt. Es wurde mit Aluminiumchlorid und Bortribromid versucht, die Methoxy-Gruppen der Verbindung **83** zu entschützen, wobei weder das Produkt **84** noch das Produkt **85** erhalten werden konnte.

3.1.7 Synthese von alkylierten und allylierten Aryl- und Biaryl-Indanyl-Ketonen

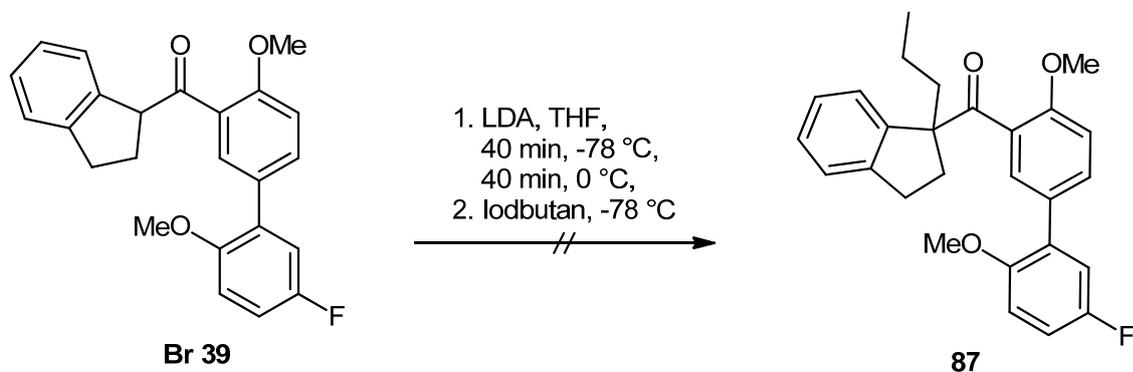
Die Indan-1-carbonsäure **16** wird zur Methylierung mit *n*-Buthyllithium deprotoniert und mit Methyljodid zur methylierten Carbonsäure **76** umgesetzt. Diese wird mit dem 2-Brom-4-Fluoranisol **14** zum methylierten Aryl-Indanyl-Keton **Br 45** umgesetzt.^[6] Anschließend wurde versucht, diese Verbindung **Br 45** mit NBS und Dibenzoylperoxid radikalisch zu bromieren. Das gewünschte Produkt konnte nicht sauber isoliert werden.^[85]

3 Hauptteil



Schema 41: Synthese von methylierten Aryl-Indanyl-Ketonen

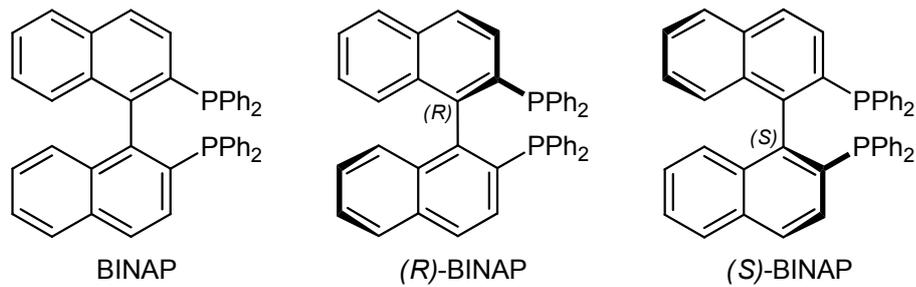
Zur Alkylierung der Biaryl-Indanyl-Ketone wurde die Verbindung **Br 39** mit LDA am α -Carbonyl-Kohlenstoff deprotoniert und mit Iodbutan umgesetzt. Diese Umsetzung führte zu keinem Produkt.



Schema 42: Syntheseversuch von alkylierten Biaryl-Indanyl-Ketonen

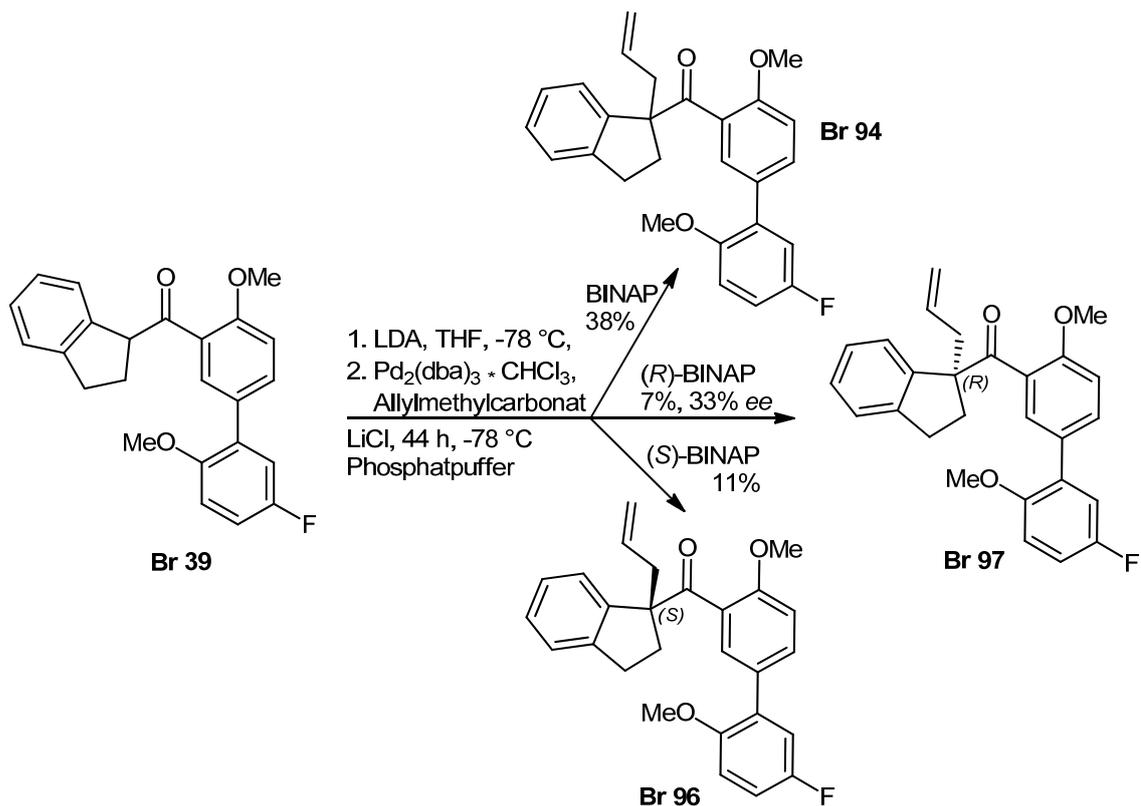
Für die palladiumkatalysierte stereoselektive Tsuji-Trost-Allylierung des Biaryl-Indanyl-Ketons **Br 39** (Schema 44) wird dieses mit LDA deprotoniert und anschließend mit Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), Allylmethylcarbonat und BINAP umgesetzt. Hierbei wird die racemische Verbindung **Br 94** erhalten.^[98-100]

3 Hauptteil



Schema 43: rac-(±)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP) sowie (*R*)- und (*S*)-BINAP

Bei der Umsetzung mit (*R*)-BINAP konnte das *R*-Enantiomer **Br 97** des allylierten Biaryl-Indanyl-Ketons mit einem Enantiomerenüberschuss von 33% erhalten werden. Durch die Verwendung von (*S*)-BINAP konnte das *S*-Enantiomer **Br 96** erhalten werden. Der Enantiomerenüberschuss wurde in diesem Fall nicht bestimmt.

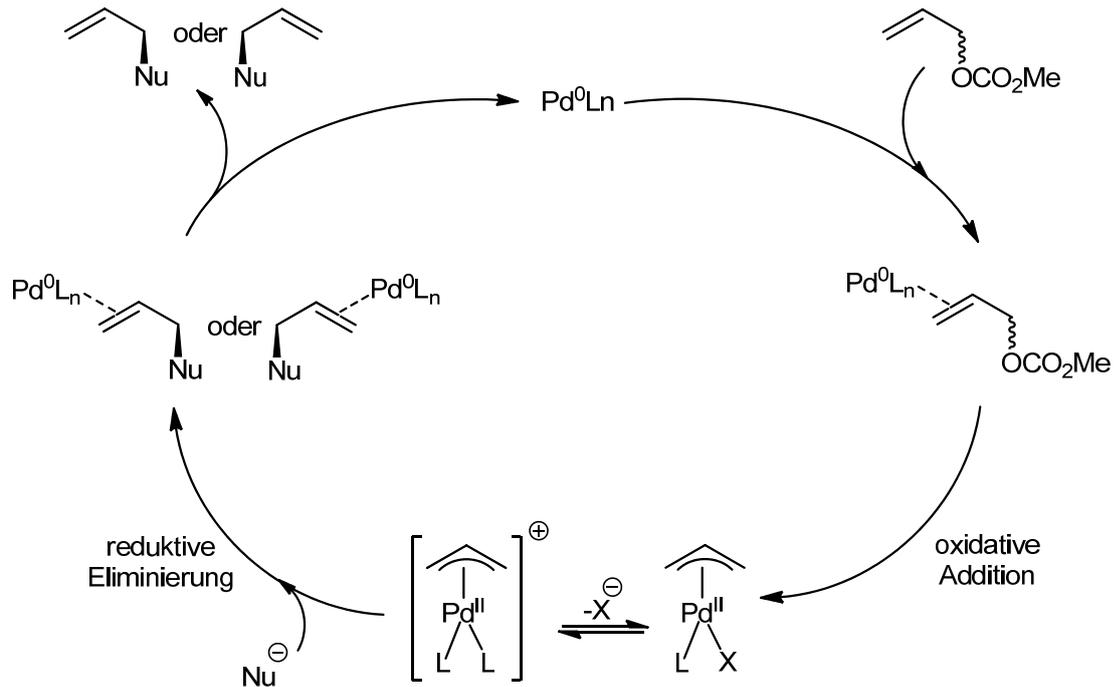


Schema 44: Syntheserversuch von allylierten Biaryl-Indanyl-Ketonen

Der Katalysezyklus der Tsuji-Trost-Reaktion (Schema 45) beginnt mit der Assoziation eines Allylsubstrats an eine Palladium(0)-Verbindung. Durch eine oxidative Addition wird ein π-Allyl-Palladium(II)-Komplex gebildet. Die Allyleinheit bil-

3 Hauptteil

det hier ein starkes Kohlenstoffelektrophil, das von dem Nucleophil (Nu) angegriffen wird. Durch reduktive Eliminierung und Dissoziation wird das Produkt und Palladium(0) freigesetzt. Bei dieser Reaktion können chirale Liganden wie das BINAP den Angriff des Nucleophils auf eines der enantiotopen Enden des Allyl-Komplexes lenken. Dadurch ist es möglich, diese Reaktion enantioselektiv durchzuführen.^[99, 101]



Schema 45: Katalysezyklus der Tsuji-Trost-Reaktion^[101]

3.2 Synthese des Cyclopent[g]isoquinoline DEF-Building Blocks für Fredericamycin A

Da viele Aryl-Keton-Verbindungen, die bisher synthetisiert und getestet wurden, nicht sehr hydrophil sind und somit auch keine gute Zellgängigkeit aufweisen, wurde überlegt, weitere Hydroxygruppen in das System einzubringen. Hierfür bot sich der in der Arbeit von G. Kergoët dargestellte DEF-Building Block des Fredericamycin A an.^[66-67] Dieser sollte weiter zum DEF-Biaryl-Keton umgesetzt und die Methoxygruppen entschützt werden (Abbildung 19).

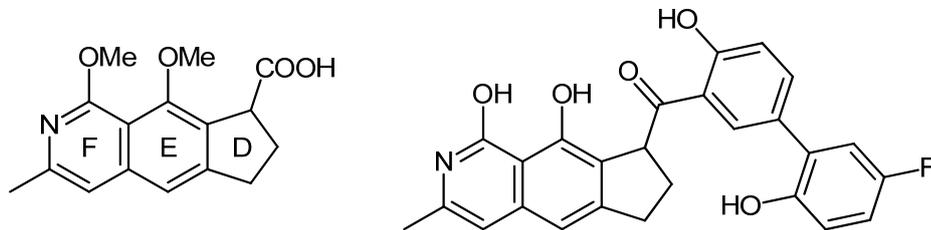
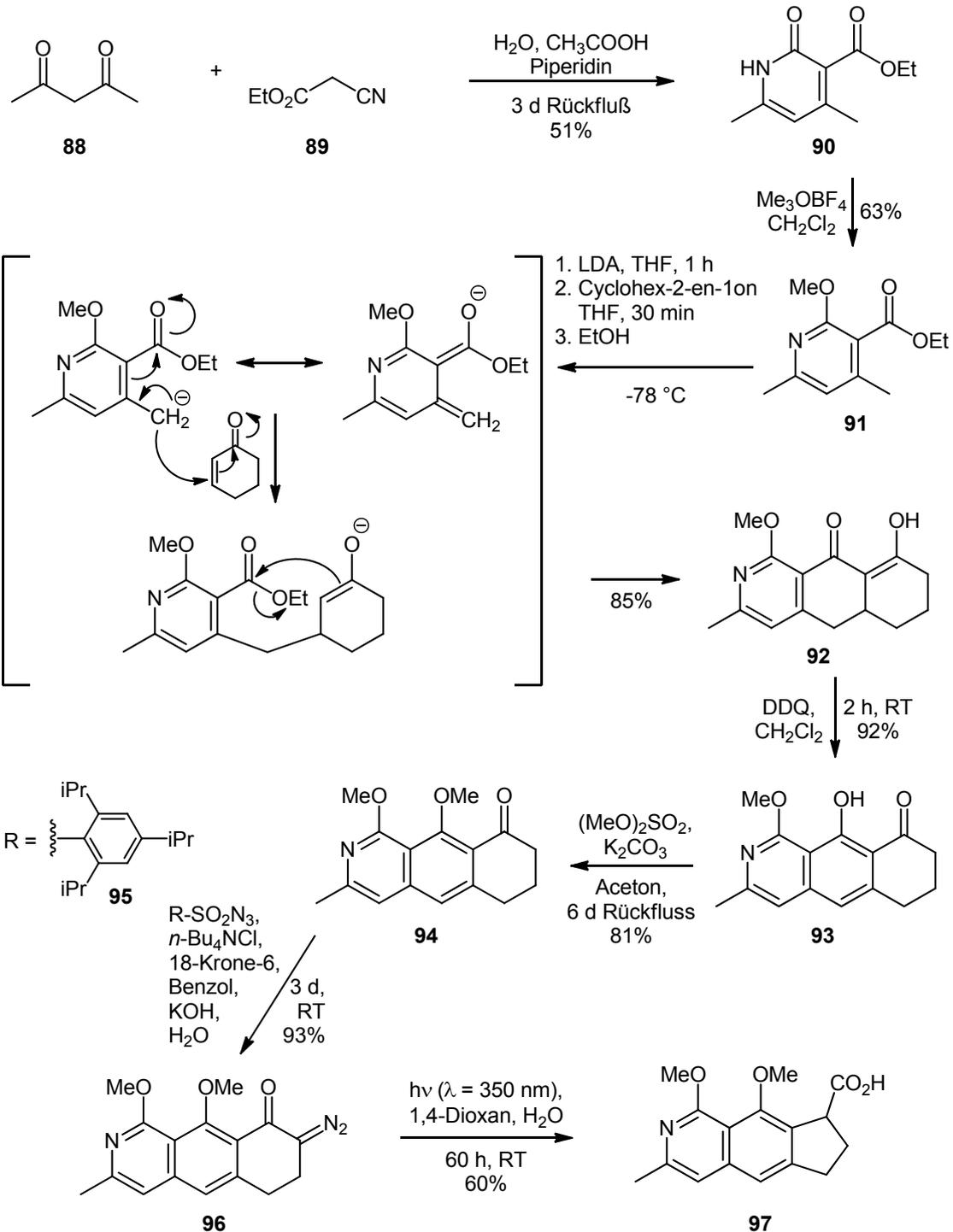


Abbildung 19: DEF-Building Block des Fredericamycin A und DEF-Biaryl-Keton

Nach einer Vorschrift von Clive et al.^[102] wurde Verbindung **90** aus Acetylaceton und Ethylcyanoacetat synthetisiert und die Carbonylgruppe mit Meerweinsalz geschützt, wobei der Ethylester **91** erhalten wurde (Schema 46).

Durch eine Michaeladdition, bei der die Methylgruppe in β -Position zur Carbonyl-Funktion durch LDA deprotoniert wird, erhält man das tricyclische Keton **92**. Dabei addiert das durch *Ortho*-Metallierung^[103] erhaltene Enolat an das zugegebene Cyclohexenon zum Lithiumenolat. Dieses cyclisiert anschließend in einer Claisen-Kondensation mit der Ester-Gruppe zum Keton **92**.^[66-67, 102]

3 Hauptteil



Schema 46: Synthese des DEF-Building Blocks für Fredericamycin A

Zwar ließ sich anhand von NMR- und IR-spektroskopische Daten erkennen, dass es sich bei Verbindung **92** um eine Enol-Form handelt, allerdings konnte nicht bestimmt werden, ob es sich um das mögliche Tautomer **92** oder **92a** handelt (Abbildung 20).

3 Hauptteil

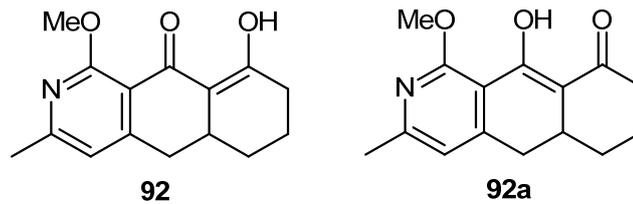


Abbildung 20: Mögliche Tautomere des tricyclischen Ketons **92**

Durch eine Kristallstruktur konnte das Tautomer **92** als richtige Verbindung bestätigt werden (Abbildung 21).

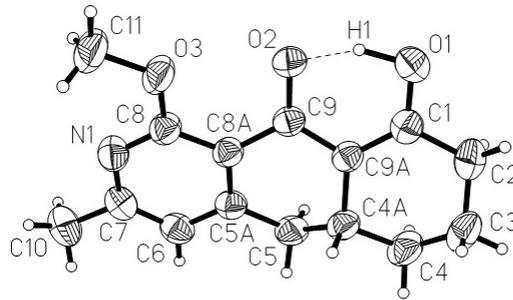


Abbildung 21: Kristallstruktur des tricyclischen Ketons **92**

Nun wird mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) zum Isochinolin-Derivat **93** oxidiert und dabei der E-Ring aromatisiert. Auch diese Struktur konnte über eine Kristallstruktur nachgewiesen werden (Abbildung 22).^[102]

Die verbleibenden Hydroxygruppe wird mit Dimethylsulfat geschützt und die dabei entstehende Verbindung **94** wird nach einer Vorschrift von Mander^[104] mit 2,4,6-Triisopropylbenzensulfonylazid **95** in einer Phasen-Transfer-Reaktion zum Diazo-Keton **96** umgesetzt. Das Azid **95** wurde aus dem Sulfonylchlorid **98** (Schema 48) mit Natriumazid dargestellt.^[105-106]

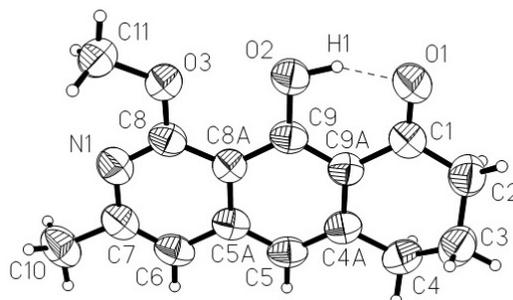
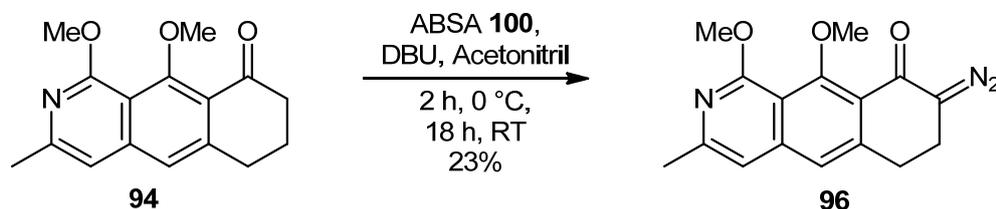


Abbildung 22: Kristallstruktur des Isochinolin-Derivats **93**

3 Hauptteil

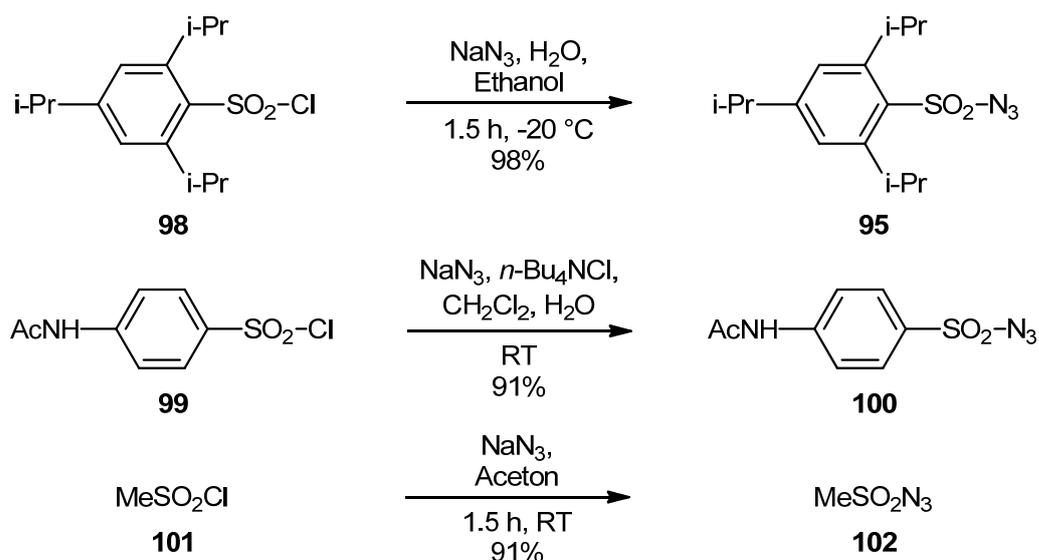
Die Carbonsäure **97** wird schließlich über eine Photo-Wolff-Umlagerung aus dem Diazo-Keton **96** erhalten.^[107]

Die Photo-Umlagerung stellte sich dabei als problematisch heraus. Es konnte nur einmal eine Ausbeute von 60% erhalten werden. Hierbei wurde 60 Stunden hinter einem 350 nm Filter in einer Gränzel-Bestrahlungsapparatur belichtet. In weiteren Ansätzen wurden nur sehr geringe Ausbeuten erzielt, weshalb eine 700 W Quecksilberhochdrucklampe mit einem 350 nm Filter eingesetzt wurde. Allerdings konnten auch hierbei bei unterschiedlichen Belichtungszeiten nur minimale Ausbeuten erzielt werden.



Schema 47: Synthese des Diazo-Ketons **96** mit ABSA

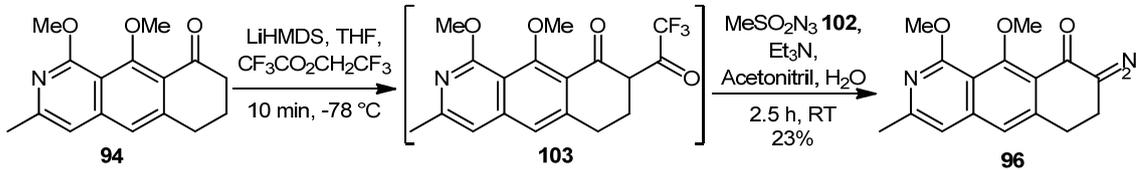
Auch die Synthese des Diazo-Ketons **96** war mit Problemen verbunden, da sich das Produkt bei der säulenchromatographischen Aufreinigung mehrmals zersetzte. Auch schwankte die Rohausbeute der Reaktion sehr stark. Daher wurden zwei weitere Synthesewege ausprobiert.



Schema 48: Synthese von Sulfonylaziden

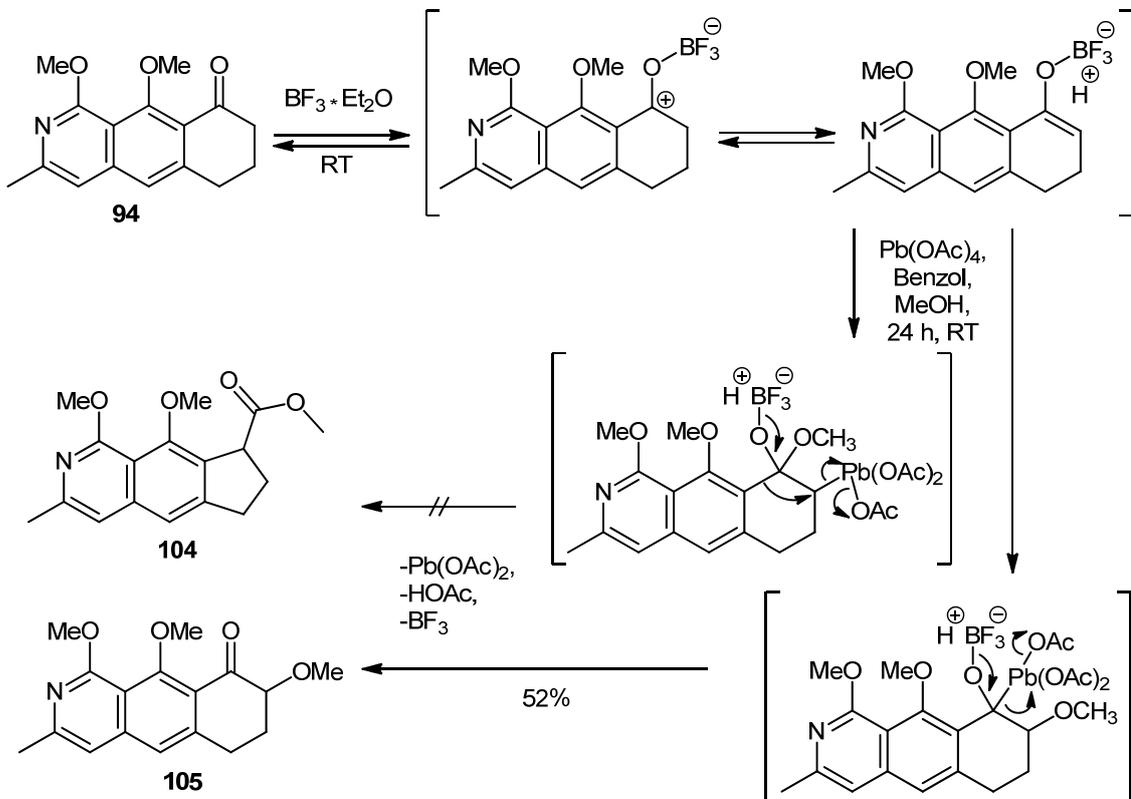
3 Hauptteil

Hierfür wurde das *p*-Acetamidobenzensulfonylazid (ABSA) **100** aus dem Sulfonylchlorid **99** dargestellt^[108] (Schema 48) und nach einer Vorschrift von Carroll et al.^[109] mit dem Keton **94** und 1,4-Diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-en (DBU) umgesetzt (Schema 47).



Schema 49: Synthese des Diazo-Ketons **96** mit Methansulfonylazid

Außerdem wurde aus dem Keton **94** mit Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS) das Lithium-Enolat gebildet, das durch Acylierung mit Trifluorethyltrifluoracetat zu Verbindung **103** umgesetzt wird. Das auf diese Weise aktivierte Keton kann nun einfach mit Methansulfonylazid **102** zum Diazo-Keton **96** umgesetzt werden.^[110]



Schema 50: Synthese des Methoxy-Ketons **105**

3 Hauptteil

Da auch diese Syntheseveruche zu keinen guten Ausbeuten führten, wurde versucht das Keton **94** direkt durch eine oxidative Umlagerung in den Methylester **104** zu überführen.

Hierfür wurde erst aus dem Keton **94** nach Myrboh^[111] mit Bortrifluorid ein Enol gebildet, das mit Blei(VI)acetat eine Ringverengung zum Methylester **104** unter der Bildung von Blei(II)acetat ergeben sollte. Es konnte jedoch nur das Methoxy-Keton **105** als Hauptprodukt isoliert werden, welches auch durch eine Kristallstruktur (Abbildung 23) bestätigt wurde. Bei dieser Messung konnte durch einen Kristalldefekt ermittelt werden, dass die Verbindung **105** in zwei unterschiedlichen Konformationen vorliegt.

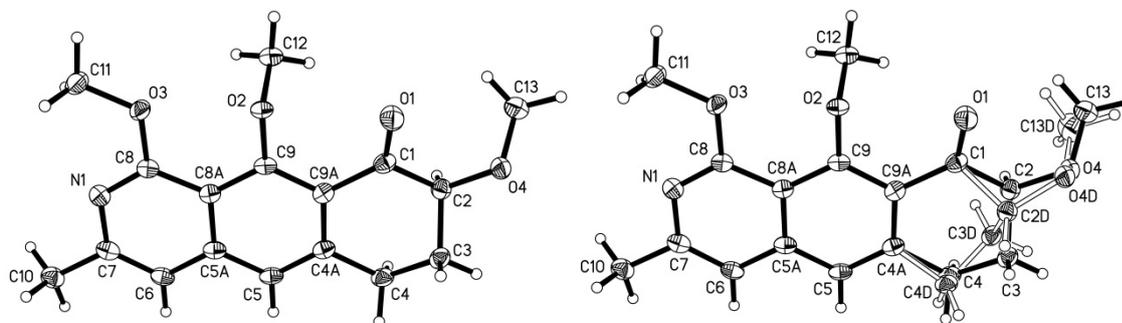
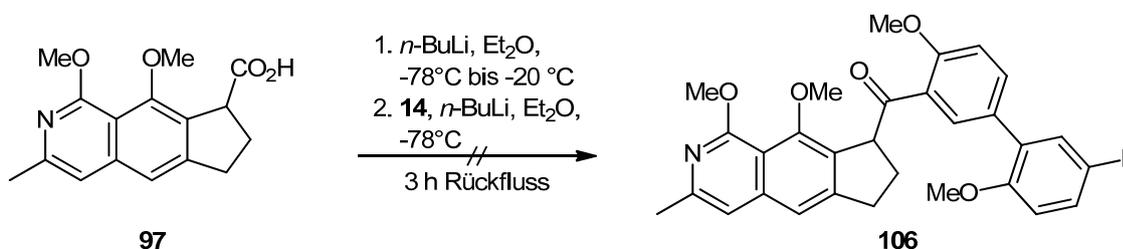


Abbildung 23: Kristallstruktur von Verbindung **105**

Die Carbonsäure **97** sollte schließlich mit dem 2-Brom-4-fluoranisol **14** per Domino-Reaktion zum DEF-Biaryl-Keton **106** umgesetzt werden. Dieser Syntheseveruch führte zu keinem Produkt. Da allerdings die Carbonsäure **97** auch nicht in Ausreichenden Mengen zur Verfügung stand, konnten keine weiteren Versuche zur Synthese von Verbindung **106** unternommen werden.



Schema 51: Syntheseveruch des DEF-Biaryl-Ketons **106**

3.3 Aktivitätsmessungen der Biaryl-Keton-Derivate

Die Inhibitionsmessungen von Pin1 wurde mit einem Protease-freiem PPlase Assay durchgeführt. Hierbei fungiert Suc-Ala-Glu-Pro-Phe-pNA als Substrat.^[112] Die Konzentration des Inhibitors wird bei gleichbleibender Enzym- und Substratkonzentration variiert und dabei die Umsatzgeschwindigkeit spektroskopisch bestimmt. Die *cis*- und *trans*-Isomere des Substrats zeigen im UV-Spektrum eine leicht unterschiedliche Absorption. Dadurch kann das Verhältnis der Isomere zueinander bestimmt werden. Durch eine graphische Auftragung der Umsatzgeschwindigkeit gegen die Inhibitorkonzentration kann anhand der sich ergebenden Kurve der K_i -, bzw. IC_{50} -Wert bestimmt werden.

Bedingungen:

Temperatur: 10°C

Messpuffer: 35 mM HEPES pH 7.8, 10-100 nM BSA

Ansatzvolumen: 1500 μ l

Enzym: humanes Pin1

Substrat: 60 μ l Suc-Ala-Glu-Pro-Phe-pNA in 0,5 M LiCl in TFE

Messzeit: 300 – 500 s

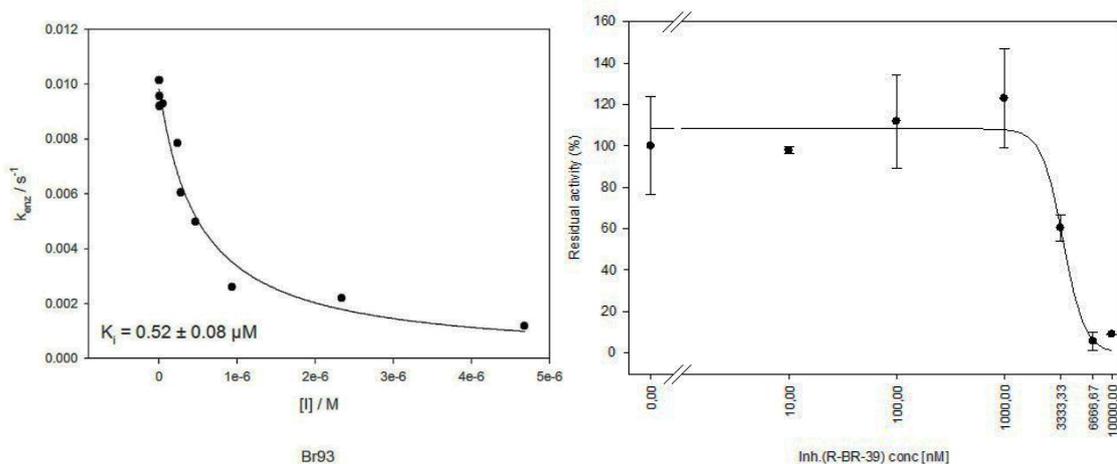


Abbildung 24: Beispiele für die grafische Auftragung zur Bestimmung des K_i -Wertes von **Br 93** (links) und des IC_{50} -Wertes von **R-Br 39** (rechts)

3 Hauptteil

Die chlorierten Verbindungen **Br 90** und **Br 91** zeigen bei den Inhibitionsmessungen akzeptable Aktivitäten von $K_i = 4.1 \mu\text{M}$, bzw. $5.9 \mu\text{M}$. Das zweite Chlor scheint hierbei die Aktivität leicht negativ zu beeinflussen. Die einfach bromierte Verbindung **Br 93** zeigt einen sehr guten K_i -Wert von $0.52 \mu\text{M}$ und liegt damit auf dem gleichen Niveau wie die einfach nitrierte Verbindung **Br 57** ($K_i = 0.49 \mu\text{M}$). Eine Aktivitätsmessung der doppelt bromierten Verbindung **35** wäre in diesem Zusammenhang sehr interessant, diese konnte allerdings nicht sauber isoliert werden.

Br 98 und **Br 99** konnten nicht gemessen werden. Anscheinend haben sich beide Verbindungen während der Messung photochemisch zersetzt. Auch die Verbindungen **Br 94**, **Br 96** und **Br 97** konnten nicht gemessen werden. Diese erwiesen sich jedoch als zu unpolar und ließen sich nicht in Lösung bringen. Hier wären weitere Modifizierungen durch Entschützen der Methoxygruppen und durch Einführung einer OH-Gruppe am Allyl-Teil sinnvoll.

Die Aktivitätsmessung der enantiomerenreinen Verbindung **R-Br 39** ergab mit einem IC_{50} -Wert von $3.5 \mu\text{M}$ einen fast identischen Wert zur racemischen Verbindung **Br 39** ($4.9 \mu\text{M}$) und liegt damit innerhalb der Fehlergrenze. Die enantiomerenreine Verbindung **R-Br 39** scheint während der Aktivitätsmessungen in situ zu racemisieren.

Durch die Substitution eines Chlor-Atoms am Indanyl-Teil des Biaryl-Indanyl-Ketons bei Verbindung **Br 134** wird die Aktivität im Vergleich zu Verbindung **Br 43** deutlich reduziert. **Br 134** hat einen K_i -Wert von $7.2 \mu\text{M}$ und **Br 43** einen K_i -Wert von $3.1 \mu\text{M}$.

Verbindung **Br 123** ist wieder Erwarten mit einem IC_{50} -Wert größer $100 \mu\text{M}$ vollkommen inaktiv.

Die Verbindungen **Br 150**, **Br 151** und **Br 152** zeigen einen IC_{50} -Wert größer als $10 \mu\text{M}$ (Abbildung 25), wobei die Verbindung **Br 151** eine leicht bessere Aktivität aufweist als die beiden anderen Verbindungen. Ein von Thomas Hediger synthetisiertes Derivat von **Br 151**, das am Benzofuran-Teil in β -Position zum

3 Hauptteil

Keton methyliert ist zeigt dagegen einen IC_{50} -Wert von 7 μM . Dies lässt darauf schließen, dass die Methylgruppe in dieser Position einen positiven Effekt auf die Aktivität hat.

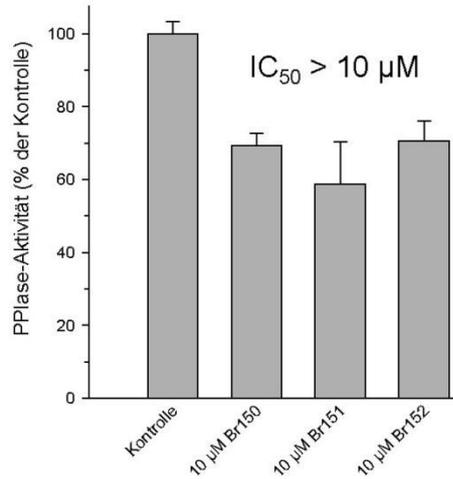


Abbildung 25: Aktivitätsmessungen von **Br 150**, **Br 151** und **Br 152**

Bez.	Struktur	K_i [μM]	IC_{50} [μM]
Br 90		4.06 ± 0.64	
Br 91		5.93 ± 0.68	
Br 93		0.52 ± 0.08	

3 Hauptteil

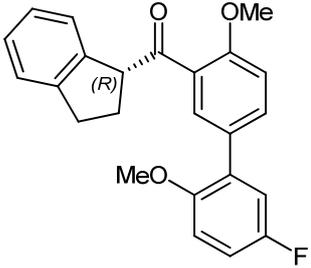
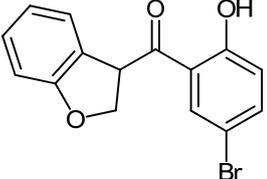
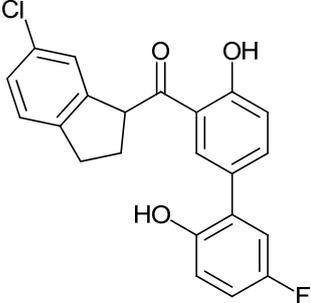
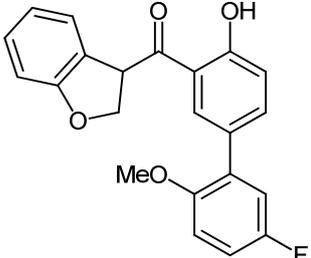
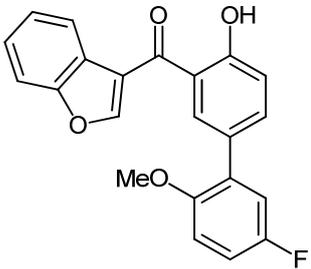
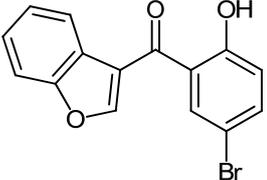
Bez.	Struktur	K_i [μM]	IC_{50} [μM]
R-Br 39			3.5 ± 0.3
Br 123			> 100
Br 134		7.2 ± 0.8	
Br 150			> 10
Br 151			> 10
Br 152			> 10

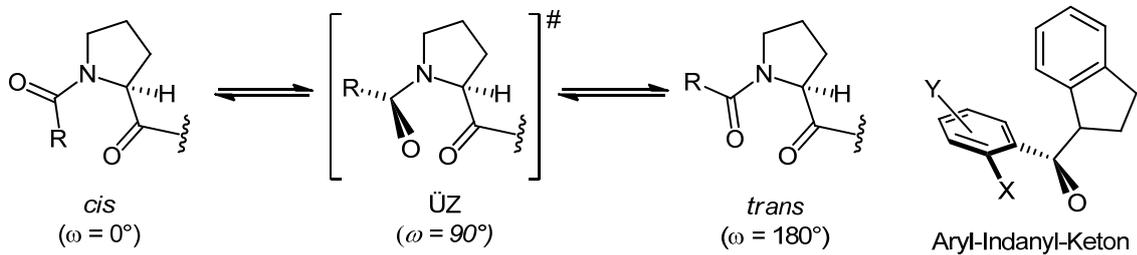
Tabelle 4: Aktivitätsmessungen der neuen Verbindungen

4 Zusammenfassung

4 Zusammenfassung

In dieser Arbeit sollten neue Inhibitoren der humanen Peptidyl-Prolyl-*cis/trans*-Isomerasen (PPIasen) Pin1 und Cyclophilin entwickelt werden. Diese spielen eine bedeutende Rolle im Zellzyklus und in diesem Zusammenhang auch bei vielen Erkrankungen wie Krebs, Alzheimer, HCV und HIV. Daher bilden sie ein interessantes Ziel für die Entwicklung neuer Wirkstoffe.

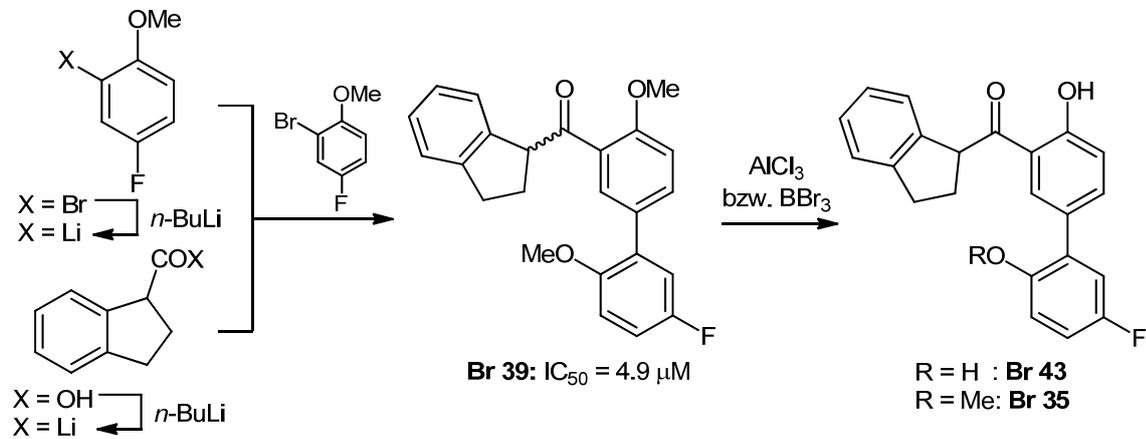
In Proteinen katalysieren PPIasen die *cis/trans*-Isomerisierung einer Peptidbindung vor einem Prolylrest. Der dabei gebildete Übergangszustand wird von Inhibitoren auf Basis der Aryl-Indanyl-Ketone nachgeahmt.



Schema 52: Das Aryl-Indanyl-Keton imitiert den Übergangszustand der *cis/trans*-Isomerisierung

Das von B.F. Lacroix entwickelte System des Biaryl-Indanyl-Ketons **Br 39** sollte weiterentwickelt werden und dabei weitere neue Derivate synthetisiert werden. Diese Verbindungen sollten auf ihre Inhibitionsaktivität untersucht werden.

Die Synthese dieser Verbindungen erfolgt durch eine Domino-Reaktion, bei der durch einen Brom-Lithium-Austausch ein Brom-Aryl lithiiert wird und anschließend mit dem Lithiumsalz der Indan-1-carbonsäure umgesetzt wird. Hierbei konnten auch die enantiomerenreine Verbindung **R-Br 39** synthetisiert werden.



Schema 53: Aufbau der Biaryl-Indanyl-Ketone

4 Zusammenfassung

Die Methoxygruppen werden im Anschluss geschützt und die Verbindungen werden danach nitriert oder halogeniert. Die nitrierten Verbindungen wurden auch weiter zum Amin umgesetzt. Diese Verbindungen wurden auf ihre Aktivität gegenüber Cyclophilin untersucht und zeigen eine spezifische Aktivität gegenüber CypA. Die von B.F. Lacroix erstmals beschriebene Verbindung **Br 58** differenziert mit dem Faktor 200 zwischen CypA und CypB und eignet sich daher für Untersuchungen zur Wirkungsweise der einzelnen Cyclophilin-Arten.

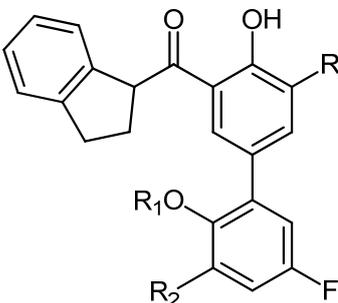
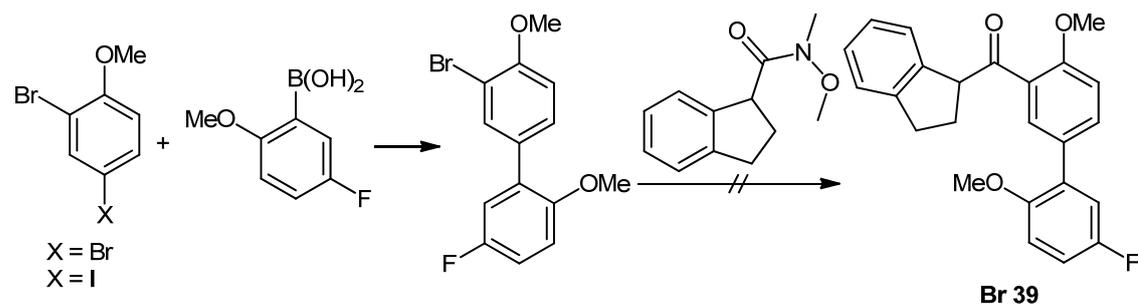


Abbildung 26: Biaryl-Indanyl-Ketone

Bez.	R ₁	R ₂	R ₃	K _i [μM]		
				Pin1	CypA	CypB
Br 58	H	NO ₂	NO ₂	0.2	0.5	>100
Br 62	Me	H	NH ₂	4.9	1.7	8.6
Br 68	H	NH ₂	H	0.4	0.3	12
Br 90	H	Cl	Cl	4.1		
Br 91	H	Cl	H	5.9		
Br 93	H	Br	H	0.5		
Br 98	H	NO ₂	Br			

Die neuen halogenierten Verbindungen erreichen mit einem K_i-Wert von bis zu 0.5 μM eine ähnlich gute Inhibition wie die Nitro- und Amin-Verbindungen. **Br 98** konnte wegen einer photochemischen Zersetzung nicht gemessen werden.

Außerdem wurde ohne Erfolg versucht, **Br 39** über eine Suzuki-Kupplung zu gewinnen, indem erst das Biaryl-System synthetisiert wird und dieses anschließend mit dem Weinreb-Amid der Indan-1-carbonsäure gekuppelt werden sollte.



Schema 54: Syntheserversuch von **Br 39** durch Suzuki-Kupplung

4 Zusammenfassung

Durch eine Tsuji-Trost-Reaktion war es möglich, die Verbindung **Br 39** zu allylieren und durch den Einsatz von *R*-BINAP das *R*-Enantiomer mit einem Enantiomerenüberschuss von 33% zu erhalten. Diese Verbindungen waren für die Aktivitätsmessungen zu unpolar.

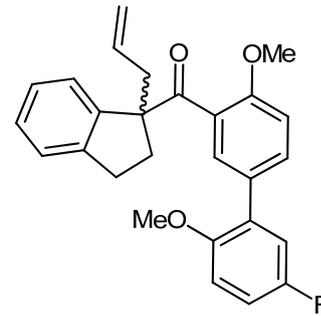
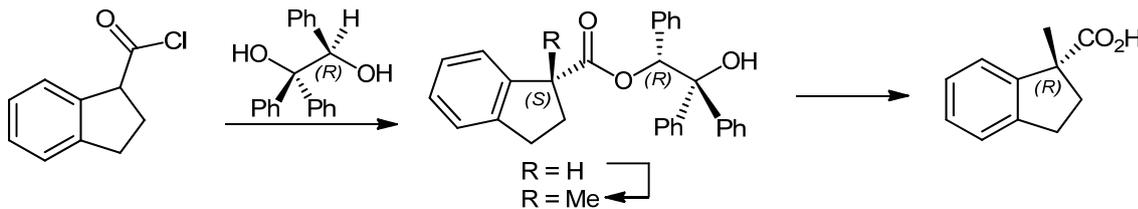


Abbildung 27: Allyliertes **Br 39**

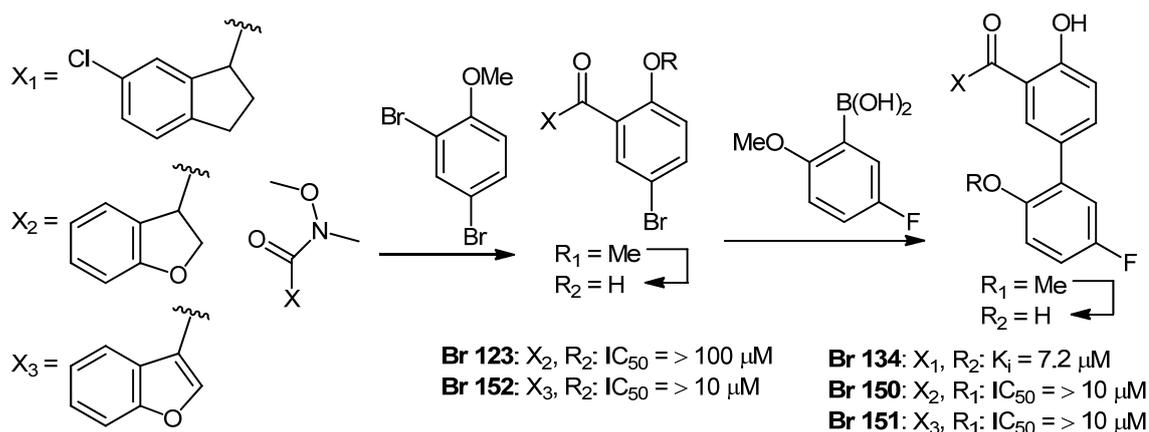
Wie bereits von B.F. Lacroix gezeigt, war es durch den Einsatz des (*R*)-Triphenylethandiols möglich, die Indan-1-carbonsäure diastereoselektiv zu methylieren. Die Konfiguration des *R*-Enantiomers der 1-Methylindan-1-carbonsäure konnte erstmals eindeutig aus einer Kristallstruktur zugeordnet werden.



Schema 55: Synthese von 1-Methylindan-1-carbonsäure

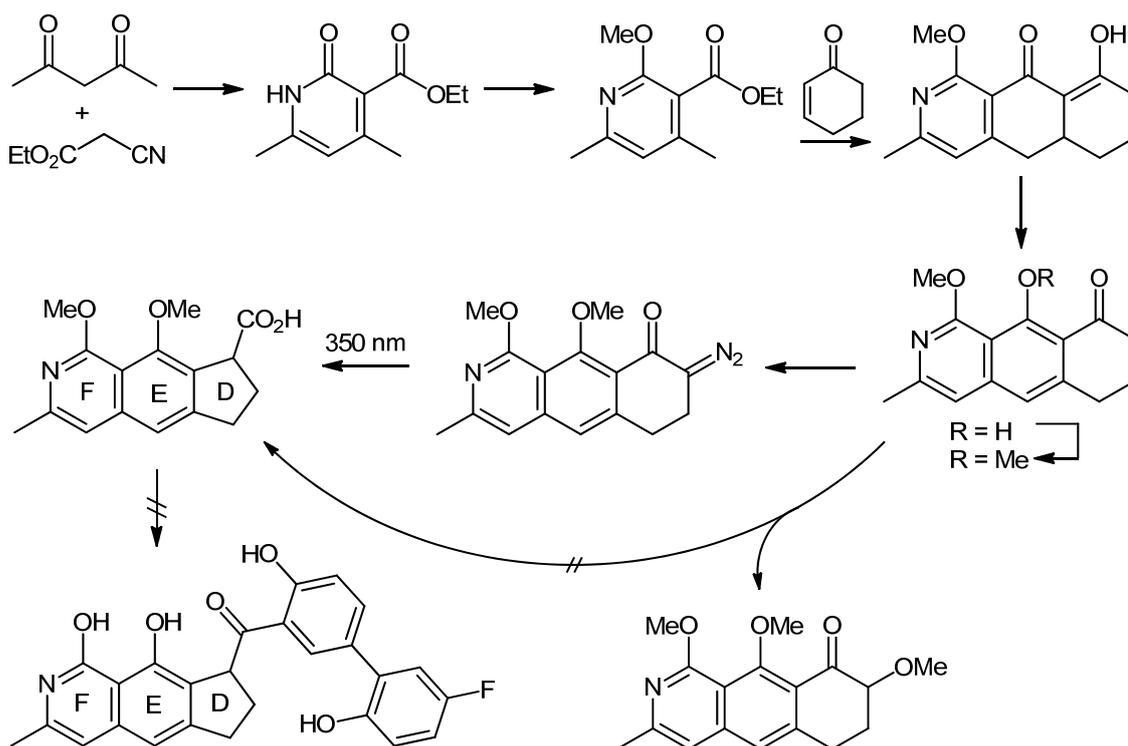
Des Weiteren wurden neue Derivate der Biaryl-Ketone durch Veränderungen am Indanyl-Teil synthetisiert. Indan-1-carbonsäure wurde selektiv zur 6-Chlorindan-1-carbonsäure umgesetzt. Außerdem wurde ein Benzofuran- und ein 2,3-Dihydro-1-benzofuran-System aufgebaut. Diese Verbindungen wurden zum jeweiligen Weinreb-Amid umgesetzt und mit einem Arylbromid durch Brom-Lithium-Austausch in ein Aryl-Keton umgewandelt. Nach dem Entschützen der Methoxygruppe wurde über eine Suzuki-Kupplung das entsprechende Biaryl-Keton aufgebaut. Die Verbindung **Br 123** zeigt bei Messungen keine Aktivität, das chlorierte Biaryl-Keton **Br 134** zeigte eine leichte Aktivität mit einem K_i -Wert von 7.2 μM . Die Verbindungen **Br 150-151** zeigen nur eine Aktivität mit einem IC_{50} -Wert von über 10 μM .

4 Zusammenfassung



Schema 56: Synthese von Biaryl-Keton-Derivaten

Um die Polarität der Verbindungen zu erhöhen, sollte der DEF-Building Block des Fredericamycin A, eines bekannten Naturwirkstoffes, zum Biaryl-Keton aufgebaut werden. Hierfür sollte erst die von G. Kergoët entwickelte 7-Stufen Synthese bis zur DEF-Carbonsäure weiter verbessert werden.



Schema 57: Synthese des DEF-Building Blocks von Fredericamycin A

Allerdings konnte die Carbonsäure nicht in ausreichenden Mengen synthetisiert werden, da es erhebliche Probleme bei der Synthese der Diazoverbindung sowie der nachfolgenden Photo-Wolff-Umlagerung gab. Auch eine direkte Umsetzung des Ketons zur Carbonsäure war nicht erfolgreich.

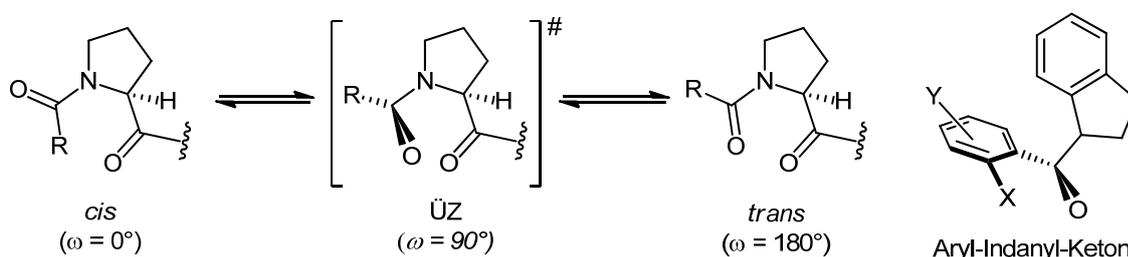
4 Zusammenfassung

4 Summary

4 Summary

New inhibitors of the human peptidyl-prolyl-*cis/trans*-isomerases (PPIases) Pin1 and cyclophilin were planned to be developed in this thesis. These enzymes play an important role in the cell cycle and, in this context, also with respect to various diseases like cancer, Alzheimer's, HCV and HIV. Therefore they are an interesting target for the development of new chemical agents.

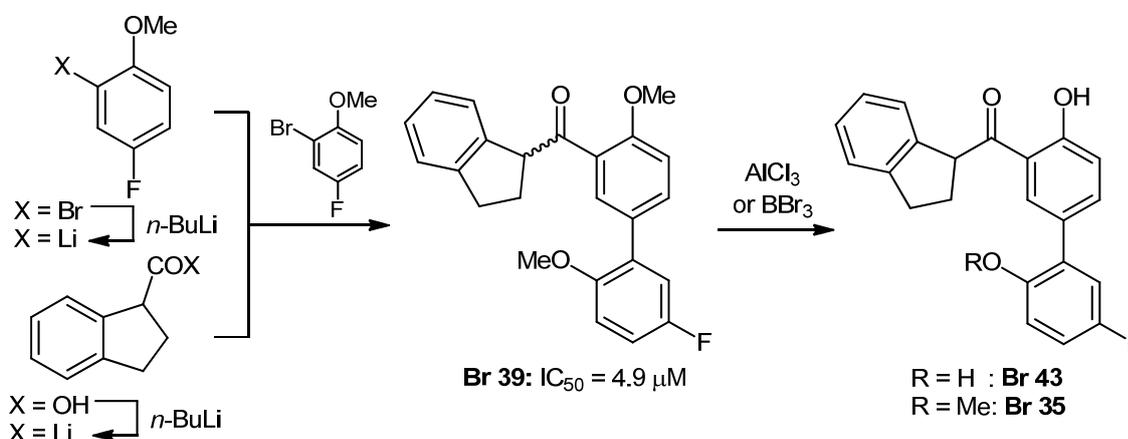
In proteins PPIases catalyse the *cis/trans*-isomerization of a peptid bond before a prolyl residue. The transition state is mimicked by inhibitors based on aryl indanyl ketones.



Schema 58: The aryl indanyl ketone mimics the transition state of the *cis/trans*-isomerization

The system of the biaryl indanyl ketone **Br 39** developed by B.F. Lacroix should be further developed and additionally new derivatives should be synthesized. These compounds inhibition activity should be tested.

These compounds are synthesised by a domino-reaction in which a bromo-aryl is lithiated by bromine-lithium exchange and is converted with the lithium salt of the indane-1-carboxylic acid. Here it was also possible to get the compound **R-Br 39** by enantioselective synthesis.



Schema 59: Synthesis of the biaryl indanyl ketones

4 Summary

In the next step a cleavage of the methylether group was accomplished, followed by nitration or halogenation. The nitrated compound was then converted into the amine. These compounds were tested for their activity towards cyclophilin and show specific activity for CypA. Compound **Br 58**, first described by B.F. Lacroix, differs between CypA and CypB by a factor of 200 and is thereby suitable for studies on the effects of the particular cyclophilin species.

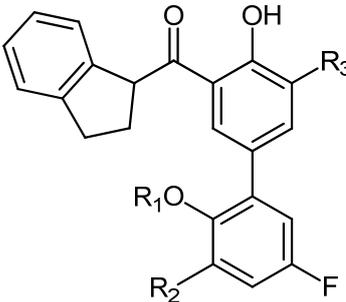
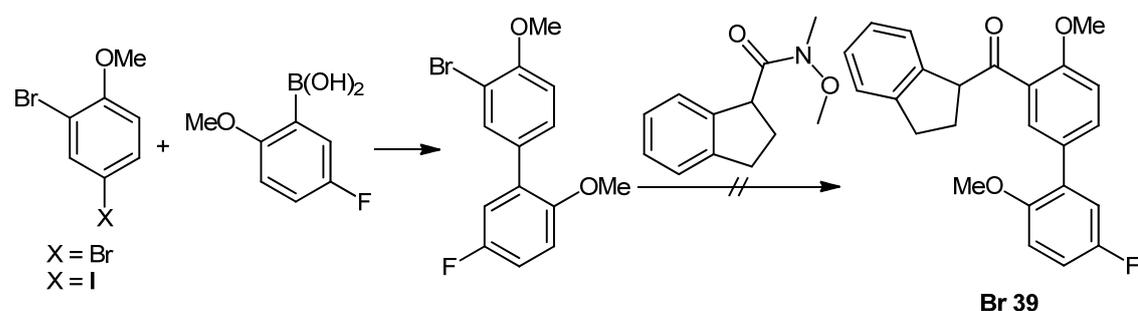


Abbildung 28: Biaryl indanyl ketones

label	R ₁	R ₂	R ₃	K _i [μM]		
				Pin1	CypA	CypB
Br 58	H	NO ₂	NO ₂	0.2	0.5	>100
Br 62	Me	H	NH ₂	4.9	1.7	8.6
Br 68	H	NH ₂	H	0.4	0.3	12
Br 90	H	Cl	Cl	4.1		
Br 91	H	Cl	H	5.9		
Br 93	H	Br	H	0.5		
Br 98	H	NO ₂	Br			

The new halogenated compounds, with K_i-values up to 0.5 μM reach an inhibition activity similar to those of the nitro- and amine compounds. **Br 98** could not be tested due to its photochemical decomposition.

Furthermore it was tried unsuccessfully to synthesize **Br 39** by Suzuki coupling. This should be achieved by first building the biaryl-system and afterwards coupling with the Weinreb-amide of the indane-1-carboxylic acid.



Schema 60: Approach of the synthesis of **Br 39** by Suzuki coupling

4 Summary

Through a Tsuji-Trost-reaction it was possible to convert **Br 39** to the allylic compound and to obtain the *R*-enantiomer by use of *R*-BINAP with an enantiomeric excess of 33%. As these compounds are too nonpolar, it was not possible to test their activity.

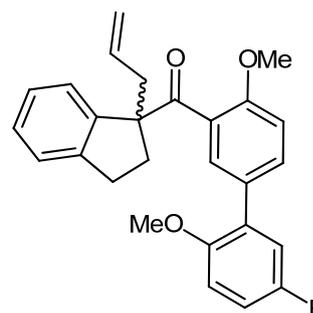
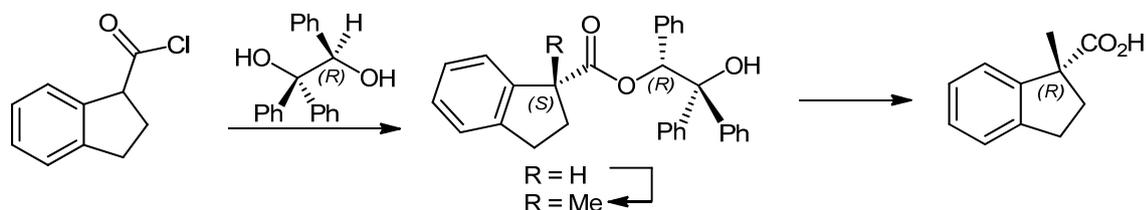


Abbildung 29: Allylic **Br 39**

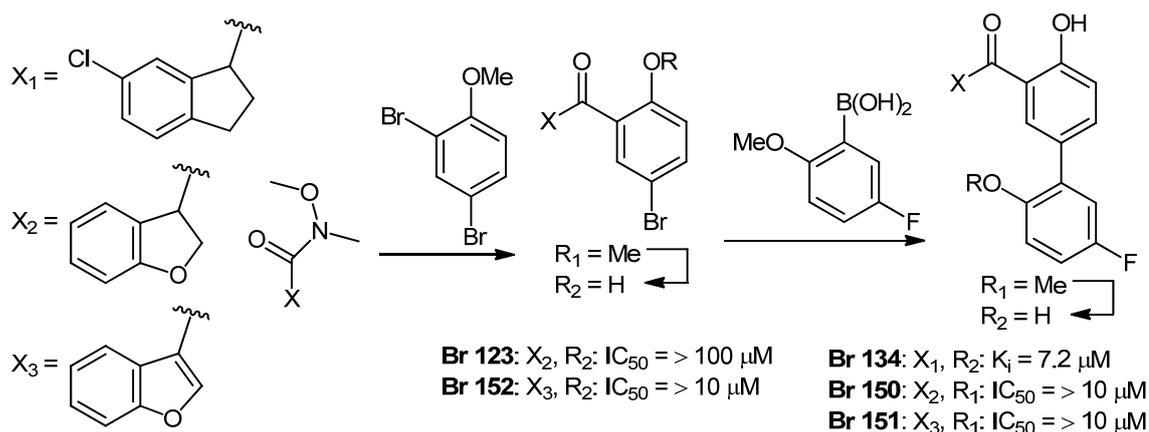
As already shown by B.F. Lacroix it was possible by using (*R*)-triphenyl-ethandiole to methylate indan-1-carboxylic acid to give, finally an enantiomerically pure product. For the first time the configuration of the *R*-enantiomer could unambiguously be assigned from the crystal structure.



Schema 61: Synthesis of 1-methylindan-1-carboxylic acid

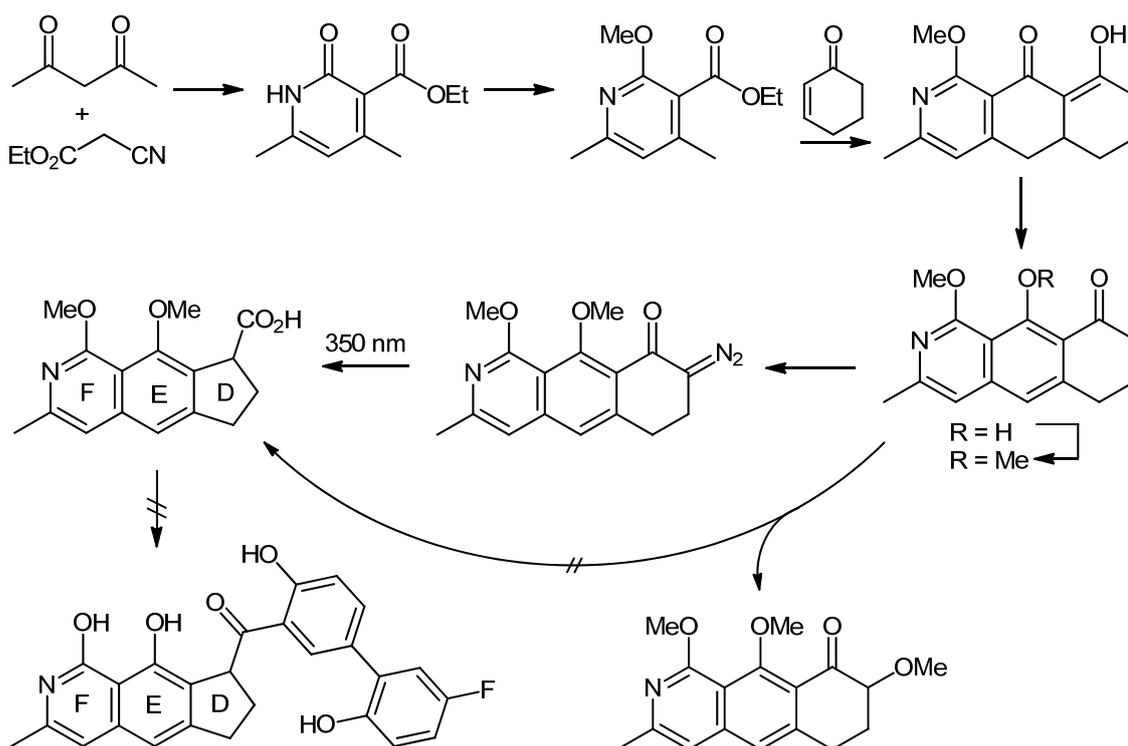
New derivatives of the biaryl ketones were also synthesised by modifying the indanyl residue. Indan-1-carboxylic acid was selectively converted into 6-chloroindan-1-carboxylic acid. A benzofuran- and a 2,3-dihydro-1-benzofuran-system were synthesised as well. These compounds were converted to the respective Weinreb-amides and further on converted through an aryl bromide by bromine-lithium exchange into the aryl ketone. After cleavage of the methoxy substituents the biaryl ketone was built up by Suzuki coupling. Compound **Br 123** shows no activity among the tests, the chlorinated biaryl ketone **Br 134** shows slight activity with a K_i -value of 7.2 μM . The compounds **Br 150-151** only show an activity with an IC_{50} -value over 10 μM .

4 Summary



Schema 62: Synthesis of derivatives of the biaryl ketones

In order to increase the polarity of the compounds, the DEF-building block of Fredericamycin A, a known natural product, should be used to build a biaryl ketone. Therefore the 7 step synthesis to the DEF- carboxylic acid developed by G. Kergoët should be improved further.



Schema 63: Synthesis of the DEF-building block of Fredericamycin A

Unfortunately the carboxylic acid could not be synthesised in adequate quantities due to significant problems in the synthesis of the diazo compound as well

4 Summary

as the following photo-Wolff rearrangement. Even a direct conversion of the ketone to the carboxylic acid was unsuccessful.

5 Experimentalteil

5.1 Danksagungen

Ich möchte mich bei allen aktiven Mitgliedern unseres Arbeitskreises für die Unterstützung und Hilfsbereitschaft und die vielfältigen Diskussionen bedanken. Mein besonderer Dank gilt Frau Sabine Houben für die viele Hilfe, vor allem beim Nachziehen diverser Verbindungen.

Ich bedanke mich auch bei allen ehemaligen Mitarbeitern für die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis und für die schöne gemeinsame Zeit.

Auch danke ich Erik Schönstein für seine stete Hilfsbereitschaft.

Herrn Peter Behm und Frau Maria Beuer danke ich für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren. Für die Anfertigung der Massenspektren danke ich Dr. Peter Tommes und Ralf Bürgel. Prof. Walter Frank und seinem Arbeitskreis danke ich für die Durchführung der Kristallstrukturanalysen. Hier muss ich mich vor allem bei Frau Eleonore Hammes für die stundenlange Durchsicht der Kristalle bedanken.

Dem Serviceteam der Pharmazeutischen Chemie danke ich für die Durchführung der Elementaranalysen und der Abteilung Massenspektroskopie der Universität Bielefeld und Herrn Dr. M. Letzel für die Aufnahme von Massenfeinbestimmungen. Für die Anfertigungen der chiralen HPLC-Messungen möchte ich mich bei Prof. Jörg Pietruszka und seinem Arbeitskreis bedanken.

Bei Prof. Gunter Fischer und seinen Mitarbeitern vom MPI in Halle bedanke ich mich für die Aktivitätsmessungen der Verbindungen.

Für die langjährige Finanzierung dieser Arbeit möchte ich mich bei der DFG bedanken.

5 Experimentalteil

Ich möchte mich auch bei meinen Freunden bedanken, die immer ein offenes Ohr für mich hatten. Ganz besonders bedanke ich mich bei der gesamten Familie Belošević für ihre moralische Unterstützung in den letzten Jahren, aber vor allem bei Ivan, der mich immer aus dem Haus gezerzt hat.

Bei Nadine Wehres möchte ich mich sehr dafür bedanken, dass sie immer für mich da war und für die schöne, leider viel zu selten, gemeinsam verbrachte Zeit.

Mein größter Dank gilt allerdings meinen Eltern, ohne deren Hilfe ich nicht so weit gekommen wäre. Ich möchte mich sehr für ihre viele Hilfe, Unterstützung und Motivation während der letzten Jahre bedanken.

5.2 Geräte und Analytik

NMR:

Kern	Anregungsfrequenz	Gerät
^1H -NMR	300 MHz	Bruker Avance III - 300
^{13}C -NMR	75 MHz	Bruker Avance III - 300
^1H -NMR	500 MHz	Bruker DRX-500
^{13}C -NMR	125 MHz	Bruker DRX-500
^{19}F -NMR	470 MHz	Bruker DRX-500
^1H -NMR	600 MHz	Bruker Avance III - 600
^{13}C -NMR	150 MHz	Bruker Avance III - 600

GC/MS:

Thermo Finnigan TraceGC Ultra,
Säule: Rastek 5% polarer Anteil, 15 m x 0,25 mm
Thermo Finnigan Trace DSQ (Quadropol MS)

EI:

Finnigan MAT 8200

Finnigan MAT Triple-Quadrupol-Massenspektrometer TSQ
7000

ESI:

Ion-Trap-API-Massenspektrometer Finnigan LCQ Deca

5 Experimentalteil

Massenfeinbestimmung (HR MS):

ESI: Bruker FT-ICR: APEX III (7.0T) (Fakultät für Chemie - Organische Chemie I, Abteilung Massenspektroskopie F02-217 der Universität Bielefeld)

UHR-TOF maXis 4G, Bruker Daltonics, Bremen

Elementaranalyse:

Perkin Elmer Series II CHN-Analyzer 2400, Messfehler: +/- 0.35 % (Institut für pharmazeutische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf)

IR-Spektren:

Bruker Vektor 22

BIO-RAD Excalibur Series mit single-reflection ATR

Chromatographie:

Dünnschichtchromatographie: Aluminiumfolien, beschichtet mit Kieselgel 60 und Fluoreszenzindikator F₂₅₄ (Merck)

Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (0,04 – 0,063 mm) (Merck, Macherey-Nagel)

HPLC:

Chirale HPLC-Messungen wurden am Institut für bioorganische Chemie in Jülich durchgeführt

5 Experimentalteil

Schmelzpunkte:

Büchi Melting Point B-540

Polarimetrie:

Perkin Elmer 341 mit Na/Halogen-Lampe (20 °C)

Drehschieberölpumpe:

Vacuubrand Typ RD4

5.3 Absolutieren von Lösungsmitteln

Diethylether, Tetrahydrofuran:

Die Ether werden zum Vortrocknen und zum Entfernen von Peroxiden einige Stunden unter Rückfluss über Kaliumhydroxid erhitzt und im Anschluss abdestilliert. Nach dem Einpressen von Natriumdraht wird der Ether unter Zusatz von Benzophenon in einem Dephlegmator unter Stickstoff mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt, bis eine dunkelblaue Verfärbung durch das entstehende Benzophenylketylradikal entsteht. Die benötigte Menge Ether wird frisch in einen 2-Hals-Rundkolben abdestilliert, wobei ein Hals mit einer Serumkappe verschlossen ist. Der Ether wird mit einer vorher sekurierten Spritze über die Serumkappe entnommen.

Dichlormethan:

Unter Stickstoff wird Dichlormethan im Dephlegmator mehrere Stunden über Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt. In einen 2-Hals-Rundkolben, bei dem ein Hals mit einer Serumkappe verschlossen ist, wird die benötigte Menge frisch abdestilliert und mit einer vorher sekurierten Spritze über die Serumkappe entnommen.

n-Hexan:

Technisches Hexan wird zur Reinigung zum Sieden erhitzt und über eine 40 cm-Füllkörper-Kolonnen abdestilliert.

5 Experimentalteil

Toluol:

Nach dem Einpressen von Natriumdraht wird Toluol unter Stickstoff mehrere Stunden zum Rückfluss erhitzt und anschließend abdestilliert. Toluol wird über Molekularsieb 4 Å gelagert.

Pyridin:

Pyridin wird über Kaliumhydroxid zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird Pyridin abdestilliert und über Molekularsieb 4 Å gelagert.

Thionylchlorid:

Thionylchlorid wird destilliert und in einem verschlossenen Kolben im Kühlschrank gelagert.

5.4 Allgemeine Arbeitstechniken

Die meisten der nachfolgend beschriebenen Arbeitsschritte und Reaktionen müssen in einer inerten, d.h. einer wasser- und sauerstofffreien Umgebung, erfolgen. Um diese Bedingungen zu gewährleisten, wird im Labor eine kombinierte Vakuum-Stickstoff-Linie verwendet. Die verwendeten Glasapparaturen können darüber wahlweise mit einer Drehschieberölpumpe oder einer universitätsinternen Stickstoffleitung verbunden werden.

Der Stickstoff wird durch ein mit Sicapent[®] (Phosphorpentoxid mit Feuchtigkeitsindikator auf Trägermaterial) gefülltes U-Rohr zur Linie geleitet. Im Anschluss ist ein Überdruckventil mit einem mit Silikonöl gefüllten Blasenähler geschaltet, um einen konstanten Überdruck zu gewährleisten und das Eindringen von Feuchtigkeit und Sauerstoff zu verhindern. Zwischen der Vakuum-Stickstoff-Linie und der Drehschieberölpumpe befinden sich zwei mit Flüssigstickstoff gefüllte Kühlfallen.

Die Reaktionskolben werden vor Reaktionsbeginn jeweils dreimal evakuiert und mit Stickstoff belüftet. Dieser Vorgang wird Sekurieren genannt. Feststoffe können vor dem Sekurieren in den Reaktionskolben eingewogen werden.

Flüssigkeiten werden im Anschluss mittels einer zuvor sekurierten Spritze mit Kanüle über eine Serumkappe zugegeben oder über eine Doppelkanüle von einem Kolben in einen anderen überführt. Größere Flüssigkeitsmengen und Feststoffe können nachträglich bei geöffneter Apparatur im kräftigen Stickstoffgegenstrom eingebracht werden.

Die Innentemperatur wird mit einem Thermometer der Firma Hanna Instruments (Model: H93530) mittels Drahtfühler (Model: HI 7665 Typ F) gemessen.

Für Temperaturen um 0 °C wird in einem Dewar-Gefäß zerstoßenes Eis mit Wasser versetzt. Temperaturen bis -21 °C können mit einer Mischung aus zer-

5 Experimentalteil

stoßenem Eis und Natriumchlorid im ungefähren Verhältnis 3:1 erzielt werden. Für Temperaturen um -78 °C wird ein Aceton-Trockeneis-Kältebad verwendet.

Wenn nicht anders beschrieben, werden technische Lösungsmittel verwendet.

5.5 Darstellung von Indan-1-carbonsäure und Derivaten

5.5.1 Inden-1-carbonsäure (22)

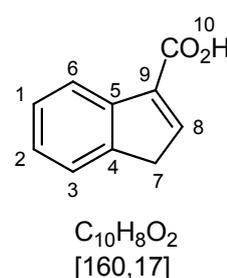
In einem sekurierten 500 mL Mehrhalskolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, einem Septum und einem Innenthermometer, werden 16.9 g (0.14 mol) frisch destilliertes Inden **21** in 150 mL abs. THF gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Es werden mit einer sekurierten Spritze langsam 100 mL (160 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan zugetropft. Die Lösung wird eine Stunde bei 0 °C gerührt und anschließend wieder auf -78 °C abgekühlt. Über eine Doppelkanüle wird die Lösung in einen 1 L 3-Hals-Kolben, der mit 150 g zerstoßenem Trockeneis befüllt ist, überführt und die Lösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wird die Lösung mit verd. Salzsäure angesäuert, die organische Phase abgetrennt und die wässrige mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und man erhält einen gelben Feststoff.

Ausbeute: 21.9 g (137 mmol, 98%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.59 (d, ^3J = 1.83 Hz, 2 H, H-7), 7.29 (dt, ^3J = 7.44 Hz, ^3J = 1.16 Hz, 1 H, arom. H), 7.38 (t, ^3J = 7.01 Hz, 1 H, arom. H), 7.51 (d, ^3J = 7.37 Hz, 1 H, arom. H), 7.65 (t, ^3J = 1.96 Hz, 1 H, H-8), 8.09 (d, ^3J = 7.56 Hz, 1 H, arom. H), ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 38.7 (C-7), 122.5 (C-3), 123.9 (C-1), 125.8 (C-6), 126.8 (C-2), 135.7 (C-8), 140.4 (C-9), 143.3 (C-5), 147.2 (C-4), 169.3 (C-10) ppm.

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 160 (54, $[\text{M}^+]$), 115 (100)



5.5.2 Indan-1-carbonsäure (16)

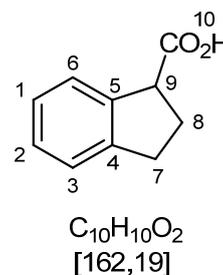
Die erhaltene Inden-1-carbonsäure **22** wird in 200 mL tech. Ethanol gelöst, mit einem Spatel 10% Pd/C versetzt und solange bei Normaldruck hydriert, bis kein Wasserstoffverbrauch mehr festzustellen ist. Der Katalysator wird über Celite® abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird im Ölpumpenvakuum durch Feststoffdestillation bei 130 °C gereinigt, wobei ein weißer Feststoff erhalten wird. Es wird aus n-Hexan/Ethylacetat umkristallisiert und man erhält weiße Kristalle.

Ausbeute: 13.3 g (81.8 mmol, 60% d. Th.)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.32-2.48 (m, 2 H, H-7), 2.90-3.14 (m, 2 H, H-8), 4.08 (dd, J₁ = 6,38 Hz, J₂ = 8,07 Hz, 1 H), 7.06-7.48 (m, 4 H, arom. H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 29.1 (C-7), 32.1 (C-8), 50.2 (C-9), 125.1 (C-6), 125.4 (C-1), 127.0 (C-2), 128.2 (C-3), 140.3 (C-4), 144.3(C-5), 170.1 (C-10) ppm.

EI-MS: (70 eV) *m/z* (%) = 162 (27, [M⁺]), 117 (100), 115, 91.



5.5.3 Indan-1-carbonsäurechlorid (27) AAV1

Nach Lit. [69-70] werden in einem sekurierten 100 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, einem Rückflusskühler mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Stopfen, 2.00 g Indan-1-carbonsäure **16** in 23 mL frisch dest. Thionylchlorid gelöst, 3 h unter Rückfluss erhitzt und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird das überschüssige Thionylchlorid im Ölpumpenvakuum in eine Kühlfalle abgezogen und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

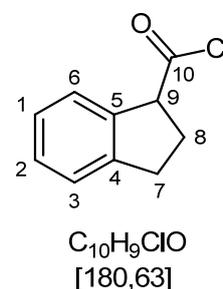
5 Experimentalteil

Der Umsatz ist laut NMR quantitativ und das Produkt kann ohne weitere Aufreinigung in weiteren Reaktionen eingesetzt werden.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.36-2.59 (m, 2 H, H-7), 2.90-3.19 (m, 2 H, H-8), 4.44 (dd, J_1 = 5.06 Hz, J_2 = 8.40 Hz, 1 H, H-9), 7.19-7.46 (m, 4 H, arom. H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 30.18 (C-7), 31.81 (C-8), 61.81 (C-9), 125.49 (C-6), 125.91 (C-1), 127.26 (C-2), 129.03 (C-3), 137.25 (C-4), 144.83 (C-5), 175.24 (C-10) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [69-70] beschriebenen Daten überein.



5.5.4 Indan-1-carbonsäuremethylester (80)

Nach Lit. [6] wird in einem sekurierten 50 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, das Indan-1-carbonsäurechlorid **27** (dargestellt nach AAV1, Seite 92 aus 2.00 g (12.3 mmol) Indan-1-carbonsäure **16**) in 10 mL Methanol p.A. gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Es werden 2 mL (24.8 mmol) Pyridin hinzugegeben und die Lösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Es werden 20 mL dest. Wasser hinzugefügt und mit verd. Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Dies führt zu einem dunkelbraunen Öl, welches durch Destillation gereinigt wird. Man erhält einen gelben Feststoff.

Ausbeute: 1.79 g (10.2 mmol, 83 % d. Th.)

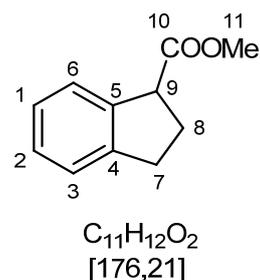
5 Experimentalteil

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.30-2.48 (m, 2 H, H-7), 2.84-3.14 (m, 2 H, H-8), 3.74 (s, 3 H, H-11), 4.07 (dd, J_1 = 7.03 Hz, J_2 = 7.68 Hz, 1 H, H-9), 7.17-7.38 (m, 4 H, arom. H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 29.16 (C-7), 32.17 (C-8), 50.51 (C-9), 52.43 (C-11), 125.09 (C-6), 125.20 (C-1), 126.83 (C-2), 127.95 (C-3), 141.08 (C-4), 144.51 (C-5), 174.80 (C-10) ppm.

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 176 (34, $[\text{M}]^+$), 117 (100), 115, 91.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [6] beschriebenen Daten überein.



5.5.5 *N*-Methoxy-*N*-methylinndan-1-carboxamid (Weinreb-Amid) (23) AAV2

Angelehnt an Lit. [71-72] wird in einem sekurierten 250 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, das Indan-1-carbonsäurechlorid **27** (dargestellt nach AAV1, Seite 92 aus 8.00 g (49.3 mmol) Indan-1-carbonsäure) in 80 mL abs. Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung werden 11.0 mL (111 mmol) Pyridin, sowie 5.25 mg (53.9 mmol) *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid **28** hinzugegeben. Die Lösung wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend mit dest. Wasser hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchroma-

5 Experimentalteil

tographisch aufgereinigt und man erhält ein braunes Öl (*n*-Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.53$).

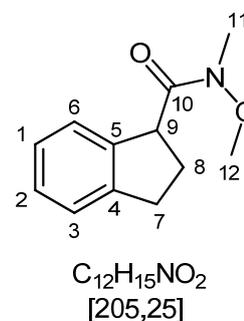
Ausbeute: 8.61 g (41.9 mmol, 85%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.29\text{-}2.43$ (m, 2 H, H-7), 2.89-3.16 (m, 2 H, H-8), 3.27 (s, 3 H, H-11), 3.68 (s, 3 H, H-12), 4.48 (t, $^3J = 6.79$ Hz, 1 H, H-9), 7.13-7.27 (m, 4 H, arom. H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.50$ (C-7), 32.56 (C-8), 32.91 (C-11), 47.35 (C-12), 61.85 (C-9), 125.02 (C-6), 125.04 (C-1), 126.76 (C-2), 127.57 (C-3), 142.58 (C-4), 144.95 (C-5), 175.81 (C-10) ppm.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 205 (21, $[\text{M}]^+$), 174, 144, 117 (100), 115, 91.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [71-72] beschriebenen Daten überein.



5.5.6 *N*-Methoxy-*N*-methylindan-1-carboxamid (**28**) mit DCC

Angelehnt an Lit. [73] werden in einem sekurierten 250 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, 1.05 g (6.49 mmol) Indan-1-carbonsäure **16** und 655 mg (6.73 mmol) *N,O*-Dimethylhydroxylamine Hydrochlorid **28** in 90 mL abs. Dichlormethan gelöst. 1.52 g (7.35 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) werden in 4 mL abs. Dichlormethan gelöst und in die erste Lösung hinzuge tropft. Es werden 1.04 mL (0.74 g, 7.33 mmol) Triethylamin zugegeben und über Nacht bei

5 Experimentalteil

Raumtemperatur gerührt. Übrig gebliebenes DCC wird durch die Zugabe von Essigsäure zerstört. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt, mit 100 mL Ethylacetat versetzt und 5 Stunden im Kühlschrank gekühlt. Der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff wird abgesaugt und mit Ethylacetat und verd. Salzsäure gewaschen. Das Filtrat wird mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, die Lösung im Vakuum eingeeengt und noch einmal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Es wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält ein braunes Öl (*n*-Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.53$).

Ausbeute: 1.0757 g (5.24 mmol, 81% d. Th.)

5.5.7 Versuch zur Synthese von *N*-Methoxy-*N*-methylindan-1-carboxamid (**23**) mit CDI

Angelehnt an Lit. [74] werden in einem sekurierten 250 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, 1.18 g (7.30 mmol) Indan-1-carbonsäure **16**, 1.53 g (9.51 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) und 737 mg (7.58 mmol) *N,O*-Dimethylhydroxylamine Hydrochlorid **28** in 28 mL abs. Dichlormethan gelöst und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff wird abgesaugt und mit Ethylacetat und verd. Salzsäure gewaschen. Das Filtrat wird mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, die Lösung im Vakuum eingeeengt und noch einmal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Es wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt konnte weder durch NMR- noch durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.

5.5.8 Versuch zur Synthese von *N*-Methoxy-*N*-methylindan-1-carboxamid (**23**) mit Triethylaluminium

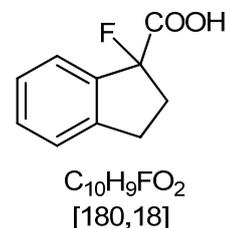
Angelehnt an Lit. [75] werden in einem sekurierten 25 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, 86 mg (0.63 mmol) *N,O*-Dimethylhydroxylamine Hydrochlorid **28** in 0,8 mL Benzol p.A. gelöst und auf 5 °C abgekühlt. Es werden 0.15 mL einer 50%igen Triethylaluminium-Lösung in Toluol zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. In einem weiteren sekurierten 25 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Rückflusskühler mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, werden 51.9 mg (0.32 mmol) Indan-1-carbonsäure **16** in 3.2 mL Benzol p.A. gelöst und die erste Lösung wird zugegeben. Es wird 6 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit verd. Salzsäure angesäuert, die organische Phase abgetrennt und die wässrige mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt konnte weder durch NMR- noch durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.

5.5.9 Lithiumdiisopropylamid-Lösung (LDA) AAV3

In einem sekurierten 100 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, einem Septum und einem Innenthermometer, werden 2.40 mL (17.3 mmol) Diisopropylamin in 15 mL abs. THF vorgelegt und auf -78 °C abgekühlt. Anschließend werden 11.0 mL (17.6 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan hinzugefügt und die Temperatur innerhalb von 15 min auf 0 °C erhöht. Bei dieser Temperatur wird 30 min lang gerührt, ehe die Lösung zur weiteren Verwendung wieder auf -78 °C abgekühlt wurde.

5.5.10 Versuch zur Synthese von 1-Fluorindan-1-carbonsäure (81) AAV4

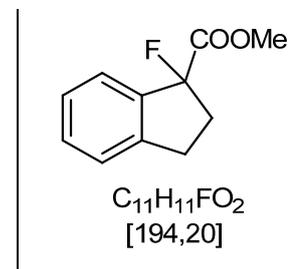
Angelehnt an Lit. [6] werden in einem sekurierten 100 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, einem Septum und einem Innenthermometer, 0.96 g (6.00 mmol) Indan-1-carbonsäure **16** in 40 mL abs. THF gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend werden 28.2 mL einer 0.63 M Lösung LDA in abs. THF hinzugefügt. Die Lösung wird über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut, bevor eine Lösung von 2.00 g *N*-Fluordibenzolsulfonimid in 10 mL abs. THF hinzugefügt und 5 h lang gerührt wird. Es wird mit dest. Wasser hydrolysiert und mit 10 mL verd. Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt konnte weder durch NMR- noch durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.



5.5.11 Versuch zur Synthese von 1-Fluorindan-1-carbonsäure-methylester (82)

Nach Lit. [6] werden in einem sekurierten 50 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, 0.08 g (0.44 mmol) 1-Fluorindan-1-carbonsäure **81** (Rückstand aus 5.5.10) in 13 mL abs. Toluol gelöst. Es werden 3.8 mL Methanol p.A sowie 0.3 mL (0.57 mmol) einer 2 M Lösung Trimethylsilyldiazomethan in Diethylether hinzu-

gefügt und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt konnte weder durch NMR- noch durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.



5.5.12 Versuch zur Synthese von 1-Fluorindan-1-carbonsäuremethylester (82)

Nach AAV4 (Seite 98) werden 204 mg (1.14 mmol) Indan-1-carbonsäuremethylester **80** in 8 mL abs. THF mit 6 mL einer 0.58 M LDA-Lösung in abs. THF und einer Lösung von 385 mg (1,23 mmol) *N*-Fluordibenzolsulfonimid in 3 mL abs. THF umgesetzt und 5 h gerührt. Das gewünschte Produkt konnte weder durch NMR- noch durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.

5.5.13 1-Methylindan-1-carbonsäure (76)

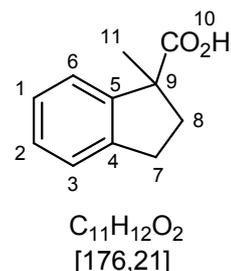
Nach Lit. [6] werden in einem sekurierten 100 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, einem Septum und einem Innenthermometer, 5.67 g (34.9 mmol) Indan-1-carbonsäure **16** in 150 mL abs. THF gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Es werden 48.9 mL (78.3 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan hinzuge tropft. Anschließend wird auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und noch 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Lösung wird wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und 2.36 mL (37.9 mmol) Methyljodid werden hinzuge tropft. Die Lösung wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, anschließend mit dest. Wasser hydrolysiert und mit verd. Salz-

5 Experimentalteil

säure angesäuert. Die organischen Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhält ein braunes Öl.

Ausbeute: 3.00 g (17.0 mmol, 49% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.55 (s (b), 1 H, H-10), 1.57 (s, 3 H, H-11), 1.97 (ddd, J_3 = 12.85 Hz, J_2 = 8.64 Hz, J_1 = 7.57 Hz, 1 H, H-7/8), 2.73 (ddd, J_3 = 12.92 Hz, J_2 = 8.49 Hz, J_1 = 4.51 Hz, 1 H, H-7/8), 2.94 (ddd, J_3 = 15.77 Hz, J_2 = 8.67 Hz, J_1 = 4.49 Hz, 1 H, H-7/8), 3.09 (td, J_2 = 15.90 Hz, J_1 = 7.99 Hz, 1 H, H-7/8), 7.17-7.25 (m, 3 H, arom. H), 7.31-7.35 (m, 1 H, arom. H) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 24.71 (C-11), 30.96 (C-7), 37.71 (C-8), 54.31 (C-9), 123.98 (C-6), 124.81 (C-1), 126.76 (C-2), 127.65 (C-3), 143.82 (C-4), 145.49 (C-5), 180.54 (C-10) ppm.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 176 (15, $[\text{M}^+]$), 131 (100), 115, 91.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2$: 177.09101; gefunden: 177.09111.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [6] beschriebenen Daten überein.

5.5.14 6-Chlorindan-1-carbonsäure (38)

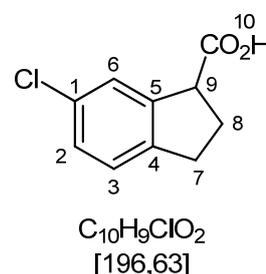
Nach Lit. [88] werden in einem sekurierten 100 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, einem Septum und einem Tropftrichter, 4.82 g (29.7 mmol) Indan-1-carbonsäure **16** in 29 mL Acetonitril p.A. gelöst, mit 4.82 g (29.7 mmol) Eisen(III)chlorid versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Es wird langsam eine Lösung von 3.30 g (46.5 mmol) Chlor in 35 mL Acetonitril p.A. hinzuge tropft und 1.5 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wird die Lösung auf Eiswasser gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit dest. Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhält einen gelb-braunen Feststoff. Smp. 121 °C.

Ausbeute: 5.02 g (25.5 mmol, 86% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.30-2.57 (m, 2 H, H-7), 2.81-2.96 (m, 1 H, H-8), 2.99-3.14 (m, 1 H, H-8), 4.06 (dd, $J_2 = 7.97$ Hz, $J_1 = 6.70$ Hz, 1 H, H-9), 7.16 (d, $^3J = 8.15$ Hz, 1 H, H-3), 7.20 (dd, $^3J = 8.16$ Hz, $^4J = 1.59$ Hz, 1 H, H-2), 7.42 (s, 1 H, H-6), 10.70 (s(b), 1 H, H-10) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 28.95 (C-8), 31.29 (C-7), 49.98 (C-9), 125.36 (C-6), 125.82 (C-3), 128.09 (C-2), 132.36 (C-1), 141.89 (C-4), 142.71 (C-5), 180.00 (C-10) ppm.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 198, 196 (32, $[\text{M}^+]$), 153, 151 (100), 116, 115, 89.



5.5.15 6-Chlor-*N*-methoxy-*N*-methylindan-1-carboxamid (53)

Nach AAV2 (Seite 93) wird das 6-Chlorindan-1-carbonylchlorid (dargestellt nach AAV1, Seite 92 aus 4.62 g (23.6 mmol) 6-Chlorindan-1-carbonsäure **38**) in 50 mL abs. Dichlormethan mit 7 mL Pyridin und 2.53 g (25.9 mmol) *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid **23** umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält einen braunen halbfesten Stoff (*n*-Hexan:Ethylacetat 2:1, $R_f = 0.4$). Smp. 54 °C.

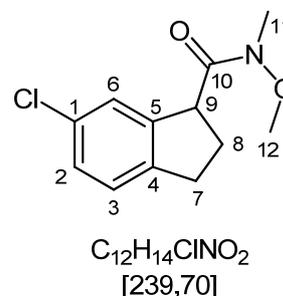
Ausbeute: 4.63 g (19.3 mmol, 82% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.23\text{-}2.52$ (m, 2 H, H-7), 2.80-2.96 (m, 1 H, H-8), 3.03-3.17 (m, 1 H, H-8), 3.27 (s, 1 H, H-12), 3.76 (s, 1 H, H-11), 4.44 (t, $^3J = 7.64$ Hz, 1 H, H-9), 7.24-7.12 (m, 3 H, H-2/3/6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.81$ (C-8), 31.73 (C-7), 32.57 (C-14), 46.96 (C-9), 61.57 (C-16), 125.09 (C-6), 125.65 (C-3), 127.42 (C-2), 132.07 (C-1), 143.14 (C-4), 144.16 (C-5), 174.61 (C-10) ppm.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 239 (22, $[\text{M}^+]$), 208, 178, 153, 151 (100), 116, 115, 89.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$: 239.07131; gefunden: 239.06951.



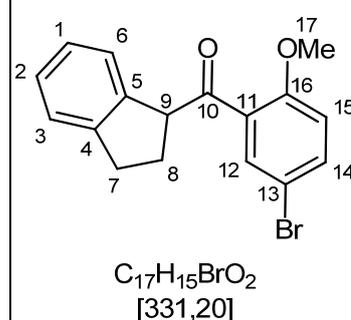
5.6 Darstellung der Aryl-Indanyl-Ketone

5.6.1 (5-Brom-2-methoxyphenyl)(indan-1-yl)methanon (Br 64) AAV5

Nach Lit. [6] werden in einem sekurierten 50 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, einem Septum und einem Innenthermometer, 3.86 g (14.6 mmol) 2,4-Dibromanisol **24** in 10 mL abs. Diethylether auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Es werden 9.20 mL (14.6 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan hinzugegeben und 30 min gerührt. In einem weiterem sekurierten 25 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, werden 2.50 g (12.3 mmol) *N*-Methoxy-*N*-methylindan-1-carboxamid **23** in 20 mL abs. Diethylether gelöst und die erste Lösung wird hinzuge tropft. Es wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und mit ges. Kochsalz-Lösung hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält ein gelb-braunes Öl (Chloroform, $R_f = 0.59$).

Ausbeute: 2.31 g (6.98 mmol, 57% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.33\text{-}2.48$ (m, 2 H, H-7), 2.90-3.12 (m, 2 H, H-8), 3.89 (s, 3 H, H-17), 5.03 (dd, $J_1 = 5.74$ Hz, $J_2 = 8.41$ Hz, 1 H, H-9), 6.89 (d, $^3J = 8.81$ Hz, 1 H, H-15), 7.05 (d, $^3J = 7.53$ Hz, 1 H, arom. H), 7.10 (t, $^3J = 7.39$ Hz, 1 H, arom. H), 7.18 (t, $^3J = 7.20$ Hz, 1 H, arom. H), 7.25 (d, $^3J = 7.69$ Hz, 1 H, arom. H), 7.56 (dd, $^3J = 8.79$ Hz, $^4J = 2.53$ Hz, 1 H, H-14), 7.61 (d, $^4J = 2.53$ Hz, 1 H, H-12) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 29.05 (C-7), 31.79 (C-8), 55.92 (C-17), 56.99 (C-9), 113.27 (C-13), 113.36 (C-15), 124.70 (C-11), 124.99 (C-6) 126.20 (C-1), 127.20 (C-2), 130.45 (C-3), 132.85 (C-12), 135.53 (C-14), 141.47 (C-4), 144.62 (C-5), 156.94 (C-16), 202.42 (C-10) ppm.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 332, 330 (5, $[\text{M}]^+$), 215, 213 (100), 170, 157, 155, 117, 115, 91.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [6] beschriebenen Daten überein.

5.6.2 (5-Fluor-2-methoxyphenyl)(1-methylindan-1-yl)methanon (Br 45)

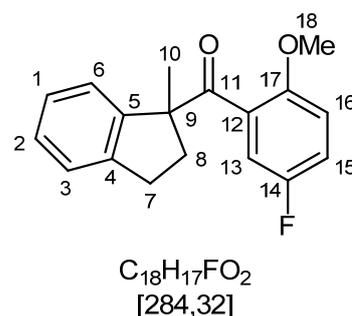
Nach Lit. [6] werden in einem sekurierten 25 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, einem Septum und einem Innenthermometer, 571 mg (0.34 mL, 2.64 mmol) 2-Brom-4-fluoranisol **14** in 10 mL abs. Diethylether gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Es werden 1.65 mL (2.64 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan hinzugegeben und es wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ für 20 min weitergerührt. In einem weiteren sekurierten 50 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, einem Septum und einem Innenthermometer, werden 359 mg (2.04 mmol) 1-Methylindan-1-carbonsäure **76** in 10 mL abs. Diethylether gelöst, auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und mit 1.52 mL (2.43 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan versetzt. Die Lösung wird auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt, die erste Lösung wird hinzuge tropft und anschließend wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird mit dest. Wasser hydrolysiert und mit verd. Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt und die

5 Experimentaltteil

wässrige mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält ein braunes Öl (Chloroform, $R_f = 0.4$).

Ausbeute: 104 mg (0.37 mmol, 18% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.58$ (s, 3 H, H-10), 1.97-2.06 (m, 1 H, H-8), 2.64-2.79 (m, 2 H, H-7), 2.84-2.93 (m, 1 H, H-8), 3.61 (s, 3 H, H-18), 6.30 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.06$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 3.08$ Hz, 1 H, H-16), 6.73 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 9.03$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 4.01$ Hz, 1 H, H-13), 6.95 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.92$, $^3J_{\text{H,F}} = 8.26$, $^4J_{\text{H,H}} = 3.10$ Hz, 1 H, H-15), 7.08-7.23 (m, 4 H, arom. H) ppm.



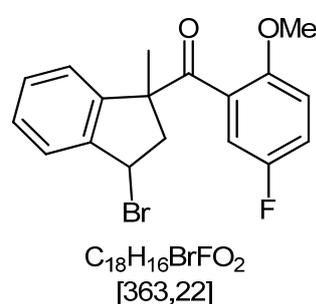
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [6] beschriebenen Daten überein.

5.6.3 Versuch zur Synthese von (3-Brom-1-methylindan-1-yl)-(5-fluor-2-methoxyphenyl)methanon (86)

Angelehnt an Lit. [85] werden in einem sekurierten 25 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Rückflusskühler mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, 542 mg (0.19 mmol) (5-Brom-2-methoxyphenyl)(1-methylindan-1-yl)methanon **Br 45** in 5 mL Tetrachlormethan p.A. gelöst und mit 76.0 mg (0.42 mmol) *N*-Bromsuccinimid und einer Spatelspitze Dibenzoylperoxid versetzt. Es wird 20 h zum Rückfluss erhitzt, mit dest. Wasser hydrolysiert, die organische Phase abgetrennt und diese mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Produkt konnte säu-

lenchromatographisch nicht isoliert und nur durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 362 (0.2, $[M]^+$), 288, 249, 209, 153 (100), 130, 128, 110, 95, 77, 57, 51.



5.7 Darstellung von Biaryl-Indanyl-Ketonen

5.7.1 (5-Fluor-2,4-dimethoxybiphenyl-3-yl)indan-1-ylmethanon (Br 39) AAV6

Nach Lit. [6] werden in einem sekurierten 100 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, einem Septum und einem Innenthermometer, 14.9 g (9.37 mL, 68.9 mmol) 2-Brom-4-fluoranisol **14** in 70 mL abs. Diethylether gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Es werden 52.1 mL (83.3 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan hinzugegeben und es wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 20 min weitergerührt. In einem weiteren sekurierten 250 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Rückflusskühler mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, einem Septum und einem Innenthermometer, werden 5.93 g (36.6 mmol) Indan-1-carbonsäure **16** in 100 mL abs. Diethylether gelöst, auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und mit 21.8 mL (34.9 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan versetzt. Die Lösung wird auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt, die erste Lösung wird hinzugegossen und anschließend wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wird 1 h zum Rückfluss erhitzt und nach dem Abkühlen mit dest. Wasser hydrolysiert. Es wird mit verd. Salzsäure angesäuert, die organische Phase abgetrennt und die wässrige mit

5 Experimentarteil

Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält ein braunes Öl (Chloroform, $R_f = 0.29$).

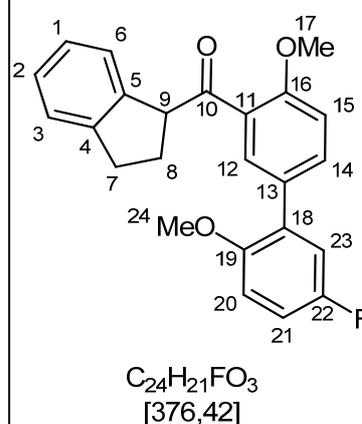
Ausbeute: 4.66 g (12.38 mmol, 34% d. Th.)

Bei der Verwendung von abs. THF als Lösungsmittel findet keine Umsetzung statt.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.36\text{--}2.52$ (m, 2 H, H-7), 2.91–3.14 (m, 2 H, H-8), 3.76 (s, 3 H, H-24), 3.95 (s, 3 H, H-17), 5.10 (dd, $J_1 = 5.93$ Hz, $J_2 = 8.41$ Hz, 1 H, H-9), 6.88 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.96$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 4.54$ Hz, 1 H, H-20), 6.97 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.71$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 8.04$, $^4J_{\text{H,H}} = 3.16$ Hz, 1 H, H-21), 7.02 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 9.10$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.12$ Hz, 1 H, H-23), 7.05 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.63$ Hz, 1 H, H-15), 7.06–7.28 (m, 4 H, arom. H, Indanyl), 7.66 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.63$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.37$ Hz, 1 H, H-14), 7.72 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 2.31$ Hz, 1 H, H-12) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.3$ (C-7), 31.9 (C-8), 55.7 (C-24), 56.2 (C-17), 57.0 (C-9), 111.3, 124.6, 125.1, 126.1, 127.1, 128.6, 131.4, 133.9, 142.1, 144.7, 157.4 (arom. C, ohne Fluorkopplung), 112.7, 114.7, 117.5, 130.4, 131.0, 153.0, 157.5 (arom. C, mit Fluorkopplung), 203.7 (C-10) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3): $\delta = -124.35$ (dt, $^3J_{\text{F},23} = 8.65$, $^3J_{\text{F},21} = 8.44$, $^4J_{\text{F},20} = 4.96$ Hz, 1 F) ppm.



5 Experimentalteil

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 376 (6, [M⁺]), 259 (100), 244, 186, 157, 115.

HR-MS (ESI): m/z [M + Na]⁺ berechnet für C₂₄H₂₁FO₃Na⁺: 399.13669; gefunden: 399.13599.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [6] beschriebenen Daten überein.

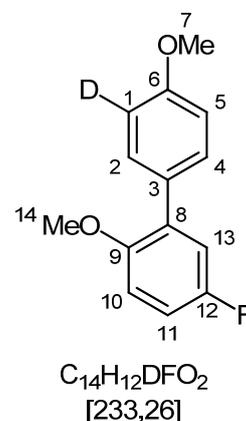
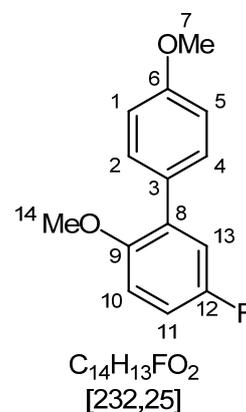
Um den Mechanismus zu überprüfen, wurden während der Reaktion mit einer Spritze Proben entnommen. Aus dem der Reaktionslösung des lithiierten Anisols wurden drei Proben entnommen und diese nach 5 min, 2 h und 24 h hydrolysiert. Nach 24 h war das Biaryl laut GC-MS das Hauptprodukt, es konnte allerdings in allen Proben nachgewiesen werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.78 (s, 3 H, H-7), 3.85 (s, 3 H, H-14), 6.89 (dd, ³J_{H,H} = 8.99 Hz, ⁴J_{H,F} = 4.61 Hz, 1 H, H-10), 6.96 (d, ³J = 8.53 Hz, 2 H, H-1/5), 6.97-7.00 (m, 1 H, H-11), 7.03 (dd, ³J_{H,F} = 9.33 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.28 Hz, 1 H, H-13), 7.47 (d, ³J = 8.55 Hz, 2 H, H-2/4) ppm.

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 233, 232 (100, [M⁺]), 217, 202, 189, 186, 174, 157, 146.

Mit Deuteriumoxid versetzt:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.75 (s, 3 H, H-7), 3.83 (s, 3 H, H-14), 6.71 (dd, ³J_{H,H} = 8.87, ⁴J_{H,F} = 4.52 Hz, 1 H, H-10), 6.76-6.83 (m, 1 H, H-11), 6.90 (d, ³J = 8.46 Hz, 1 H, H-5), 6.91-7.09 (m, 2 H, H-2/13), 7.36 (dd, ³J = 10.13, ⁴J = 3.10 Hz, 1 H, H-4) ppm.



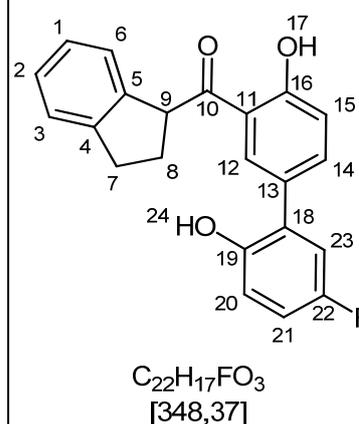
5.7.2 2-(Indan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)phenol (Br 43) AAV7

Nach Lit. [6] und angelehnt an Lit. [83] werden in einem sekurierten 250 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, 2.75 g (7.32 mmol) (5-Fluor-2,4-dimethoxybiphenyl-3-yl)indan-1-ylmethanon **Br 39** in 160 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 2.65 mL (10.6 mmol) Bortribromid hinzuge tropft und die Lösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wird vorsichtig dest. Wasser hinzugegeben und mit verd. Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält einen braunen Feststoff (*n*-Hexan:Ethylacetat 2:1, $R_f = 0.57$).

Smp. $143\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ausbeute: 2.40 g (6.89 mmol, 94% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.37\text{-}2.65$ (m, 2 H, H-8), 2.91-3.29 (m, 2 H, H-7), 5.08 (t, $J = 7.61$ Hz, 1 H, H-9), 5.20 (s, 1 H, H-24), 6.87 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.76$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 4.73$ Hz, 1 H, H-20), 6.94 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.81$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 7.84$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.06$ Hz, 1 H, H-21), 6.99 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 8.93$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.08$ Hz, 1 H, H-23), 7.12 (d, $^3J = 8.66$ Hz, 1 H, H-15), 7.16-7.31 (m, 4 H, arom. H), 7.65 (dd, $^3J = 8.59$ Hz, $^4J = 2.15$ Hz, 1 H, H-14), 8.12 (d, $^4J = 2.21$ Hz, 1 H, H-12), 12.47 (s, 1 H, H-17) ppm.



^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 30.21 (C-7), 32.00 (C-8), 52.11 (C-9), 119.19, 119.40, 124.96, 125.02, 126.51, 127.73, 131.35, 137.18, 140.68, 144.69, 162.94 (arom. C, ohne Fluorkopplung), 115.30, 116.49, 117.03, 127.32, 128.08, 148.61, 157.17 (arom. C, mit Fluorkopplung), 206.83 (C-10) ppm.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 348 (13, $[\text{M}^+]$), 231 (100), 146, 117, 115.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FO}_3$: 349.12345; gefunden: 349.12353.

Elementaranalyse: berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FO}_3$: C, 75.85; H, 4.92. gefunden: C, 76.06; H, 4.72.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [6] beschriebenen Daten überein.

5.7.3 2-(Indan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-hydroxy-3-nitrophenyl)-6-nitrophenol (Br 58) AAV8

Nach Lit. [6] und angelehnt an Lit. [84] werden in einem 25 mL 1-Hals-Kolben 1.43 g (4.11 mmol) 2-(Indan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)phenol **Br 43** in 18.0 mL Eisessig gelöst und auf 10 °C abgekühlt, ohne dass die Lösung einfriert. Die Lösung wird in ein Eisbad gestellt und man gibt sofort eine Mischung von 0.40 mL (9.57 mmol) rauchender Salpetersäure in 3.50 mL Eisessig hinzu und rührt noch 2 h, ohne dass die Lösung einfriert. Anschließend werden 10 mL dest. Wasser zugegeben und es wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Kochsalz-Lösung gewa-

5 Experimentaltteil

schen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält einen gelben Feststoff (*n*-Hexan:Ethylacetat 3:1, $R_f = 0.5$).

Ausbeute: 923 mg (1.95 mmol, 48% d. Th.)

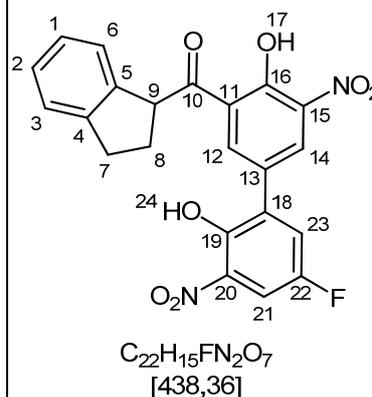
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.52\text{-}2.56$ (m, 2 H, C-7), 3.02-3.22 (m, 2 H, C-8), 5.11 (t, $^3J = 7.41$ Hz, 1 H, H-9), 7.13-7.33 (m, 4 H, arom.H), 7.45 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 7.90$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.15$ Hz, 1 H, H-21), 7.92 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 7.79$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.15$ Hz, 1 H, H-23), 8.43 (dd, $^3J = 10.36$ Hz, $^4J = 2.25$ Hz, 2 H, H-12/14), 11.03 (s, 1 H, H-24), 13.26 (s, 1 H, H-24) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.97$ (C-7), 31.91 (C-8), 53.84 (C-9), 123.11, 124.96, 125.17, 126.67, 128.05, 131.81, 137.21, 137.92, 139.92, 144.65, 156.45 (arom. C, ohne Fluorkopplung), 111.08, 125.22, 125.54, 130.57, 133.77, 149.08, 154.53, (arom. C, mit Fluorkopplung), 205.66 (C-10) ppm.

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 330 (2, $[\text{M}]^+$), 420, 369, 321, 304, 276, 259 (100), 244, 186, 173, 117, 105, 43.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}_7$: 437.07905; gefunden: 437.07899.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [6] beschriebenen Daten überein.



5.7.4 2-[3-(Indan-1-carbonyl)-4-hydroxyphenyl]-4-fluor-6-nitrophenol (Br 57)

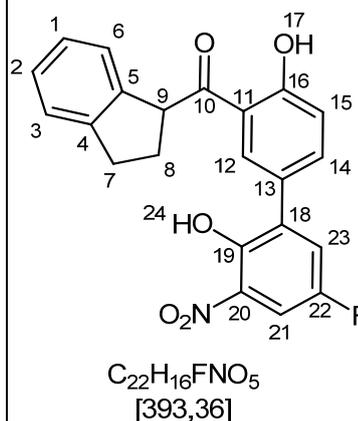
Nach AAV8 (Seite 110) werden 2.84 g (8.15 mmol) 2-(Indan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)phenol **Br 43** in 36.0 mL Eisessig mit einer Mischung von 0.39 mL (9.49 mmol) rauchender Salpetersäure in 3.90 mL Eisessig umgesetzt und 1 h im Eisbad gerührt, ohne dass die Lösung einfriert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält einen gelben Feststoff (*n*-Hexan:Ethylacetat 3:1, $R_f = 0.61$).

Ausbeute: 1.44 g (3.66 mmol, 45% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.47\text{-}2.59$ (m, 2 H, H-8), 3.02-3.22 (m, 2 H, H-7), 5.09 (t, $^3J = 7.60$ Hz, 1 H, H-9), 7.14 (d, $^3J = 8.68$ Hz, 1 H, H-15), 7.16-7.33 (m, 1 H, arom. H), 7.42 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 8.17$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.12$ Hz, 1 H, H-23), 7.70 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 8.65$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.82$ Hz, 1 H, H-21), 7.85 (dd, $^3J = 7.80$ Hz, $^4J = 3.03$ Hz, 1 H, H-14), 8.23 (d, $^4J = 1.89$ Hz, 1 H, H-12), 11.02 (s, 1 H, H-17), 12.53 (s, 1 H, H-24) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.02$ (C-7), 31.98 (C-8), 52.22 (C-9), 118.85, 119.09, 124.97, 124.98, 126.52, 127.74, 131.77, 137.06, 140.67, 144.65, 163.50 (arom. C, ohne Fluorkopplung), 110.16, 125.88, 125.99, 133.63, 133.99, 149.76, 154.91 (arom. C, mit Fluorkopplung), 206.65 (C-10) ppm.

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 393 (22, $[\text{M}^+]$), 381, 333, 291, 276 (100), 230, 149, 117, 83, 43.



HR-MS (ESI): m/z $[M + H]^+$ berechnet für $C_{22}H_{15}FNO_5$: 392.09397; gefunden: 392.09399.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [6] beschriebenen Daten überein.

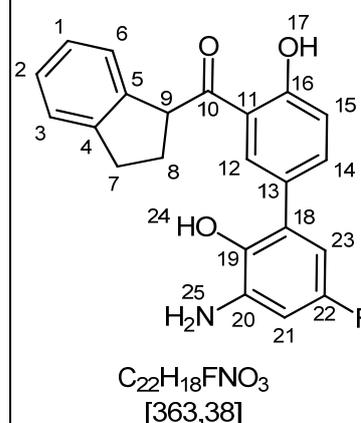
5.7.5 2-Amino-6-[3-(indan-1-carbonyl)-4-hydroxyphenyl]-4-fluorphenol (Br 68)

Nach Lit. [6] werden in einem 50 mL 1-Hals-Kolben 247 mg (0.63 mmol) 2-[3-(Indan-1-carbonyl)-4-hydroxyphenyl]-4-fluor-6-nitro-phenol **Br 57** in 40 mL Ethanol gelöst, mit einer Spatelspitze 10% Pd/C versetzt und 30 min bei Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird über Celite[®] abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wird aus Ethanol/Wasser umkristallisiert und man erhält einen braunen Feststoff.

Ausbeute: 124 mg (0.34 mmol, 54% d. Th.)

Wenn aus Ethanol/Wasser umkristallisiert werden soll, ist Vorsicht geboten, da beobachtet wurde, dass das Fluor durch das Ethanol substituiert wurde.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.46-2.54 (m, 2 H, H-8), 2.96-3.23 (m, 2 H, H-7), 3.90 (s(b), 2 H, H-25), 5.08 (t, $^3J = 7.58$ Hz, 1 H, H-9), 5.29 (s, 1 H, H-24), 6.39 (dd, $^3J_{H,F} = 8.97$ Hz, $^4J_{H,H} = 2.91$ Hz, 1 H, H-21), 6.50 (dd, $^3J_{H,F} = 9.60$ Hz, $^4J_{H,H} = 2.92$ Hz, 1 H, H-23), 7.02-7.42 (m, 1 H, arom. H), 7.15 (d, $^3J = 8.58$ Hz, 1 H, H-15), 7.62 (dd, $^3J = 8.70$ Hz, $^4J = 2.12$ Hz, 1 H, H-14), 8.06 (d, $^4J = 2.08$ Hz, 1 H, H-12), 12.47 (s, 1 H, H-17) ppm.



^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 30.25 (C-7), 32.15 (C-8), 52.27 (C-9), 125.05, 125.12, 126.66, 127.77, 130.76, 131.29, 136.70, 137.18, 140.73, 163.21 (arom. C, ohne Fluorkopplung), 119.05, 119.88, 137.00, 144.83, 163.48 (arom. C, mit Fluorkopplung), 206.91 (C-10) ppm.

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 363 (4, $[\text{M}]^+$), 246 (100), 218, 217, 173, 161, 117, 115, 91, 65, 33.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FNO}_3$: 364.13435; gefunden: 364.13473.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [6] beschriebenen Daten überein.

5.7.6 2-(Indan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)phenol (Br 35) AAV9

Nach Lit. [6] werden in einem sekurierten 100 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, 1.00 g (2.66 mmol) (5-Fluor-2,4-dimethoxybiphenyl-3-yl)indan-1-ylmethanon **Br 39** in 50 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Es werden 2.40 g (18.0 mmol) Aluminiumchlorid zugegeben und anschließend wird 1 h bei 0 °C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird auf Eiswasser geschüttet und mit verd. Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält einen braunen Feststoff (Chloroform, R_f = 0.58).

5 Experimentalteil

Ausbeute: 914 mg (2.52 mmol, 95% d. Th.)

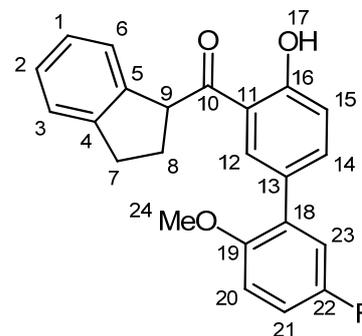
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.44-2.60 (m, 2 H, H-8), 3.01-3.22 (m, 2 H, H-7), 3.81 (s, 3 H, H-24), 5.11 (dd, $J_1 = 7.11$ Hz, $J_2 = 7.88$ Hz, 1 H, H-9), 6.92 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.94$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 4.53$ Hz, 1 H, H-20), 7.02 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.95$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 7.89$, $^4J_{\text{H,H}} = 3.11$ Hz, 1 H, H-21), 7.05 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 9.00$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.11$ Hz, 1 H, H-23), 7.08 (d, $^3J = 8.64$ Hz, 1 H, H-15), 7.13-7.34 (m, 1 H, arom. H), 7.68 (dd, $^3J = 8.63$ Hz, $^4J = 2.15$ Hz, 1 H), 8.18 (d, $^4J = 2.11$ Hz, 1 H, H-12), 12.43 (s, 1 H, H-17) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 29.82 (C-7), 32.01 (C-8), 51.99 (C-24), 56.15 (C-9), 118.49, 118.73, 124.93, 125.06, 126.44, 127.64, 131.70, 137.56, 140.89, 144.71, 162.64 (arom. C, ohne Fluorkopplung), 112.76, 114.85, 117.38, 128.63, 130.88, 152.98, 157.59 (arom. C, mit Fluorkopplung), 206.66 (C-10) ppm.

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 362 (2, $[\text{M}]^+$), 348, 381, 231 (100), 175, 139, 133, 117, 91, 83, 57.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FO}_3$: 363.13910; gefunden: 363.13958.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [6] beschriebenen Daten überein.



$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FO}_3$
[362,39]

5.7.7 2-(Indan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-6-nitrophenol (Br 61)

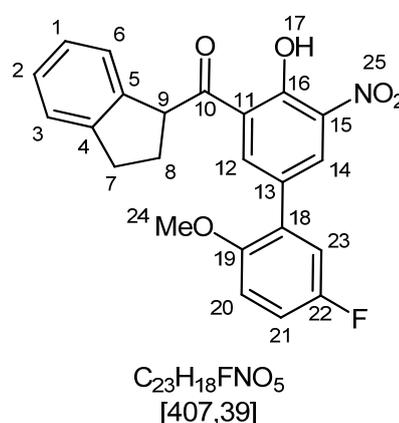
Nach AAV8 (Seite 110) werden 572 mg (1.59 mmol) 2-(Indan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)phenol **Br 35** in 10 mL Eisessig mit 0.15 mL (3.59 mmol) rauchender Salpetersäure in 1.4 mL Eisessig umgesetzt und 1 h im Eisbad gerührt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält einen gelben Feststoff (*n*-Hexan:Ethylacetat 2:1, $R_f = 0.52$).

Ausbeute: 299 mg (0.74 mmol, 46% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.47\text{-}2.59$ (m, 2 H, H-8), 2.95-3.25 (m, 2 H, H-7), 3.83 (s, 3H, H-24), 5.11 (dd, $J_1 = 7.78$ Hz, $J_2 = 6.83$ Hz, 1 H, H-9), 6.95 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.86$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 4.40$ Hz, 1 H, H-20), 7.05 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 7.81$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.13$ Hz, 1 H, H-23), 7.07 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.86$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 7.81$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.13$ Hz, 1 H, H-21), 7.15-7.35 (m, 4 H, arom. H), 8.38 (dd, $^3J = 3.97$, $^4J = 1.94$ Hz, 2 H, H-12/14), 13.25 (s, 1 H, H-17) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.76$ (C-7), 31.92 (C-8), 53.46 (C-24), 56.18 (C-9), 122.56, 124.96, 125.16, 126.60, 127.99, 132.18, 137.35, 137.83, 140.07, 144.69, 155.75 (arom. C, ohne Fluorkopplung), 112.47, 115.77, 116.85, 127.78, 128.03, 152.48, 157.13 (arom. C, mit Fluorkopplung), 205.82 (C-10) ppm.

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 407 (3, $[\text{M}^+]$), 389, 362, 338, 308, 290, 273, 259, 245, 202, 187, 173, 149, 132, 117 (100), 104, 91, 77, 43.



HR-MS (ESI): m/z $[M + H]^+$ berechnet für $C_{23}H_{17}FNO_5$: 406.10962; gefunden: 406.10946.

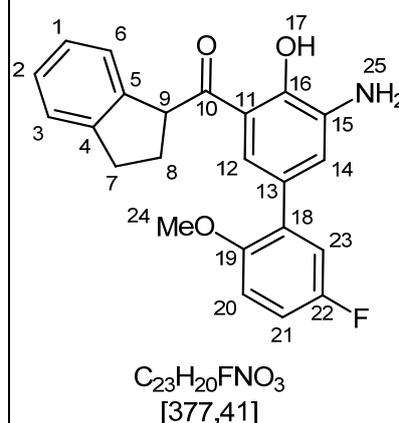
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [6] beschriebenen Daten überein.

5.7.8 2-Amino-6-(indan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-phenol (Br 62)

Nach Lit. [6] werden in einem 250 mL 1-Hals-Kolben 923 mg (2.27 mmol) 2-(Indan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-6-nitrophenol **Br 61** in 110 mL Ethanol gelöst, mit einer Spatelspitze 10% Pd/C versetzt und 30 min bei Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird über Celite[®] abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält einen gelben Feststoff (*n*-Hexan:Ethylacetat 3:1, $R_f = 0.6$).

Ausbeute: 180 mg (0.48 mmol, 21% d. Th.)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.42$ - 2.57 (m, 2 H, H-8), 2.91-3.29 (m, 2 H, H-7), 3.80 (s, 3 H, H-24), 4.00 (s(b), 2 H, H-25), 5.09 (t, $^3J = 7.41$ Hz, 1 H, H-9), 6.90 (dd, $^3J_{H,H} = 8.96$ Hz, $^4J_{H,F} = 4.56$ Hz, 1 H, H-20), 6.99 (ddd, $^3J_{H,H} = 8.92$ Hz, $^3J_{H,F} = 7.86$ Hz, $^4J_{H,H} = 3.14$ Hz, 1 H, H-21), 7.04 (dd, $^3J_{H,F} = 9.06$ Hz, $^4J_{H,H} = 3.11$ Hz, 1 H, H-23), 7.11 (dd, $^3J = 1.88$ Hz, $^4J = 0.57$ Hz, 1 H, H-12/14), 7.13-7.32 (m, 4 H, arom. H), 7.57 (d, $^3J = 1.87$ Hz, 1 H, H-12/14), 12.64 (s, 1 H, H-17) ppm.



^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 29.87 (C-7), 32.02 (C-8), 52.05 (C-24), 56.21 (C-9), 118.11, 120.75, 121.17, 124.86, 125.16, 126.40, 127.56, 136.33, 141.09, 144.72, 150.74 (arom. C, ohne Fluorkopplung), 112.72, 114.16, 117.51, 128.51, 131.62, 153.03, 157.53 (arom. C, mit Fluorkopplung), 207.21 (C-10) ppm.

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 378, 377 (36, $[\text{M}^+]$), 359, 328, 317, 290, 261, 260 (100), 232, 217, 188, 156, 128, 118, 84.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FNO}_3$: 378.15000; gefunden: 378.14983.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [6] beschriebenen Daten überein.

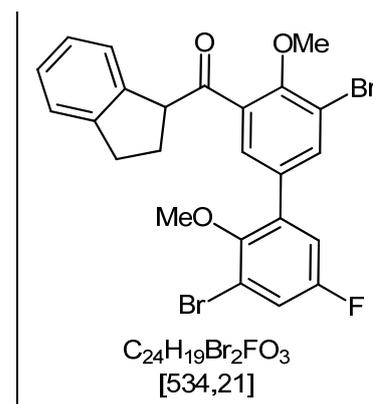
5.7.9 Halogenierungen von Biaryl-Indanyl-Ketonen

5.7.9.1 Versuch zur Synthese von [3-Brom-5-(3-brom-5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl](indan-1-yl)methanon (34) AAV10

Angelehnt an Lit. [86] werden in einem sekurierten 25 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, 168 mg (0.45 mmol) (5-Fluor-2,4-dimethoxybiphenyl-3-yl)indan-1-ylmethanon **Br 39** in 8 mL abs. Dichlormethan gelöst. Anschließend werden 159 mg (0.89 mmol) *N*-Bromsuccinimid und 11.0 mg (0.05 mmol) Zirconiumtetrachlorid zugegeben. Es wird 14 h bei Raumtemperatur gerührt und anschlie-

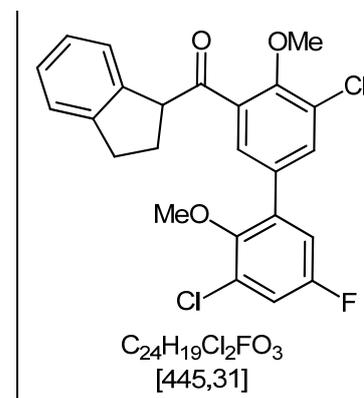
5 Experimentalteil

ßend werden 10 mL Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt konnte weder durch NMR- noch durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.



5.7.9.2 Versuch zur Synthese von [3-Chlor-5-(3-chlor-5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl](indan-1-yl)methanon (35)

Nach AAV10 (Seite 118) werden 168 mg (0.45 mmol) (5-Fluor-2,4-dimethoxybiphenyl-3-yl)indan-1-ylmethanon **Br 39** in 8 mL abs. Dichlormethan mit 120 mg (0.89 mmol) *N*-Chlorsuccinimid und 11.0 mg (0.05 mmol) Zirconiumtetrachlorid umgesetzt. Das gewünschte Produkt konnte weder durch NMR- noch durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.



5.7.9.3 2-Chlor-4-(3-chlor-5-fluor-2-hydroxyphenyl)-6-(indan-1-carbonyl)phenol (Br 90)

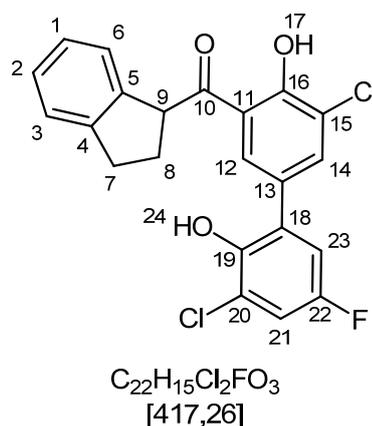
Nach AAV10 (Seite 118) werden 192 mg (0.55 mmol) 2-(Indan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)phenol **Br 43** in 5 mL abs. Dichlormethan mit 120 mg (0.89 mmol) *N*-Chlorsuccinimid und 11.0 mg (0.05 mmol) Zirconiumtetrachlorid umgesetzt, wobei 17 h bei 0 °C gerührt wird. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält einen roten Feststoff (*n*-Hexan:Ethylacetat 2:1, $R_f = 0.76$).

Ausbeute: 189 mg (0.45 mmol, 82% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.47\text{-}2.58$ (m, 2 H, H-8), 2.96-3.31 (m, 2 H, H-8), 5.10 (t, $^3J = 7.47$ Hz, 1 H, H-9), 5.66 (s, 1 H, H-24), 6.99 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 8.75$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.97$ Hz, 1 H, H-23), 7.13 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 7.55$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.97$ Hz, 1 H, H-21), 7.15-7.36 (m, 4 H, arom. H), 7.84 (d, $^3J = 2.03$ Hz, 1 H, H-14), 8.17 (d, $^3J = 2.03$ Hz, 1 H, H-12), 13.05 (s, 1 H, H-17) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.20$ (C-7), 32.09 (C-8), 52.44 (C-9), 118.97, 119.73, 123.33, 125.06, 126.69, 127.97, 130.11, 136.92, 140.44, 144.77, 158.68 (arom. C, ohne Fluorkopplung), 115.53, 115.82, 121.07, 127.50, 128.96, 145.09, 156.08, (arom. C, mit Fluorkopplung), 207.55 (C-10) ppm.

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 416 (2, $[\text{M}^+]$), 304, 270, 241, 212, 178, 143, 117, 99, 91, 43 (100).



HR-MS (ESI): m/z $[M + H]^+$ berechnet für
 $C_{22}H_{16}Cl_2FO_3$: 417.04550; gefunden: 417.04441.

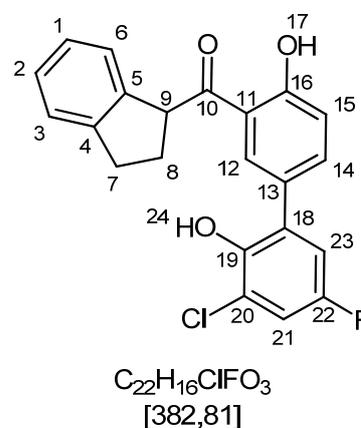
5.7.9.4 2-Chlor-6-[3-(indan-1-carbonyl)-4-hydroxyphenyl]-4-fluorphenol (Br 91)

Nach AAV10 (Seite 118) werden 334 mg (0.96 mmol) 2-(Indan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)phenol **Br 43** in 8 mL abs. Dichlormethan mit 127 mg (0.95 mmol) *N*-Chlorsuccinimid und 11.3 mg (0.05 mmol) Zirconiumtetrachlorid umgesetzt, wobei 17 h bei 0 °C gerührt wird. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält einen roten Feststoff (*n*-Hexan:Ethylacetat 2:1, $R_f = 0.72$).

Ausbeute: 188 mg (0.49 mmol, 51% d. Th.)

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.45$ -2.61 (m, 2 H, H-8), 2.97-3.26 (m, 2 H, H-7), 5.11 (t, $^3J = 7.55$ Hz, 1 H, H-9), 5.64 (s, 1 H, H-24), 7.00 (dd, $^3J_{H,F} = 8.89$ Hz, $^4J_{H,H} = 3.00$ Hz, 1 H, H-23), 7.11 (dd, $^3J_{H,F} = 7.67$ Hz, $^4J_{H,H} = 2.92$ Hz, 1 H, H-21), 7.11 (d, $^3J = 8.63$ Hz, 1 H, H-15), 7.15-7.34 (m, 4 H, arom. H), 7.70 (dd, $^3J = 8.67$ Hz, $^4J = 2.18$ Hz, 1 H, H-14), 8.23 (d, $^4J = 2.16$ Hz, 1 H, H-12), 12.48 (s, 1 H, H-17) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 30.16$ (C-7), 32.16 (C-8), 52.24 (C-9), 119.01, 119.10, 126.65, 127.23, 127.79, 127.83, 131.65, 137.21, 140.92, 144.83, 163.20 (arom. C, ohne Fluorkopplung), 115.08, 115.91, 120.87, 125.14, 128.96, 145.00, 156.10 (arom. C, mit Fluorkopplung), 206.88 (C-10) ppm.



5 Experimentalteil

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 384, 382 (10, $[M^+]$), 267, 265 (100), 202, 173, 146, 117, 115.

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 382 (2, $[M^+]$), 348, 265, 233, 202, 175, 139, 117, 111, 83, 51 (100).

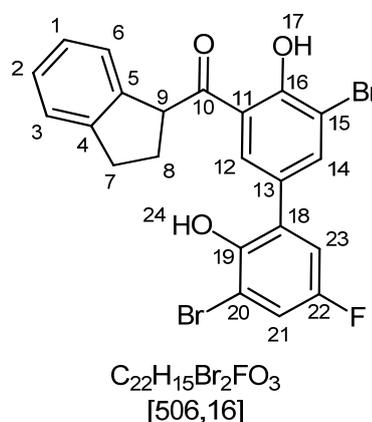
HR-MS (ESI): m/z $[M + H]^+$ berechnet für $C_{22}H_{15}ClFO_3$: 381.06992; gefunden: 381.06990.

5.7.9.5 2-Brom-4-(3-brom-5-fluor-2-hydroxyphenyl)-6-(indan-1-carbonyl)phenol (33)

Nach AAV10 (Seite 118) werden 196 mg (0.56 mmol) 2-(Indan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)phenol **Br 43** in 5 mL abs. Dichlormethan mit 200 mg (1.13 mmol) *N*-Bromsuccinimid und 14.4 mg (0.06 mmol) Zirconiumtetrachlorid umgesetzt, wobei 3 h bei 0 °C gerührt wird. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält einen roten Feststoff (*n*-Hexan:Ethylacetat 2:1, $R_f = 0.55$).

Ausbeute: 242 mg (0.48 mmol, 85% d. Th.)

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.38-2.50 (m, 2 H, H-8), 2.84-3.23 (m, 2 H, H-8), 5.02 (t, $^3J = 7.50$ Hz, 1 H, H-9), 5.46 (s, 1 H, H-24), 6.95 (dd, $^3J_{H,F} = 8.69$ Hz, $^3J_{H,H} = 2.94$ Hz, 1 H, H-21/23), 7.05-7.26 (m, 5 H, arom. H), 7.90 (d, $^4J = 1.95$ Hz, 1 H, H-14), 8.12 (d, $^4J = 1.97$ Hz, 1 H, H-12), 13.09 (s, 1 H, H-17) ppm.



EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 506 (3, [M⁺]), 428, 389, 345, 311, 265, 173, 133, 177(100), 43.

HR-MS (ESI): m/z [M + H]⁺ berechnet für C₂₂H₁₄Br₂FO₃: 502.92992; gefunden: 502.92895.

5.7.9.6 Versuch zur Synthese von 2-Brom-4-(3-brom-5-fluor-2-hydroxyphenyl)-6-(indan-1-carbonyl)phenol (33)

Angelehnt an Lit. [85] werden in einem sekurierten 25 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, 103 mg (0.29 mmol) 2-(Indan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)phenol **Br 43** in 5 mL Eisessig gelöst, mit 0.32 g (1.00 mL, 2.00 mmol) Brom versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 50 mL dest. Wasser und Natriumdisulfit-Lösung zugegeben. Es wird mit Chloroform extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt konnte weder durch NMR- noch durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.

5.7.9.7 2-Brom-6-[3-(indan-1-carbonyl)-4-hydroxyphenyl]-4-fluorphenol (Br 93)

Nach AAV10 (Seite 118) werden 313 mg (0.90 mmol) 2-(Indan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)phenol **Br 43** in 7 mL abs. Dichlormethan mit 160 mg (0.90 mmol) *N*-Bromsuccinimid und 10.5 mg (0.04 mmol) Zirconiumtetrachlorid umgesetzt, wobei 3 h bei 0 °C gerührt wird. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält einen roten Feststoff (*n*-Hexan:Ethylacetat 2:1, R_f = 0.58). Smp. 64 °C.

5 Experimentalteil

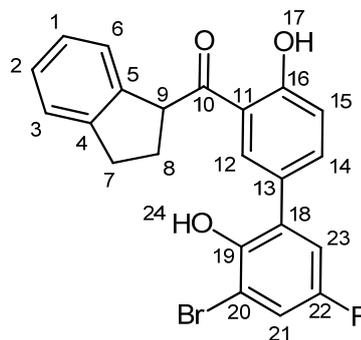
Ausbeute: 243 mg (0.57 mmol, 64% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.45-2.59 (m, 2 H, H-8), 2.97-3.26 (m, 2 H, H-7), 5.10 (t, $^3J = 7.53$ Hz, 1 H, H-9), 5.57 (s, 1 H, H-24), 7.03 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 8.83$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.98$ Hz, 1 H, H-23), 7.11 (d, $^3J = 8.69$ Hz, 1 H, H-15), 7.15-7.34 (m, 4 H, arom. H), 7.24 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 7.33$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.99$ Hz, 1 H, H-21), 7.69 (dd, $^3J = 8.68$ Hz, $^4J = 2.19$ Hz, 1 H, H-14), 8.21 (d, $^4J = 2.15$ Hz, 1 H, H-12), 12.48 (s, 1 H, H-17) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 30.43 (C-7), 32.42 (C-8), 52.48 (C-9), 119.26, 126.89, 128.07, 131.95, 137.53, 141.19, 145.08, 155.62, 157.56, 163.43, 171.59 (arom. C, ohne Fluorkopplung), 111.28, 116.87, 118.27, 125.40, 127.72, 129.21, 146.36 (arom. C, mit Fluorkopplung), 207.16 (C-10) ppm.

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 428, 426 (1, $[\text{M}^+]$), 389, 309, 265, 231, 202, 173, 139, 117 (100), 91, 44.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{BrFO}_3$: 425.07941; gefunden: 425.01964.



$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrFO}_3$
[427,26]

5.7.9.8 2-Brom-6-(indan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-hydroxy-3-nitrophenyl)phenol (Br 98)

Nach AAV10 (Seite 118) werden 236 mg (0.60 mmol) 2-[3-(Indan-1-carbonyl)-4-hydroxyphenyl]-4-fluor-6-nitrophenol **Br 57** in 5 mL abs. Dichlormethan mit

5 Experimentaltteil

106 mg (0.60 mmol) *N*-Bromsuccinimid und 7.00 mg (0.03 mmol) Zirconium-tetrachlorid umgesetzt, wobei 4 h bei 0 °C gerührt wird. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält einen rot-braunen Feststoff (*n*-Hexan:Ethylacetat 2:1, $R_f = 0.51$).

Ausbeute: 155 mg (0.33 mmol, 55% d. Th.)

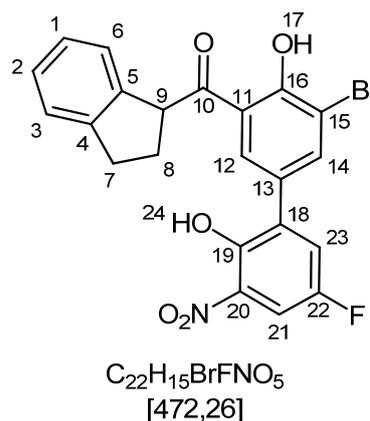
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.49\text{-}2.59$ (m, 2 H, H-8), 2.99-3.27 (m, 2 H, H-7), 5.09 (t, $^3J = 7.55$ Hz, 1 H, H-9), 7.12-7.36 (m, 4 H, arom. H), 7.42 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 8.02$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.15$ Hz, 1 H, H-23), 7.87 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 7.85$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.14$ Hz, 1 H, H-21), 7.99 (d, $^4J = 2.06$ Hz, 1 H, H-14), 8.22 (d, $^4J = 2.08$ Hz, 1 H, H-12), 11.02 (s, 1 H, H-24), 13.23 (s, 1 H, H-17) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.58$ (C-7), 32.39 (C-8), 52.80 (C-9), 113.06, 119.88, 125.41, 125.50, 126.72, 127.03, 128.35, 131.45, 140.29, 140.65, 145.06, 160.32, (arom. C, ohne Fluorkopplung), 110.75, 126.01, 132.22, 134.04, 149.64, 154.88 (arom. C, mit Fluorkopplung), 206.99 (C-10) ppm.

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 471 (0.2, $[\text{M}^+]$), 356, 279, 198, 149, 118, 83 (100), 43

ESI: 472.3 (100, $[\text{M}^+]$), 470.4, 412.3, 392.5, 250.5

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{BrFNO}_4$: 470.00449; gefunden: 470.00502.



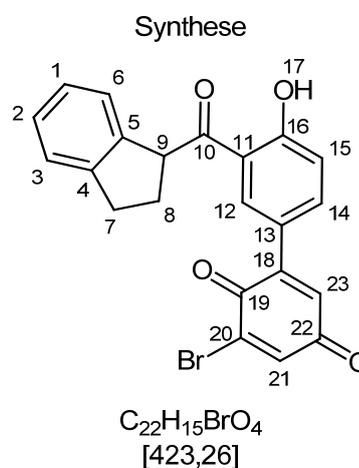
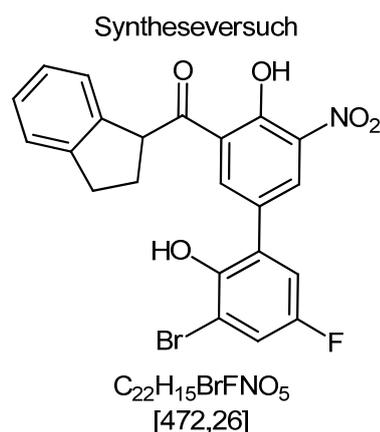
5.7.9.9 Versuch zur Synthese von 4-(3-Brom-5-fluor-2-hydroxyphenyl)-2-(indan-1-carbonyl)-6-nitrophenol (36), Synthese von 2-Brom-6-[3-(indan-1-carbonyl)-4-hydroxyphenyl]-cyclohexa-2,5-dien-1,4-dion (Br 99)

Nach AAV8 (Seite 110) werden 209 mg (0.49 mmol) 2-Brom-6-[3-(indan-1-carbonyl)-4-hydroxyphenyl]-4-fluorphenol **Br 93** in 5 mL Eisessig mit 0.04 mL (0.96 mmol) rauchende Salpetersäure in 0.4 mL Eisessig umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält einen roten Feststoff (*n*-Hexan:Ethylacetat 3:1, $R_f = 0.38$). Smp. 161 °C.

Ausbeute: 45.2 mg (0.11 mmol, 22% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.47\text{-}2.59$ (m, 2 H, H-8), 3.00-3.26 (m, 2 H, H-7), 5.10 (t, $^3J = 7.51$ Hz, 1 H, H-9), 6.89 (d, $^3J = 2.49$ Hz, 1 H, H-21), 7.11 (d, $^3J = 8.76$ Hz, 1 H, H-15), 7.14-7.35 (m, 5 H, arom. H, H-23), 7.38 (d, $^3J = 2.44$ Hz, 1 H, H-20), 7.66 (dd, $^3J = 8.77$ Hz, $^4J = 2.23$ Hz, 1 H, H-14), 8.22 (d, $^4J = 2.21$ Hz, 1 H, H-12), 12.67 (s, 1 H, H-17) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.28$ (C-7), 32.16 (C-8), 52.28 (C-9), 119.09 (C-15), 119.53 (C-11), 119.63 (C-3), 123.40 (C-13), 125.17 (C-1), 126.73 (C-6), 127.97 (C-2), 131.76 (C-12), 132.64 (C-23), 136.77 (C-20), 137.85 (C-5), 138.34 (C-14), 140.56 (C-4), 144.26 (C-18), 144.82 (C-21), 165.30 (C-16), 179.29 (C-19), 184.67 (C-22), 206.93 (C-10) ppm.

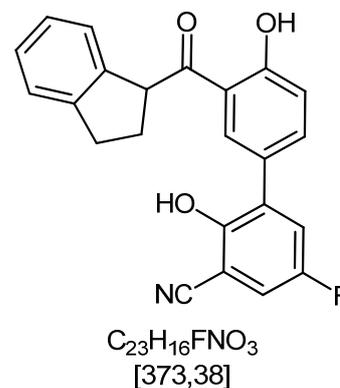


EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 424, 422 (11, $[M^+]$), 378, 307, 305, 263, 261, 251, 221, 193, 142, 117 (100), 115, 91.

HR-MS (ESI): m/z $[M + H]^+$ berechnet für $C_{22}H_{16}BrO_4$: 423.02265; gefunden: 423.02182.

5.7.9.10 Versuch zur Synthese von 3-[3-(Indan-1-carbonyl)-4-hydroxyphenyl]-5-fluor-2-hydroxybenzonnitril (**37**) mit Kupfer(I)cyanid

Angelehnt an Lit. [87] werden in einem sekurierten 10 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Rückflusskühler mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, 246 mg (0.58 mmol) 2-Brom-6-[3-(indan-1-carbonyl)-4-hydroxyphenyl]-4-fluorphenol **Br 93** in 2 mL Dimethylformamid gelöst und mit 66.3 mg (0.58 mmol) L-Prolin und 103 mg (1,15 mmol) Kupfer(I)cyanid versetzt und 2 Tage bei 120 °C erhitzt. Anschließend wird mit dest. Wasser hydrolysiert, mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt konnte weder durch NMR- noch durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.



5.7.9.11 Versuch zur Synthese von 3-[3-(Indan-1-carbonyl)-4-hydroxyphenyl]-5-fluor-2-hydroxybenzonitril (37)

Angelehnt an Lit. [113] werden 29.0 mg (0.28 mmol) wasserfreies Natriumcarbonat mit 25.2 mg (0.07 mmol) Kaliumhexacyanidoferrat(II) gemörsert und mit 0.20 mg (0.89 μ mol) Palladium(II)acetat und 0.3 mg (0.54 μ mol) 1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocen in einem 25 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Rückflusskühler mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, im Vakuum 3 h getrocknet. Es werden 117 mg (0.27 mmol) 2-Brom-6-[3-(indan-1-carbonyl)-4-hydroxyphenyl]-4-fluorphenol **Br 93** gelöst in 6 mL *N*-Methyl-2-pyrrolidon hinzugegeben und 16 h auf 120 °C erhitzt. Anschließend wird mit dest. Wasser hydrolysiert, mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt konnte weder durch NMR- noch durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.

5.7.9.12 (1-Fluorindan-1-yl)[5-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]methanon (83)

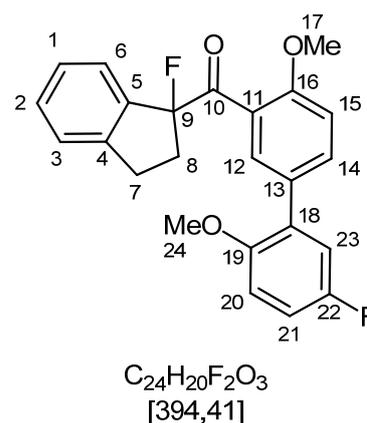
Nach AAV3 (Seite 97) wird aus 0.34 mL (2.41 mmol) Diisopropylamin, 4.0 mL abs. THF und 1.60 mL (2.55 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan eine LDA-Lösung hergestellt und nach AAV4 (Seite 98) mit 0.61 g (1.62 mmol) (5-Fluor-2,4-dimethoxybiphenyl-3-yl)indan-1-ylmethanon **Br 39** in 45 mL abs. THF und einer Lösung von 557 mg (1.76 mmol) *N*-Fluordibenzol-sulfonimid in 20 mL abs. THF umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (*n*-Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.5$).

Ausbeute: 261 mg (0.66 mmol, 41% d. Th.)

5 Experimentalteil

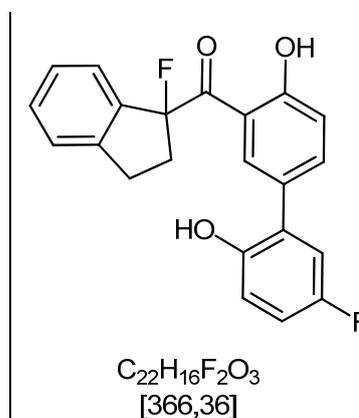
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.54-2.67 (m, 1 H, H-8), 2.83-2.96 (m, 1 H, H-8), 2.99-3.28 (m, 2 H, H-7), 3.77 (s, 3 H, H-24), 3.87 (s, 3 H, H-17), 6.89 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.95$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 4.56$ Hz, 1 H, H-20), 6.97 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 7.87$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.11$ Hz, 1 H, H-23), 7.01 (d, $^3J = 8.78$ Hz, 1 H, H-15), 7.14 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.99$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 7.72$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.19$ Hz, 1 H, H-21), 7.22-7.41 (m, 4 H, arom. H), 7.50 (d, $^4J = 2.25$ Hz, 1 H, H-12), 7.62 (dd, $^3J = 8.60$ Hz, $^4J = 2.27$ Hz, 1 H, H-14) ppm.

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 394 (5, $[\text{M}^+]$), 376, 338, 259, 256, 241, 199, 153, 135 (100), 104, 92, 44.



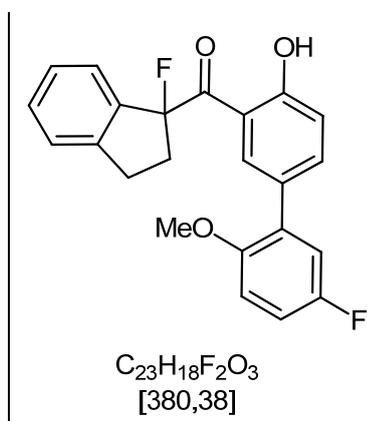
5.7.9.13 Versuch zur Synthese von 2-(1-Fluorindan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)phenol (84)

Nach AAV7 (Seite 109) werden 261 mg (0.66 mmol) (1-Fluorindan-1-yl)[5-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]methanon **83** in 10 mL abs. Dichlormethan mit 0.25 mL (1.00 mmol) Bortribromid umgesetzt. Das gewünschte Produkt konnte weder durch NMR- noch durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.



5.7.9.14 Versuch zur Synthese von 2-(1-Fluorindan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)phenol (85)

Nach AAV9 (Seite 114) werden 155 mg (0.29 mmol) (1-Fluorindan-1-yl)[5-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]methanon **83** in 6 mL abs. Dichlormethan mit 0.26 g (1.95 mmol) Aluminiumchlorid umgesetzt. Das gewünschte Produkt konnte weder durch NMR- noch durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.



5.7.10 Alkylierung und Allylierung von Biaryl-Indanyl-Ketonen

5.7.10.1 [5-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl][1-(prop-2-en-1-yl)-indan-1-yl]methanon AAV11 (Br 94)

Angelehnt an Lit. [98-100] wird in einem sekurierten 50 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, einem Septum und einem Innenthermometer, nach AAV3 (Seite 97) aus 0.23 mL (1.65 mmol) Diisopropylamin, 4.1 mL abs. THF und 1.03 mL (1.65 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan eine LDA-Lösung hergestellt. Zu dieser Lösung wird eine auf -78 °C gekühlte Lösung von 0.62 g (1.65 mmol) (5-Fluor-2,4-dimethoxybiphenyl-3-yl)indan-1-ylmethanon **Br 39** in 2.1 mL abs. THF hinzuge tropft. In einem weiteren sekurierten 10 mL 2-Hals-Kolben,

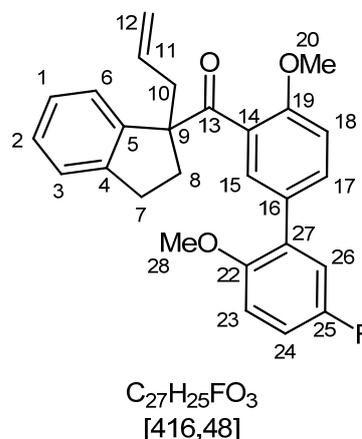
5 Experimentalteil

versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, werden 8.54 mg (8.25 μmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, 19.6 mg (33.0 μmol) BINAP und 210 mg (4.95 mmol) Lithiumchlorid 3 h im Vakuum getrocknet und mit 192 mg (0.19 mL, 1.65 mmol) Allylmethylcarbonat in 5.4 mL abs. THF versetzt. Diese Lösung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, auf -78°C abgekühlt und zu der ersten Lösung hinzugegeben. Es wird 44 h bei -78°C gerührt und anschließend wird die kalte Lösung in 65 mL Phosphatpuffer, der auf 0°C abgekühlt ist, hineingeschüttet. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält einen weiß-gelben Feststoff (*n*-Hexan:Ethylacetat 3:1, $R_f = 0.38$). Smp. 79°C .

Ausbeute: 256 mg (0.62 mmol, 38% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.17\text{-}2.27$ (m, 1 H, H-8), 2.61-2.80 (m, 3 H, H-7/10), 2.86-2.94 (m, 1 H, H-8), 3.04 (dd, $^2J = 13.99$ Hz, $^3J = 7.23$ Hz, 1 H, H-10), 3.63 (s, 1 H, H-28), 3.70 (s, 1 H, H-20), 5.04-5.14 (m, 2 H, H-12), 5.74 (tdd, $^3J = 17.22$ Hz, $^3J = 10.12$ Hz, $^3J = 7.14$ Hz, 1 H, H-11), 6.76 (d, $^4J = 2.25$ Hz, 1 H, H-15), 6.78 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.24$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 3.14$ Hz, 1 H, H-23), 6.83 (d, $^3J = 8.61$ Hz, 1 H, H-18), 6.84 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 9.00$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 4.65$ Hz, 1 H, H-26), 6.93 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.93$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 7.89$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.14$ Hz, 1 H, H-24), 7.12-7.24 (m, 4 H, arom. H), 7.47 (dd, $^3J = 8.59$ Hz, $^4J = 2.27$ Hz, 1 H, H-17) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 31.16$ (C-7), 32.79 (C-8), 41.92 (C-10), 55.48 (C-28), 56.24 (C-20), 65.39 (C-9), 110.38, 117.89, 126.43, 127.72,



5 Experimentalteil

127.91, 129.27, 130.22, 131.19, 134.88, 144.00, 145.15, 155.10 (arom. C, ohne Fluorkopplung), 112.48, 114.09, 117.03, 124.65, 130.88, 152.61, 157.16 (arom. C, mit Fluorkopplung), 207.96 (C-13) ppm.

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 259 (100), 243, 201, 186, 157, 129, 115 (Propen-indan), 129, 115, 91, 41.

ESI: 501.4, 439.4 (100), 417.3 $[M^+]$, 399.5, 377.3, 347.5, 259.4.

HR-MS (ESI): m/z $[M + H]^+$ berechnet für $C_{27}H_{26}FO_3$: 417.18605; gefunden: 417.18551.

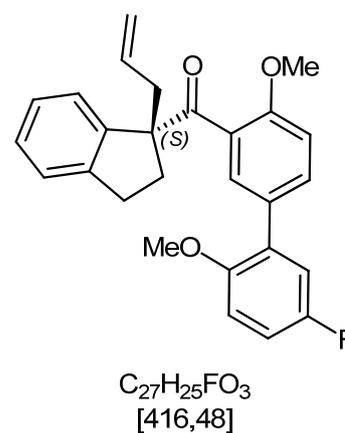
5.7.10.2 [5-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl][(1S)-1-(prop-2-en-1-yl)-indan-1-yl]methanon (Br 96)

Nach AAV11 (Seite 130) werden 0.21 mL (1.53 mmol) Diisopropylamin, 4.0 mL abs. THF, 0.95 mL (1.52 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan, 0.58 g (1.54 mmol) (5-Fluor-2,4-dimethoxybiphenyl-3-yl)-indan-1-yl-methanon **Br 39** in 3 mL abs. THF, 8.20 mg (7.93 μ mol) $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$, 18.4 mg (31.0 μ mol) (S)-BINAP, 195 mg (4.59 mmol) Lithiumchlorid und 182 mg (0.18 mL, 1.53 mmol) Allylmethylcarbonat in 5.3 mL abs. THF umgesetzt. Es wird in 60 mL Phosphatpuffer eingegossen und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält einen weiß-gelben Feststoff (*n*-Hexan:Ethylacetat 3:1, $R_f = 0.38$). Smp. 79 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -12.1^\circ$ (Chloroform, $c=1,04$).

Ausbeute: 72.9 mg (0.18 mmol, 11% d. Th.)

Die NMR- und massenspektroskopischen Daten sind mit **Br 94** identisch.



5.7.10.3 [5-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl][(1*R*)-1-(prop-2-en-1-yl)-indan-1-yl]methanon (**Br 97**)

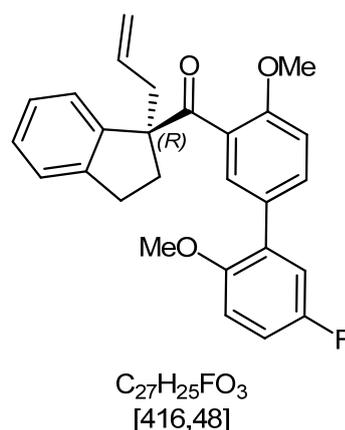
Nach AAV11 (Seite 130) werden 0.24 mL (1.75 mmol) Diisopropylamin, 4.3 mL abs. THF, 1.08 mL (1.73 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan, 0.65 g (1.73 mmol) (5-Fluor-2,4-dimethoxybiphenyl-3-yl)-indan-1-yl-methanon **Br 39** in 2.2 mL abs. THF, 8.93 mg (8.64 μ mol) $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$, 20.5 mg (34.5 μ mol) (*R*)-BINAP, 233 mg (5.49 mmol) Lithiumchlorid und 202 mg (0.20 mL, 1.61 mmol) Allylmethylcarbonat in 5.6 mL abs. THF umgesetzt. Es wird in 68 mL Phosphatpuffer eingegossen und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält einen weiß-gelben Feststoff (*n*-Hexan:Ethylacetat 3:1, $R_f = 0.38$). Smp. 72 °C.

$[\alpha]_D^{20} = 10.3^\circ$ (Chloroform, $c=1,145$), 33% ee.

Ausbeute: 51.0 mg (0.12 mmol, 7% d. Th.)

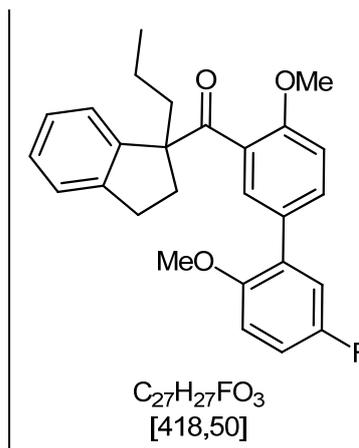
Die NMR- und massenspektroskopischen Daten sind mit **Br 94** identisch.

HPLC: Säule = Chirapak AS, Dicke: 0.46 cm, Länge: 25 cm, Flußrate = 0.5 mL/min, Druck: 10 bar, Detektor: $\lambda = 225$ nm, Laufmittel = 99.6:0.4 (*n*-Heptan / ISP), t_R [Br 96] = 26.6 min und t_R [Br 97] = 31.3 min.



5.7.10.4 Versuch zur Synthese von [5-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl](1-propylindan-1-yl)methanon (**87**)

In einem sekurierten 100 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, einem Septum und einem Innenthermometer, wird nach AAV3 (Seite 97) aus 0.42 mL (2.86 mmol) Diisopropylamin, 30 mL abs. THF und 1.70 mL (2.58 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan eine LDA-Lösung hergestellt. Zu dieser Lösung wird eine auf -78 °C gekühlte Lösung von 518 mg (1.37 mmol) 5-Fluor-2,4-dimethoxybiphenyl-3-yl)indan-1-yl-methanone **Br 39** in 10 mL abs. THF hinzugegeben. Es wird 40 min bei -78 °C und 40 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wird wieder auf -78 °C abgekühlt und es werden 1.95 g (1.21 mL, 10.6 mmol) 1-Iodbutan zugegeben und die Lösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird mit dest. Wasser hydrolysiert und mit verd. Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt konnte weder durch NMR- noch durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.



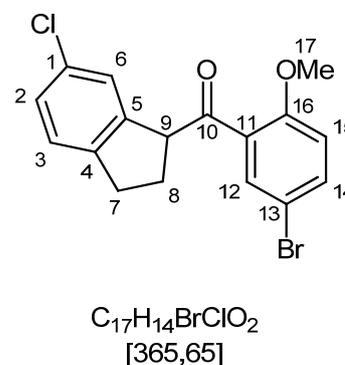
5.8 Synthese von Aryl- und Biaryl-6-Chlorindanyl-Ketonen

5.8.1 (5-Brom-2-methoxyphenyl)(6-chlorindan-1-yl)methanon (63)

Nach AAV5 (Seite 103) werden 2.27 g (9.49 mmol) 6-Chlor-*N*-methoxy-*N*-methylindan-1-carboxamid **53** in 16 mL abs. Diethylether mit einer Lösung von 3.02 g (11.4 mmol) 2,4-Dibromanisol **24** in 8 mL abs. Diethylether und 7.20 mL (11.5 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält ein gelbes Öl (*n*-Hexan:Ethylacetat 1:1, $R_f = 0.67$).

Ausbeute: 1.40 g (3.83 mmol, 40% d. Th.)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.31$ - 2.48 (m, 2 H, H-7), 2.77 - 3.16 (m, 2 H, H-8), 3.90 (s, 3 H, H-17), 5.00 (t, $^3J = 7.26$ Hz, 1 H, H-9), 6.78 (d, $^3J = 9.06$ Hz, 1 H, arom. H), 6.90 (d, $^3J = 8.83$ Hz, 1 H, arom. H), 7.05 - 7.08 (m, 1 H, arom. H), 7.13 - 7.18 (m, 1 H, arom. H), 7.37 (d, $^3J = 9.07$ Hz, 1 H, arom. H), 7.57 (dd, $^3J = 8.80$ Hz, $^4J = 2.56$ Hz, 1 H, H-14), 7.66 (d, $^4J = 2.57$ Hz, 1 H, H-12) ppm.



5 Experimentalteil

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 29.93 (C-7), 31.37 (C-8), 56.07 (C-9), 56.92 (C-17), 113.61 (C-15), 115.82 (C-13), 125.42 (C-3), 125.73 (C-6), 127.47 (C-2), 130.00 (C-11), 131.94 (C-1), 132.31 (C-1), 133.06 (C-12), 136.02 (C-14), 143.28 (C-4), 143.68 (C-5), 157.18 (C-16), 201.77 (C-10) ppm.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 366, 365 (2, $[\text{M}^+]$), 215, 213 (100), 170, 157, 151, 115.

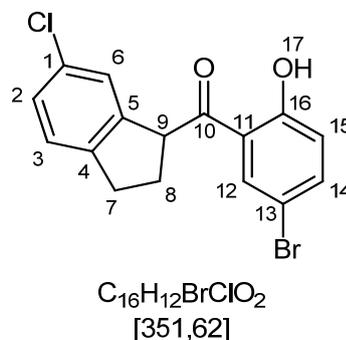
HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrClO}_2\text{Na}^+$: 386.97579; gefunden: 386.97637.

5.8.2 4-Brom-2-(6-chlorindan-1-carbonyl)phenol (66)

Nach AAV9 (Seite 114) werden 3.51 g (9.60 mmol) (5-Brom-2-methoxyphenyl)-(6-chlorindan-1-yl)methanon **63** in 150 mL abs. Dichlormethan gelöst mit 17.5 g (131 mmol) Aluminiumchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält einen gelben Feststoff (*n*-Hexan:Ethylacetat 1:1, R_f = 0.58).

Ausbeute: 2.74 g (7.78 mmol, 81% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.35-2.64 (m, 2 H, H-7), 2.84-3.31 (m, 2 H, H-8), 4.97 (dd, $J_2 = 8.33$ Hz, $J_1 = 6.94$ Hz, 1 H, H-9), 6.78 (d, $^3J = 8.98$ Hz, 1 H, arom. H), 6.95 (d, $^3J = 8.92$ Hz, 1 H, arom. H), 7.06-7.10 (m, 1 H, arom. H), 7.19-7.25 (m, 1 H, arom. H), 7.37 (d, $^3J = 8.99$ Hz, 1 H, arom. H), 7.61 (dd, $^3J = 8.91$ Hz, $^3J = 2.29$ Hz, 1 H, H-14), 8.01 (d, $^4J = 2.32$ Hz, 1 H, H-12), 12.22 (s, 1 H, H-17) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 30.97 (C-7), 31.55 (C-8), 51.95 (C-9), 110.85 (C-13), 115.79 (C-15), 120.21 (C-11), 121.00 (C-3), 125.35 (C-6), 125.95 (C-2), 128.05 (C-12), 132.28 (C-1), 132.56 (C-1), 139.52 (C-14), 142.36 (C-5), 143.25 (C-4), 162.35 (C-16), 205.40 (C-10) ppm.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 352 (10, $[\text{M}^+]$), 350, 201, 199 (100), 173, 151, 115.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrClO}_2\text{Na}^+$: 372.96014; gefunden: 372.96023.

5.8.3 2-(6-Chlorindan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-phenol (67) AAV12

Angelehnt an Lit. [95] werden in einem sekurierten 100 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Rückflusskühler mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, 519 mg (1.48 mmol) 4-Brom-2-(6-chlorindan-1-carbonyl)phenol **66**, 263 mg (1.55 mmol) 5-Fluor-2-methylphenylboronsäure **30**, 1.20 mg (5.35 μmol) Palladium(II)acetat, 3.60 mg (13.7 μmol) Triphenylphosphin und 188 mg (1.77 mmol) Natriumcarbonat in 6 mL einer entgasten Mischung aus 1-Propanol und dest. Wasser (3:1) suspendiert und über Nacht zum Sieden erhitzt. Anschließend wird mit dest. Wasser verdünnt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält ein gelbes Öl (n -Hexan:Ethylacetat 3:1, R_f = 0.52).

Ausbeute: 508 mg (1.28 mmol, 87% d. Th.)

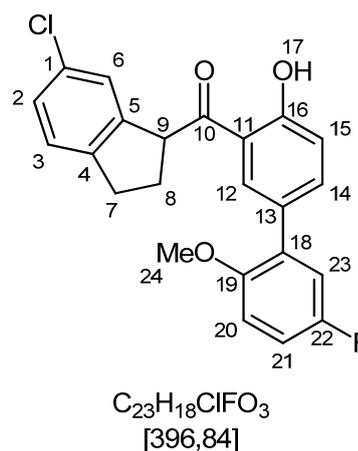
5 Experimentalteil

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.42-2.65 (m, 2 H, H-7), 2.85-3.33 (m, 2 H, H-8), 3.83 (s, 3 H, H-24), 5.08 (m, 1 H, H-9), 6.85-7.07 (m, 2 H, arom. H), 7.03 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.68$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 8.06$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.12$ Hz, 1 H, H-21), 7.09 (d, $^3J = 8.70$ Hz, 1 H, H-15), 7.16-7.24 (m, 2 H, arom. H), 7.46 (d, $^3J = 8.89$ Hz, 1 H, arom. H), 7.67 (dd, $^3J = 8.65$ Hz, $^4J = 2.19$ Hz, 1 H, H-14), 8.15 (d, $^4J = 2.22$ Hz, 1 H, H-12), 12.33 (s, 1 H, H-17) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 30.37 (C-7), 31.66 (C-8), 51.90 (C-9), 56.36 (C-24), 113.70, 118.77, 125.41, 126.00, 127.97, 130.59, 131.67, 137.91, 142.93, 143.35, 162.76 (arom. C, ohne Fluorkopplung), 112.56, 114.63, 117.06, 128.49, 130.48, 152.70, 157.28 (arom. C, mit Fluorkopplung), 206.06 (C-10) ppm.

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 396 (8, $[\text{M}^+]$), 246, 245 (100), 229, 202, 173, 149, 115.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClFO}_3\text{Na}^+$: 419.08207; gefunden: 419.08228.



5.8.4 2-(6-Chlorindan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)-phenol (Br 134)

Nach AAV7 (Seite 109) werden 251 mg (0.63 mmol) 2-(6-Chlorindan-1-carbonyl)-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)phenol **67** in 15 mL abs. Dichlormethan mit 0.25 mL (1.00 mmol) Bortribromid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulen-

5 Experimentalteil

chromatographisch aufgereinigt und man erhält einen gelben Feststoff (*n*-Hexan:Ethylacetat 3:1, $R_f = 0.48$). Smp. 105-112 °C.

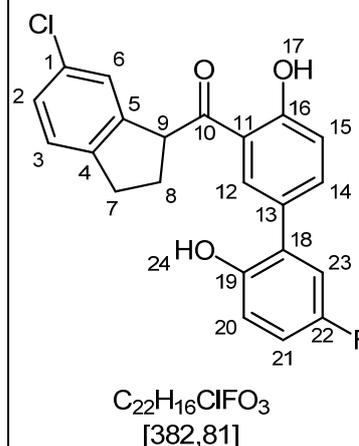
Ausbeute: 205 mg (0.54 mmol, 85% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.39\text{-}2.62$ (m, 2 H, H-7), 2.83-3.30 (m, 2 H, H-8), 5.06 (t, $^3J = 7.56$ Hz, 1 H, H-9), 5.69 (s, 1 H, H-24), 6.88 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.75$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 4.95$ Hz, 1 H, H-20), 6.94 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.76$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 7.67$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.85$ Hz, 1 H, H-21), 7.00 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 8.81$, $^4J_{\text{H,H}} = 2.81$ Hz, 1 H, H-23), 7.11 (d, $^3J = 8.65$ Hz, 1 H, H-15), 7.16-7.21 (m, 3 H, arom. H), 7.67 (dd, $^3J = 8.64$ Hz, $^4J = 2.12$ Hz, 1 H, H-14), 8.13 (d, $^4J = 2.16$ Hz, 1 H, H-12), 12.37 (s, 1 H, H-17) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.78$ (C-7), 31.61 (C-8), 52.04 (C-9), 118.89, 119.40, 125.52, 125.95, 127.95, 129.90, 131.36, 132.25, 137.59, 142.68, 143.30, 162.93 (arom. C, ohne Fluorkopplung), 115.30, 116.59, 117.14, 127.85, 128.17, 148.93, 165.27 (arom. C, mit Fluorkopplung), 206.22 (C-10) ppm.

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 382 (6, $[\text{M}^+]$), 289, 231 (100), 175, 146, 115.

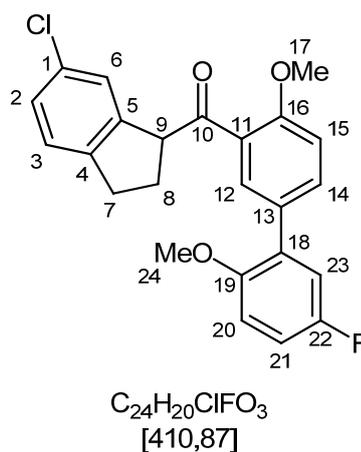
HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClFNO}_3\text{Na}^+$: 405.06642; gefunden: 405.06650.



5.8.5 (6-Chlorindan-1-yl)[5-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]methanon (45) AAV13

Angelehnt an Lit. [76] werden 519 mg (1.48 mmol) 4-Brom-2-(6-chlorindan-1-carbonyl)phenol **63**, 272 mg (1.60 mmol) 5-Fluor-2-methylphenylboronsäure **26**, 54.2 mg 66.5 μmol [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichlorpalladium(II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$), und 267 mg (2.52 mmol) Natriumcarbonat in 200 mL einer entgasteten Mischung aus Ethylenglycoldimethylether und dest. Wasser (3:1) suspendiert und 5 h auf 100 °C erhitzt. Es wird mit dest. Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Produkt konnte nicht isoliert und nur mit NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.25-2.62 (m, 2 H, C-7/8), 2.72-3.28 (m, 1 H, C-7/8), 3.77 (s, 3 H, H-17/24), 3.96 (s, 3 H, H-17/24), 5.08 (dd, J_1 = 7.64 Hz, J_2 = 6.93 Hz, 1 H, H-9), 6.84 (dd, 3J = 9.24 Hz, 4J = 4.34 Hz, 1 H, H-20/23), 6.87-7.41 (m, 5 H, arom. H), 6.97 (dd, 3J = 8.11 Hz, 4J = 2.56 Hz, 1 H, H-20/23), 7.68 (dd, 3J = 8.60 Hz, 4J = 2.38 Hz, 1 H, H-14), 7.76 (d, 4J = 2.38 Hz, 1 H, H-12) ppm.



5.8.6 (6-Chlorindan-1-yl)[5-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]methanon (45)

Nach AAV6 (Seite 106) werden 2.00 g (10.2 mmol) 6-Chlorindan-1-carbonsäure **38** in 40 mL abs. Diethylether gelöst mit 6.37 mL (10.2 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan versetzt und mit einer Lösung von 4.18 g (2.64 mL, 20.8 mmol) 2-Brom-4-fluoranisol **14** in 27 mL abs. Diethylether und

14.6 mL (23.5 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan umgesetzt. Das Produkt konnte nicht isoliert werden.

5.9 Darstellung von Biaryl-Indanyl-Ketonen durch Suzuki-Kupplung

5.9.1 2-Brom-4-iod-1-methoxybenzen (25)

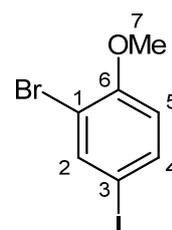
Nach Lit. [77] werden in einem 500 mL 1-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, 18.2 g (59.2 mmol) Kaliumperoxymonosulfat (Oxone[®]) und 10.1 g (53.9 mmol) 2-Bromanisol **29** in 260 mL Methanol suspendiert und mit 8.57 g (59.3 mmol) Ammoniumiodid versetzt. Die Suspension wird 70 h bei Raumtemperatur gut gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 14.3 g (45.8 mmol, 85% d. Th.)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 3.78 (s, 3 H, H-7), 6.57 (d, ³J = 8.64 Hz, 1 H, H-5), 7.46 (dd, ³J = 8.63 Hz, ⁴J = 2.14 Hz, 1 H, H-4), 7.74 (d, ³J = 2.09 Hz, 1 H, H-2) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 56.31 (C-7), 82.46 (C-3), 112.95 (C-1), 113.84 (C-5), 137.28 (C-4), 140.97 (C-2), 155.96 (C-6) ppm.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 314, 312 (100, [M⁺]), 299, 297, 271, 269, 218, 172, 63.



C₇H₆BrIO
[312,93]

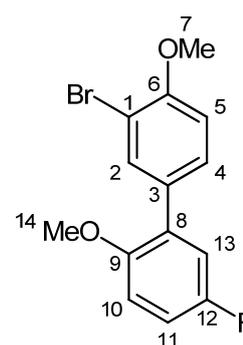
5.9.2 Synthese von 2-Brom-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-1-methoxybenzen (18) und von 2,4-Bis(5-fluor-2-methoxy-phenyl)-1-methoxybenzen (30)

Ansatz	Bedingungen	Umsatz (GC-MS)
254 mg (1.50 mmol) 5-Fluor-2-methylphenylboronsäure 26 , 358 mg (1.35 mmol) 2,4-Dibromanisol 24 , 55.4 mg (70.0 μ mol) [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichlorpalladium(II) (Pd(dppf)Cl ₂), 216 mg (2.05 mmol) Natriumcarbonat, 200 mL Ethylenglycoldimethylether / dest. Wasser (3:1) ^[76]	5 h, 100 °C	17%
	1 d, 100 °C	14 %
	2 d, 100 °C	14%
	Mikrowelle, 170 °C	45%
	Mikrowelle, 170 °C, in DME	45%
	Mikrowelle, 170 °C, in Dioxan	0%
254 mg (1.50 mmol) 5-Fluor-2-methylphenylboronsäure 26 , 421 mg (1.35 mmol) 2-Brom-4-iodanisol 25 , 55.4 mg (70.0 μ mol) [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichlorpalladium(II) (Pd(dppf)Cl ₂), 216 mg (2.05 mmol) Natriumcarbonat, 200 mL Ethylenglycoldimethylether / dest. Wasser (3:1)	5 h, 100 °C	5%
604 mg (3.55 mmol) 5-Fluor-2-methylphenylboronsäure 26 , 1.00 g (3.21 mmol) 2-Brom-4-iodanisol 25 , 55.4 mg (70.0 μ mol) Palladium(II)-acetat, 665 mg (4.80 mmol) Kaliumcarbonat, 5 mL PEG-400 ^[78]	2 h, 120 °C	27%
	5 h, 100 °C	32%
	19 h, 85 °C	27%
	24 h, 85/120 °C	29%
578 mg (3.40 mmol) 5-Fluor-2-methylphenylboronsäure 26 , 1.00 g (3.21 mmol) 2-Brom-4-iodanisol 25 , 106 mg (159 μ mol) Palladium(II)-acetat, 48.8 mg (159 μ mol) Tri- <i>o</i> -tolylphosphin,	5 h, 100 °C	26%

5 Experimentaltteil

601 mg (4.34 mmol) Kaliumcarbonat, 5.5 mL PEG-400 ^[79-80]		
546 mg (3.21 mmol) 5-Fluor-2-methylphenylboronsäure 26 , 1.00 g (3.21 mmol) 2-Brom-4-iod-anisol 25 , 95.7 mg (82.9 µmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 601 mg (4.34 mmol) Kaliumcarbonat, 15 mL Ethanol abs. ^[81]	16 h, 110 °C	26%
456 mg (2.68 mmol) 5-Fluor-2-methylphenylboronsäure 26 , 1.00 g (3.21 mmol) 2-Brom-4-iod-anisol 25 , 17.1 mg (268 µmol) Kupfer-Pulver, 743 mg (5.36 mmol) Kaliumcarbonat, 4 mL PEG-400 ^[82]	5 h, 100 °C	24%

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.79 (s, 3 H, H-14), 3.93 (s, 3 H, H-7), 6.89 (dd, ³J_{H,H} = 8.89 Hz, ⁴J_{H,F} = 4.56 Hz, 1 H, H-10), 6.95 (d, ³J = 8.53 Hz, 1 H, H-5), 6.98 (dd, ³J = 7.81 Hz, ⁴J = 3.11 Hz, 1 H, H-11), 7.01 (dd, ³J_{H,F} = 9.20 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.07 Hz, 1 H, H-13), 7.44 (dd, ³J = 8.50 Hz, ⁴J = 2.18 Hz, 1 H, H-4), 7.73 (d, ⁴J = 2.18 Hz, 1 H, H-2) ppm.

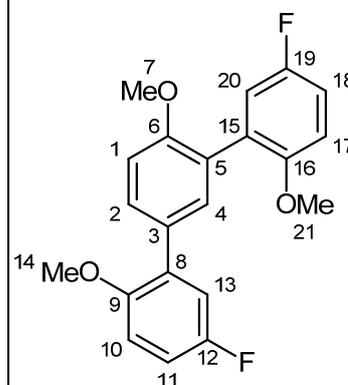


C₁₄H₁₂BrFO₂
[311,15]

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 312, 310 (72, [M⁺]), 216 (100), 201, 186, 173, 157, 145, 125, 107.

Nebenprodukt: 2,4-Bis(5-fluor-2-methoxyphenyl)-1-methoxybenzen **30**:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.77 (s, 3 H, OMe), 3.79 (s, 3 H, OMe), 3.83 (s, 3 H, OMe), 6.89 (dd, ³J_{H,H} = 8.96 Hz, ⁴J_{H,F} = 4.58 Hz, 1 H, H-10), 6.91 (dd, ³J_{H,H} = 8.92 Hz, ⁴J_{H,F} = 4.51 Hz, 1 H, H-17), 6.95 (dd, ³J = 7.75 Hz, ⁴J = 2.97 Hz, 1 H, H-18), 6.97 (dd, ³J = 7.76 Hz, ⁴J = 2.89 Hz, 1 H, H-11), 7.03 (d, ³J = 8.57 Hz, 1 H, H-13/20), 7.03 (d, ³J = 6.93 Hz, 1 H,



C₂₁H₁₈F₂O₃
[356,36]

H-13/20), 7.07 (dd, $^3J = 9.30$ Hz, $^4J = 3.13$ Hz, 1 H, H-1), 7.43 (d, $^4J = 2.30$ Hz, 1 H, H-4), 7.54 (dd, $^3J = 8.54$ Hz, $^4J = 2.36$ Hz, 1 H, H-2) ppm.

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 357, 356 (100, $[M^+]$), 341, 326, 311, 294, 283, 267, 254, 238, 227, 207, 178, 163, 155, 147, 133, 119, 109.

5.9.3 Versuch zur Synthese von (5-Fluor-2,4-dimethoxybiphenyl-3-yl)indan-1-ylmethanon (Br 39)

Nach AAV5 (Seite 103) werden 168 mg (0.82 mmol) *N*-Methoxy-*N*-methylindan-1-carboxamid **23** in 5 mL abs. THF mit einer Lösung von 306 mg (0.98 mmol) 2-Brom-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-1-methoxybenzen **18** in 5 mL abs. THF und 0.62 mL (0.98 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan umgesetzt. Das gewünschte Produkt konnte weder durch NMR- noch durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.

5.9.4 Versuche zur Synthese von 1-Brom-3,5-bis(5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxybenzen (31) und [3,5-Bis(5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl](indan-1-yl)methanon (32)

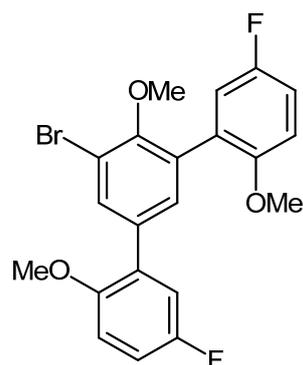
In einem sekurierten 50 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, werden 700 mg (1.97 mmol) 2,4-Bis(5-fluor-2-methoxyphenyl)-1-methoxybenzen **30** in 30 mL Eisessig gelöst, mit 306 mg (1.85 mmol) Brom versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit dest. Wasser und Natriumbisulfid-Lösung verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum

5 Experimentalteil

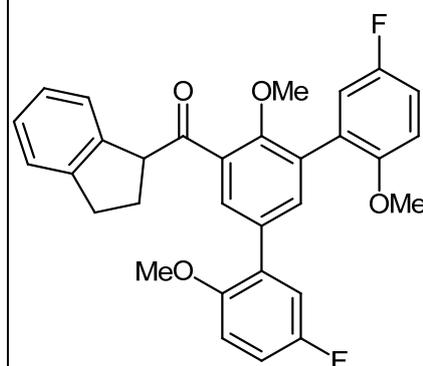
entfernt. Der Rückstand wird sofort in einem sekurierten 25 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, in 7 mL abs. THF gelöst und nach AAV5 (Seite 103) mit 1.04 mL (1.65 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan und 307 mg (1.50 mmol) *N*-Methoxy-*N*-methyldan-1-carboxamid **23** in 10 mL abs. THF weiter umgesetzt. Das gewünschte Produkt konnte weder durch NMR- noch durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.

Zwischenprodukt 1-Brom-3,5-bis(5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxybenzen **31**:

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 434 (4, $[M^+]$), 356, 312, 310, 197, 266, 251, 216, 201, 187, 173, 157, 139, 125, 109, 88, 73, 70, 63, 43 (100).



$C_{21}H_{17}BrF_2O_3$
[435,26]



$C_{31}H_{26}F_2O_4$
[500,53]

5.10 Enantiomerenreine Synthesen von Biaryl-Indanyl-Ketonen

5.10.1 Synthese von enantiomerenreinen Biaryl-Indanyl-Ketonen

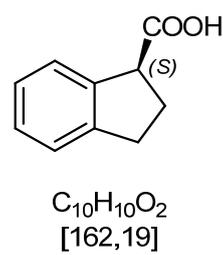
5.10.1.1 (1S)-Indan-1-carbonsäure ((S)-16)

Angelehnt an Lit. [97] werden in einem 100 mL 1-Hals-Kolben 116 mg (0.66 mmol) (1S)-Indan-1-carbonsäuremethylester (**S**)-**80** in 52 mL Methanol und 13 mL dest. Wasser suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Die Suspension wird mit 0.56 g (13.0 mmol) Lithiumhydroxid in 13 mL dest. Wasser versetzt und 30 min weiter bei 0 °C und anschließend 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 15 mL dest. Wasser zugegeben und mit Diethylether extrahiert, um noch vorhandenen Ester zu entfernen. Die wässrige Phase wird mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

$[\alpha]_D^{20} = -4.7^\circ$ (Benzol, $c=1.06$), -65.8° (Chloroform, $c=1.63$).

Ausbeute: 101 mg (0.62 mmol, 94% d.Th.)

Die NMR- und massenspektroskopischen Daten sind mit Verbindung **16** identisch.



5.10.1.2 (S)-(5-Fluor-2,4-dimethoxybiphenyl-3-yl)indan-1-ylmethanon (S-Br 39)

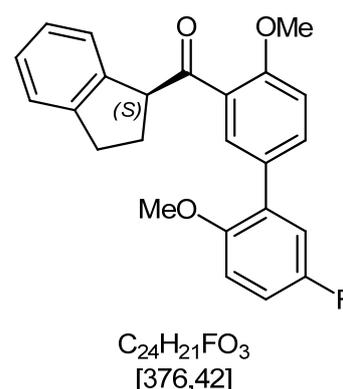
Nach AAV6 (Seite 106) werden 758 mg (4.65 mmol) (1S)-Indan-1-carbonsäure (**S**)-**16** in 17 mL abs. Diethylether gelöst, mit 2.90 mL (4.65 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan versetzt und mit einer Lösung von 1.91 g (1.20 mL, 9.39 mmol) 2-Brom-4-fluoranisol **14** in 12 mL abs. Diethylether und 6.66 mL (10.7 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält ein braunes Öl. (Chloroform, $R_f = 0.29$).

$[\alpha]_D^{20} = -1.41^\circ$ (Benzol, $c=1,215$). 20 % ee

Ausbeute: 426 mg (1.13 mmol, 24% d. Th.)

Die NMR- und massenspektroskopischen Daten sind mit **Br 39** identisch.

HPLC: Säule = Chirapak AS, Dicke: 0.46 cm, Länge: 25 cm, Flußrate = 1.0 mL/min, Druck: 20 bar, Detektor: $\lambda = 225$ nm, Laufmittel = 98:2 (*n*-Heptan / 2-Propanol), t_R [S-Br 39] = 15.9 min und t_R [R-Br 39] = 20.6 min.



5.10.1.3 (R)-(5-Fluor-2,4-dimethoxybiphenyl-3-yl)indan-1-ylmethanon (R-Br 39)

Nach AAV6 (Seite 106) werden 480 mg (2.95 mmol) (1R)-Indan-1-carbonsäure (**R**)-**16** (ee > 97%) in 11 mL abs. Diethylether gelöst, mit 1.79 mL (2.87 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan versetzt und mit einer Lösung von 1.22 g (0.77 mL, 6.03 mmol) 2-Brom-4-fluoranisol **14** in 8 mL abs. Diethylether und 4.28 mL (6.88 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in

5 Experimentalteil

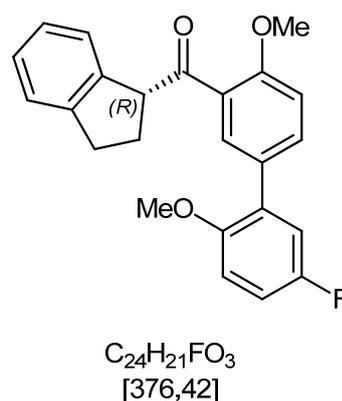
n-Hexan umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält ein braunes Öl. (Chloroform, $R_f = 0.29$).

$[\alpha]_D^{20} = +20.0^\circ$ (Chloroform, $c=1,08$). 95% ee

Ausbeute: 231 mg (0.61 mmol, 21% d. Th.)

Die NMR- und massenspektroskopischen Daten sind mit **Br 39** identisch.

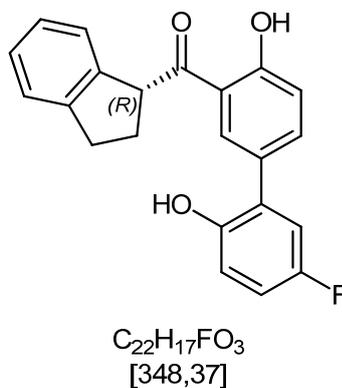
HPLC: Säule = Chirapak AS, Dicke: 0.46 cm, Länge: 25 cm, Flußrate = 1.0 mL/min, Druck: 20 bar, Detektor: $\lambda = 225$ nm, Laufmittel = 99:1 (*n*-Heptan / 2-Propanol), t_R [*S*-Br 39] = 14.8 min und t_R [*R*-Br 39] = 18.3 min.



5.10.1.4 Versuch zur Synthese von 2-[(1*R*)-Indan-1-carbonyl]-4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)phenol (*R*-Br 43)

Nach AAV7 (Seite 109) werden 252 mg (0.67 mmol) (*R*)-(5-Fluor-2,4-dimethoxybiphenyl-3-yl)indan-1-ylmethanone **R-Br 39** in 15 mL abs. Dichlormethan mit 0.25 mL (1.00 mmol) Bortribromid umgesetzt.

Die Ausbeute wurde nicht bestimmt, es wurde jedoch ein Racemat erhalten.



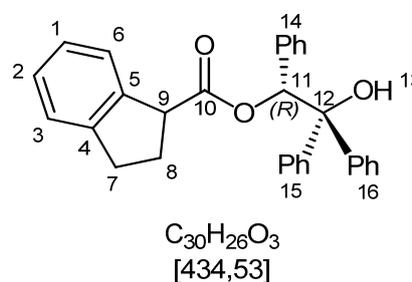
5.10.2 Synthese von enantiomerenreinen Biaryl-1-Methylindanyl-Ketonen

5.10.2.1 (1*R*)-2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethylindan-1-carboxylat (**73**)

Nach Lit. [6] wird in einem sekurierten 100 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, das Indan-1-carbonsäurechlorid **27** (dargestellt nach AAV1, Seite 92 aus 6.00 g (37.0 mmol) Indan-1-carbonsäure **16**) in 63 mL abs. Dichlormethan gelöst. In einem weiteren sekurierten 500 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, werden 11.5 g (39.6 mmol) (*R*)-1,1,2-Triphenylethan-1,2-diol **72** in 350 mL abs. Dichlormethan gelöst, mit 3.60 mL Pyridin versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wird das Säurechlorid **27** hinzugetropft und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 30 mL dest. Wasser hinzugegeben und das Dichlormethan im Vakuum entfernt. Der Niederschlag wird über eine Nutsche abgesaugt und mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen. Anschließend wird der Niederschlag in Toluol gelöst und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird aus Toluol/*n*-Hexan umkristallisiert und man erhält einen braunen Feststoff. Smp. 156 °C.

Ausbeute: 13.9 g (31.9 mmol, 86% d. Th.) Diastereomergemisch

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.08-2.26 (m, 2 H, H-7), 2.63 (s, 1 H, H-13, Diastereomer A), 2.68 (s, 1 H, H-13, Diastereomer B), 2.79-2.96 (m, 2 H, H-8), 3.96 (dt, ³J = 8.96 Hz, ³J = 8.95 Hz, ⁴J = 5.79 Hz, 1 H, H-9), 6.70 (s, 1 H, H-11, Diastereomer B), 6.72 (s, 1 H, H-11, Diastereomer A), 6.93-7.33 (m, 17 H, arom. H), 7.47-7.55 (m, 2 H, arom. H) ppm.



^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 29.16, 29.47, 31.81, 31.86, 50.52, 50.55, 78.87, 79.07, 80.43, 80.50, 124.68, 124.74, 124.87, 125.07, 126.33, 126.37, 126.48, 126.52, 127.20, 127.45, 127.47, 127.54, 127.63, 127.94, 128.00, 128.04, 128.35, 128.44, 128.51, 128.56, 135.84, 140.20, 140.23, 142.58, 142.66, 144.16, 144.19, 144.58, 144.64, 172.57, 172.59 ppm.

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 434 (0.3, $[\text{M}^+]$), 259, 183 (100), 167, 117, 105, 91, 77.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}^+$: 357.17742; gefunden: 357.17686.

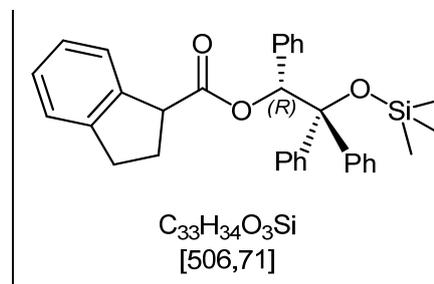
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [6] beschriebenen Daten überein.

5.10.2.2 Versuch zur Synthese von (1*R*)-1,2,2-Triphenyl-2-[(trimethylsilyl)oxy]indan-1-carboxylat (78)

Angelehnt an Lit. [97] werden in einem sekurierten 100 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, 0.67 g (1.49 mmol) (1*R*)-2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethylindan-1-carboxylat **73** in 10 mL abs. THF gelöst und auf -78 °C abgekühlt. In einem weiteren sekurierten 25 mL 2-Hals-Kolben versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, einem Septum und einem Innenthermometer wird nach AAV3 (Seite 97) aus 0.33 g (0.45 mL, 3.18 mmol) Diisopropylamin, 5 mL abs. THF und 2.06 mL (3.30 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan eine LDA-Lösung hergestellt. Die LDA-Lösung wird zu

5 Experimentalteil

der ersten Lösung hinzuge tropft und anschließend wird die Lösung 2 h bei $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Lösung wird wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und in einem weiteren sekurierten Kolben werden 0.6 mL (4.74 mmol) Chlortrimethylsilan in 5 mL abs. THF gelöst und zu der Reaktionslösung hinzugegeben. Diese Lösung wird 18 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit verd. Salzsäure angesäuert und 1 h weiter gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt konnte weder durch NMR- noch durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.



5.10.2.3 (1R)-2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethyl-(1R)-1-methylindan-1-carboxylat ((R,R)-75)

Nach Lit. [6] wird in einem sekurierten 100 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, einem Septum, und einem Innenthermometer nach AAV3 (Seite 97) aus 2.65 mL (19.1 mmol) Diisopropylamin, 10 mL abs. THF und 11.0 mL (17.6 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan eine LDA-Lösung hergestellt. Zu dieser Lösung wird eine auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlte Lösung von 4.00 g (9.21 mmol) (1R)-2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethylindan-1-carboxylat **73** in 40 mL abs. THF hinzuge tropft. Die Lösung wird 90 min bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Nun werden 4.64 mL (74.8 mmol) Methyljodid zu der Lösung hinzugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert, die organische Phase abgetrennt und die wässrige mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit

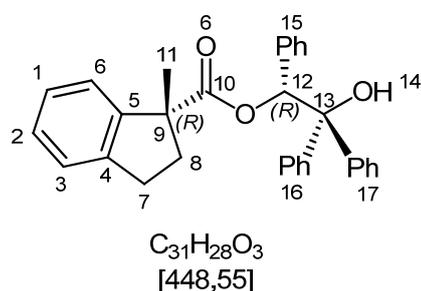
5 Experimentalteil

ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird aus Toluol umkristallisiert und anschließend das Diastereomergemisch säulenchromatographisch aufgetrennt. Man erhält einen weißen Feststoff (Chloroform, $R_f = 0.5$). Smp. 201 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +170,5^\circ$ (CHCl_3 , $c=1,02$)

Ausbeute: 1.98 g (4.42 mmol, 28% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.44$ (s, 3 H, H-11, Diastereomer (R,R)), 1.76-1.82 (m, 1 H, H-7), 2.21-2.26 (m, 1 H, H-7), 2.39 (s, 1 H, H-14, Diastereomer (R,R)), 2.57-2.78 (m, 2 H, H-8), 6.58 (s, 1 H, H-10, Diastereomer (R,R)), 6.71 (d, $^3J = 7.47$ Hz, 2 H, arom. H), 6.96 (d, $^3J = 7.58$ Hz, 1 H, arom. H), 7.02 (t, $^3J = 7.65$ Hz, $^3J = 7.65$ Hz, 2 H, arom. H), 6.99-7.30 (m, 12 H, arom. H), 7.45-7.47 (m, 2 H, arom. H) ppm.



Vergleich:

1.37 (s, 3 H, H-11, Diastereomer (S,R)), 2.37 (s, 1 H, H-14, Diastereomer (S,R)), 6.60 (s, 1 H, H-10, Diastereomer (S,R)) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.02$ (C-11), 30.94 (C-7), 38.12 (C-8), 54.51 (C-9), 79.01 (C-12), 80.41 (C-13), 123.70, 124.78, 126.27, 126.36, 126.59, 127.19, 127.41, 127.43, 127.68, 127.90, 128.18, 128.36, 135.74, 142.52, 143.91, 144.62, 145.52, 174.43 (C-10) ppm.

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 351, 272, 239, 197, 183, 166, 165 (100), 121, 117, 105, 77, 58.

HR-MS (ESI): m/z $[M + Na]^+$ berechnet für $C_{31}H_{28}O_3Na^+$: 471.19307; gefunden: 471.19326.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [6] beschriebenen Daten überein.

5.10.2.4 (1*R*)-1-Methylindan-1-carbonsäure ((*R*)-76)

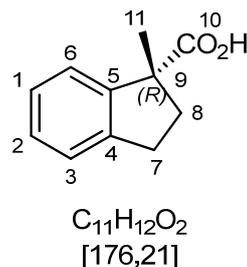
Angelehnt an Lit. [97] werden in einem 250 mL 1-Hals-Kolben mit Rückflusskühler 1.32 g (2.95 mmol) (1*R*)-2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethyl-(1*R*)-1-methylindan-1-carboxylat (**(*R,R*)-75**) in 150 mL Methanol und 75 mL dest. Wasser suspendiert und mit 3.00 g (53.4 mmol) Kaliumhydroxid versetzt. Die Suspension wird 3 h unter Rückfluss erhitzt und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Methanol im Vakuum entfernt und 100 mL dest. Wasser hinzugefügt. Es wird mit Chloroform extrahiert, um noch vorhandenen Ester zu entfernen und die wässrige Phase wird mit verd. Salzsäure auf pH 3 angesäuert. Die Lösung wird mit Natriumchlorid gesättigt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird aus *n*-Hexan/Ethylacetat umkristallisiert und man erhält weiße Kristalle.

$[\alpha]_D^{20} = +163,4^\circ$ ($CHCl_3$, $c=1,025$).

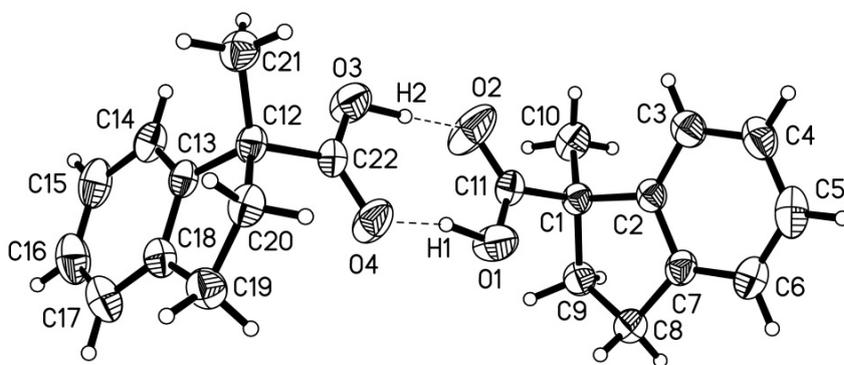
Ausbeute: 464 mg (2.63 mmol, 89% d. Th.)

5 Experimentalteil

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.55 (s (b), 1 H, H-10), 1.57 (s, 3 H, H-11), 1.97 (ddd, J_3 = 12.85 Hz, J_2 = 8.64 Hz, J_1 = 7.57 Hz, 1 H, H-7/8), 2.73 (ddd, J_3 = 12.92 Hz, J_2 = 8.49 Hz, J_1 = 4.51 Hz, 1 H, H-7/8), 2.94 (ddd, J_3 = 15.77 Hz, J_2 = 8.67 Hz, J_1 = 4.49 Hz, 1 H, H-7/8), 3.09 (td, J_2 = 15.90 Hz, J_1 = 7.99 Hz, 1 H, H-7/8), 7.17-7.25 (m, 3 H, arom. H), 7.31-7.35 (m, 1 H, arom. H) ppm.



Die NMR- und massenspektroskopischen Daten sind mit Verbindung **76** identisch.



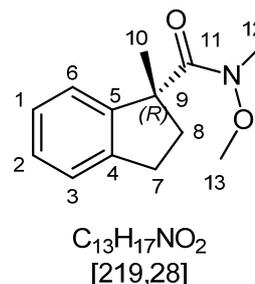
5.10.2.5 (1*R*)-*N*-Methoxy-*N*,1-dimethylindan-1-carboxamid ((*R*)-77)

Nach AAV2 (Seite 93) wird das Säurechlorid (dargestellt nach AAV1, Seite 92 aus 327 mg (1.85 mmol) (1*R*)-1-Methylindan-1-carbonsäure (**R**-76), gelöst in 15 ml Dichlormethan, mit 3 mL Pyridin und 216 mg (2.22 mmol) *N*,*O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid **28** umgesetzt.

Ausbeute: 217 mg (0.99 mmol, 54% d. Th.)

5 Experimentalteil

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.47 (s, 3 H, H-10), 1.88-1.97 (m, 1 H, H-8), 2.57-2.70 (m, 1 H, H-8), 2.75 (s, 3 H, H-13), 3.04-3.09 (m, 2 H, H-7), 3.12 (s, 3 H, H-12), 7.12-7.24 (m, 4 H, arom. H) ppm.



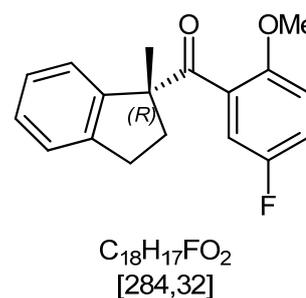
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [6] beschriebenen Daten überein.

5.10.2.6 (5-Fluor-2-methoxyphenyl)[(1*R*)-1-methylindan-1-yl]-methanon (*R*-Br 45)

Nach AAV5 (Seite 103) werden 217 mg (0.99 mmol) (1*R*)-*N*-Methoxy-*N*,1-dimethylindan-1-carboxamid (**R**)-**77** in 35 mL abs. THF mit einer Lösung von 3.07 g (1.93 mL, 14.2 mmol) 2-Brom-4-fluoranisol **14** in 40 mL abs. THF und 9.26 mL (14.8 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan umgesetzt.

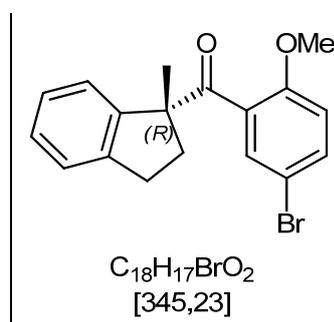
Ausbeute: 45.0 mg (0.16 mmol, 18% d. Th.)

Die NMR- und massenspektroskopischen Daten sind mit Verbindung **Br 45** identisch.



5.10.2.7 Versuch zur Synthese von (5-Brom-2-methoxyphenyl)- [(1*R*)-1-methylindan-1-yl]methanon (79)

In einem sekurierten 100 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Rückflusskühler mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, werden 151 mg (0.33 mmol) (1*R*)-2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethyl-(1*R*)-1-methylindan-1-carboxylat (***R,R***-75) in 40 mL abs. Diethylether gelöst, auf -78 °C abgekühlt und mit 0.20 mL (0.33 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan versetzt. In einem weiteren sekurierten 10 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, werden 111 mg (0.42 mmol) 2,4-Dibromanisol **24** in 10 mL abs. Diethylether gelöst, auf -78 °C abgekühlt und mit 0.26 mL (0.42 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan versetzt. Die Lösung wird 30 min gerührt und anschließend zu der ersten Lösung hinzugegeben. Die Lösung wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Hälfte der Lösung wird abgenommen und mit verd. Salzsäure hydrolysiert, die andere Hälfte wird 3 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend mit verd. Salzsäure hydrolysiert. Bei beiden Fraktionen wird gesondert die organische Phase abgetrennt und die wässrige mit Chloroform extrahiert. Von beiden Fraktionen werden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt konnte weder durch NMR- noch durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.



5.11 Synthese von Benzofuranderivaten

5.11.1 Synthese des Benzofuranteils

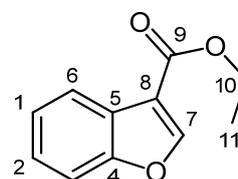
5.11.1.1 Ethyl-1-benzofuran-3-carboxylat (58)

Angelehnt an Lit. [89] werden in einem 100 mL 1-Hals-Kolben mit einem Magnetrührstab 4.46 g (3.82 mL, 36.5 mmol) Salicylaldehyd **54** vorgelegt und mit 5 mL abs. Dichlormethan verdünnt. Nun werden 0.5 mL (3.66 mmol) Tetrafluorbor-säure-Ether hinzugegeben und anschließend eine Lösung von 6.67 g (6.14 mL, 58.5 mmol) Ethyldiazoacetat **55** in 70 mL abs. Dichlormethan so hinzugetropft, dass eine Temperatur von 35 °C nicht überschritten wird. Es wird solange gerührt, bis keine Gasblasenbildung mehr zu erkennen ist und dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 1.9 mL konz. Schwefelsäure versetzt und 15 min gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 40 mL Dichlormethan verdünnt, mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und man erhält ein braunes Öl.

Ausbeute: 5.63 g (29.6 mmol, 81% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.43 (t, 3J = 7.13 Hz, 3 H, H-11), 4.41 (q, 3J = 7.13 Hz, 2 H, H-10), 7.32-7.41 (m, 2 H, arom. H), 7.49-7.59 (m, 1 H, arom. H), 8.03-8.11 (m, 1 H, arom. H), 8.26 (s, 1 H, H-7) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.38 (C-11), 60.53 (C-10), 111.64 (C-3), 114.71 (C-8), 122.04 (C-6), 124.11 (C-1), 124.63 (C-5), 125.23 (C-2), 150.93 (C-7), 155.56 (C-4), 163.38 (C-9) ppm.



$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$
[190,20]

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 191, 190 (49, [M+]), 175, 162, 145 (100), 119, 89, 63.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [89] beschriebenen Daten überein.

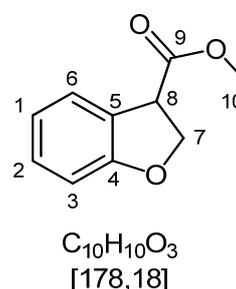
5.11.1.2 Methyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-carboxylat (59)

Angelehnt an Lit. [90] werden in einem 1 L 1-Hals-Kolben mit einem Magnetrührstab 12.9 g (67.8 mmol) Benzofuran-3-carbonsäureethylester **58** in 750 mL Methanol gelöst und mit 8.18 g (337 mmol) Magnesium-Spänen versetzt. Die Reaktionsmischung wird solange gerührt, bis das Magnesium vollständig aufgelöst ist, wobei die Reaktionslösung gegebenenfalls mit einem Eisbad gekühlt wird. Nun wird das Reaktionsgemisch im Vakuum auf die Hälfte eingengt und anschließend auf dest. Wasser gegossen. Das Gemisch wird mit konz. Salzsäure angesäuert, mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit dest. Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 10.8 g (60.7 mmol, 89% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.78 (s, 3 H, H-10), 4.34 (dd, $^3J_2 = 9.37$ Hz, $^3J_1 = 6.79$ Hz, 1 H, H-7), 4.66 (t, $^3J = 9.49$ Hz, 1 H, H-8), 4.93 (dd, $^3J_2 = 8.89$ Hz, $^3J_1 = 6.95$ Hz, 1 H, H-7), 6.83 (dd, $^3J = 8.02$, $^2J = 2.99$ Hz, 1 H, H-3), 6.87-6.93 (m, 1 H, H-1), 7.20-7.24 (m, 1 H, H-2), 7.35-7.46 (m, 1 H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 47.08 (C-10), 52.59 (C-8), 72.45 (C-7), 109.93 (C-3), 120.66 (C-1), 124.15 (C-5), 125.37 (C-6), 129.49 (C-2), 159.75 (C-4), 171.71 (C-9) ppm.



GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 178 (38, [M+], 145, 119 (100), 91.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [90] beschriebenen Daten überein.

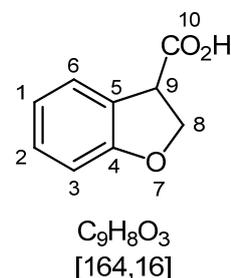
5.11.1.3 2,3-Dihydro-1-benzofuran-3-carbonsäure (39)

Nach Lit. [91] werden in einem 50 mL 1-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab und Rückflusskühler, 10.5 g (54.4 mmol) 2,3-Dihydro-1-benzofuran-3-carboxylat **59** in 4.40 mL THF, 40.8 mL dest. Wasser und 3.38 mL konz. Salzsäure suspendiert. Es wird 2 Tage auf 75 °C erhitzt. Anschließend wird mit dest. Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält einen braunen Feststoff (Petrolether (40/60):Ethylacetat 2:1 + 1vol% Essigsäure, R_f = 0.56). Smp. 96 °C.

Ausbeute: 9.14 g (55.7 mmol, 102% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.37 (dd, 3J_2 = 9.66 Hz, 3J_1 = 6.34 Hz, 1 H, H-8), 4.67 (t, 3J = 9.51 Hz, 1 H, H-9), 4.92 (dd, 3J_2 = 9.34 Hz, 3J_2 = 6.34 Hz, 1 H, H-8), 6.84 (d, 3J = 8.10 Hz, 1 H, H-3), 6.91 (t, 3J = 7.48 Hz, 1 H, H-1), 7.21 (t, 3J = 7.59 Hz, 1 H, H-2), 7.42 (d, 3J = 7.50 Hz, 1 H, H-6), 11.47 (s, 1 H, H-10) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 47.16 (C-8), 72.26 (C-7), 110.18 (C-3), 120.96 (C-1), 123.55 (C-5), 125.61 (C-6), 129.91 (C-2), 159.89 (C-4), 177.63 (C-9) ppm.



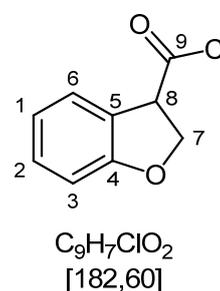
GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 165, 164 (62, [M⁺]), 119, 91, 65.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [91] beschriebenen Daten überein.

5.11.1.4 2,3-Dihydro-1-benzofuran-3-carbonylchlorid (60)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.62-4.73 (m, 2 H, H-7/8), 4.98 (dd, ³J₂ = 8.61 Hz, ³J₁ = 3.74 Hz, 1 H, H-7), 6.88 (d, ³J = 8.12 Hz, 1 H, H-3), 6.96 (dt, ³J = 7.52 Hz, ⁴J = 0.98 Hz, 1 H, H-1), 7.27 (ddd, ³J₂ = 8.24 Hz, ³J₁ = 7.55 Hz, ³J = 0.83 Hz, 1 H, H-2), 7.49 (d, ³J = 7.59 Hz, 1 H, H-6) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 58.41 (C-8), 72.38 (C-7), 110.67 (C-3), 121.29 (C-1), 121.59 (C-5), 125.99 (C-6), 130.81 (C-2), 160.29 (C-4), 172.60 (C-9) ppm.



5.11.1.5 *N*-Methoxy-*N*-methyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-carboxamid (61)

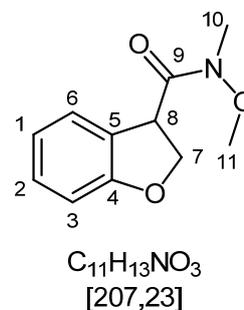
Nach AAV2 (Seite 93) wird das 2,3-Dihydro-1-benzofuran-3-carbonylchlorid **60** (dargestellt nach AAV1, Seite 92 aus 6.06 g (36.9 mmol) 2,3-Dihydro-1-benzofuran-3-carbonsäure **39**) in 80 mL abs. Dichlormethan mit 10 mL Pyridin und 3.96 g (40.6 mmol) *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid **28** umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält ein braunes Öl (*n*-Hexan:Ethylacetat 2:1, R_f = 0.46).

Ausbeute: 3.59 g (17.3 mmol, 47% d. Th.)

5 Experimentaltteil

Außerdem wurde bei jedem Ansatz beobachtet, dass eine unterschiedlich große Menge an *N*-Methoxy-*N*-methyl-1-benzofuran-3-carboxamid, Methyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-carboxylat und Methyl-1-benzofuran-3-carboxylat gebildet wird.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.25 (s, 3 H, H-11), 3.73 (s, 3 H, H-10), 4.63-4.75 (m, 2 H, H-7/8), 4.80-4.94 (m, 1 H, H-7/8), 6.77-6.89 (m, 2 H, H-1/3), 7.15 (dt, $^3\text{J} = 7.68$ Hz, $^4\text{J} = 1.10$ Hz, 1 H, H-2), 7.30 (d, $^3\text{J} = 7.47$ Hz, 1 H, H-6) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 32.61 (C-8), 44.83 (C-10), 61.34 (C-11), 73.05 (C-97), 109.76 (C-3), 120.52 (C-1), 125.43 (C-6), 125.66 (C-5), 129.08 (C-2), 160.15 (C-4), 172.09 (C-9) ppm.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 207 (21, $[\text{M}^+]$), 147, 119 (100), 91, 65.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: 207.08954; gefunden: 207.08820.

5.11.1.6 *N*-Methoxy-*N*-methyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-carboxamid (61) mit *n*-Buthyllithium AAV14

Angelehnt an Lit. [92] werden in einem sekurierten 100 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, 4.10 g (23.0 mmol) 2,3-Dihydro-1-benzofuran-3-carboxylat **59** in 50 mL abs. THF gelöst und auf -78 °C abgekühlt. In einem weiteren sekurierten 250 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, werden 4.93 g (49.3 mmol)

5 Experimentalteil

N,O-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid **28** in 100 mL abs. THF gelöst, auf -78 °C abgekühlt und mit 58.8 mL (98.5 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan versetzt. Es wird 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend die erste Lösung hinzugegeben und 5 h weiter gerührt. Es wird mit dest. Wasser hydrolysiert, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält ein braunes Öl (*n*-Hexan:Ethylacetat 2:1, $R_f = 0.46$).

Ausbeute: 3.96 g (19.1 mmol, 83% d. Th.)

5.11.1.7 Versuch zur Synthese von *N*-Methoxy-*N*-methyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-carboxamid (**61**) mit Isopropylmagnesiumchlorid AAV15

Angelehnt an Lit. [92, 114] werden in einem sekurierten 100 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, einem Septum und einem Innenthermometer, 500 mg (2.81 mmol) 2,3-Dihydro-1-benzofuran-3-carboxylat **59** und 421 mg (4.24 mmol) *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid **28** in 7 mL abs. THF gelöst und auf -10 °C abgekühlt. Es werden 4.20 mL (8.40 mmol) einer 2 M Isopropylmagnesiumchlorid-Lösung in THF zugegeben und die Lösung wird 1 h bei -10 °C gerührt. Es wird mit Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt konnte weder durch NMR- noch durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.

5.11.1.8 *N*-Methoxy-*N*-methyl-1-benzofuran-3-carboxamid (62) mit *n*-Butyllithium

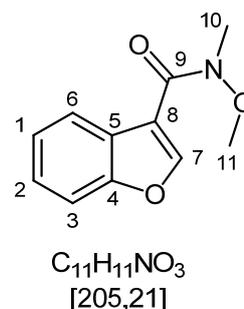
Nach AAV14 (Seite 161) werden 2.01 g (10.6 mmol) 1-Benzofuran-3-carboxylat **58** in 90 mL abs. THF mit 2.26 g (22.6 mmol) *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid **28** in 60 mL abs. THF und 27.0 mL (45.2 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan umgesetzt. Die Lösung wird 1 h bei 0 °C gerührt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält ein braunes Öl (*n*-Hexan:Ethylacetat 2:1, $R_f = 0.5$).

Ausbeute: 1.13 g (5.51 mmol, 52% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.40$ (s, 3 H, H-11), 3.73 (s, 3 H, H-10), 7.31-7.38 (m, 2 H, arom. H), 7.48-7.54 (m, 1 H, arom. H), 8.23-8.32 (m, 2 H, arom. H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 32.89$ (C-10), 61.21 (C-11), 111.31 (C-3), 114.19 (C-8), 123.14 (C-6), 124.02 (C-1), 125.22 (C-2), 126.56 (C-5), 148.99 (C-7), 154.63 (C-4), 163.74 (C-9) ppm.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 205 (16, $[\text{M}^+]$), 145 (100), 117, 89, 63.



5.11.1.9 *N*-Methoxy-*N*-methyl-1-benzofuran-3-carboxamid (62) mit Isopropylmagnesiumchlorid

Nach AAV15 (Seite 162) werden 3.75 g (19.7 mmol) 1-Benzofuran-3-carboxylat **58** und 2.76 g (27.8 mmol) *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid **28** in 37 mL abs. THF gelöst und mit 27.5 mL (55.0 mmol) einer 2 M Isopropyl-

5 Experimentalteil

magnesiumchlorid-Lösung in THF umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulen-chromatographisch aufgereinigt und man erhält ein braunes Öl (*n*-Hexan:Ethylacetat 2:1, $R_f = 0.5$).

Ausbeute: 1.58 g (7.71 mmol, 40% d. Th.)

5.11.2 Synthese von Aryl- und Biaryl-Benzofuran-Ketonen

5.11.2.1 4-Bromphenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-carboxylat (70)

Angelehnt an Lit. [6] wird in einem sekurierten 50 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, das 2,3-Dihydro-1-benzofuran-3-carbonylchlorid **60** (dargestellt nach AAV1, Seite 92 aus 2.15 g (13.1 mmol) 2,3-Dihydro-1-benzofuran-3-carbonsäure **39**) in 30 mL abs. Dichlormethan gelöst. In einem weiteren 250 mL 2-Hals-Kolben versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum werden 1.65 g (9.55 mmol) 4-Bromphenol in 115 mL abs. Dichlormethan gelöst, mit 1.29 mL Pyridin versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wird das Säurechlorid hinzugegeben und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung auf Eiswasser gegossen und mit konz. Salzsäure auf pH 1 angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhält einen rot-braunen Feststoff. Smp. 58 °C.

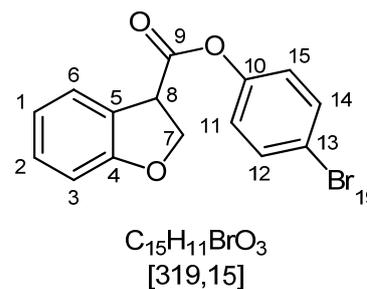
Ausbeute: 3.62 g (11.3 mmol, 87% d. Th.)

5 Experimentalteil

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.58$ (dd, $^3J_2 = 9.68$ Hz, $^3J_1 = 6.36$ Hz, 1 H, H-7), 4.76 (t, $^3J = 9.50$ Hz, 1 H, H-8), 5.05 (dd, $^3J_2 = 9.31$ Hz, $^3J_1 = 6.36$ Hz, 1 H, H-7), 6.89 (d, $^3J = 8.09$ Hz, 1 H, H-13), 6.93-6.98 (m, 1 H, H-1), 6.96-7.02 (m, 2 H, H-11/15), 7.21-7.29 (m, 1 H, H-2), 7.46-7.55 (m, 3 H, H-6/12/14) ppm.

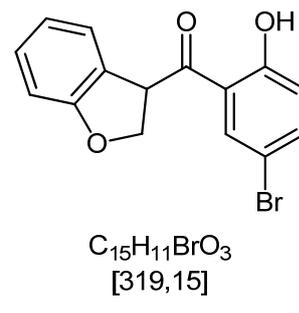
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 47.38$ (C-8), 72.26 (C-7), 110.34 (C-3), 119.37 (C-13), 121.02 (C-1), 123.23 (C-11/15), 123.53 (C-5), 125.38 (C-6), 130.00 (C-2), 132.66 (C-12/14), 149.67 (C-10), 159.99 (C-4), 169.50 (C-9) ppm.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 320, 318 (10, $[\text{M}^+]$), 172, 146, 119 (100), 118, 91.



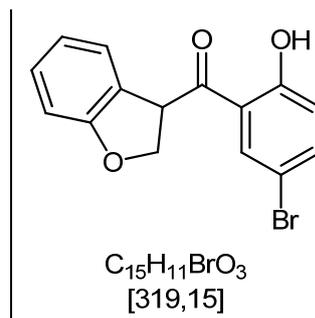
5.11.2.2 Versuch zur Synthese von 4-Brom-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-3-carbonyl)phenol (Br 123) durch Fries-Umlagerung

Angelehnt an Lit. [96] werden in einem sekurierten 50 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Rückflusskühler mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, 500 mg (1.57 mmol) 4-Bromphenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-carboxylat **70** in 10 mL Chlorbenzol p.A. gelöst und mit 2.00 g (15.0 mmol) Aluminiumchlorid versetzt. Es wird 6 h auf 160 °C erhitzt. Anschließend wird die Lösung auf Eiswasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt konnte weder durch NMR- noch durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.



5.11.2.3 Versuch zur Synthese von 4-Brom-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-3-carbonyl)phenol (Br 123) durch Friedel-Crafts-Acylierung

Angelehnt an Lit. [85] wird in einem sekurierten 50 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Rückflusskühler mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, das 2,3-Dihydro-1-benzofuran-3-carbonylchlorid **60** (dargestellt nach AAV1, Seite 92 aus 228 mg (1.39 mmol) 2,3-Dihydro-1-benzofuran-3-carbonsäure **39**) in 10 mL abs. Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Es werden 212 mg (1.59 mmol) Aluminiumchlorid zugegeben. Anschließend werden 260 mg (0.18 mL, 1.40 mmol) 4-Bromanisol hinzugegeben, 5 h auf 50 °C erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Die Lösung wird auf Eis geschüttet, mit konz. Salzsäure angesäuert und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumhydroxid-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt konnte weder durch NMR- noch durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.



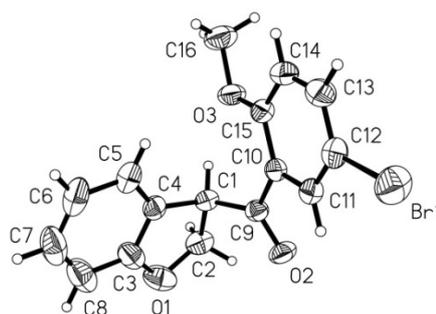
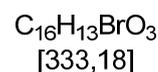
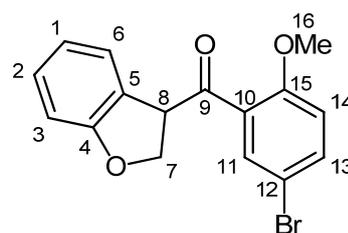
5.11.2.4 3-(5-Brom-2-methoxybenzoyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran (64)

Nach AAV5 (Seite 103) werden 1.50 g (7.26 mmol) *N*-Methoxy-*N*-methyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-carboxamid **61** in 12 mL abs. Diethylether mit einer Lösung von 2.31 g (8.71 mmol) 2,4-Dibromanisol **24** in 6 mL abs. Diethylether und 5.50 mL (8.71 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält einen weißen Feststoff (*n*-Hexan:Ethylacetat 2:1, $R_f = 0.72$). Es wird aus Ethylacetat/*n*-Hexan umkristallisiert und man erhält farblose Kristalle. Smp. 94 °C.

Ausbeute: 1.16 g (3.49 mmol, 48% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.93$ (s, 3 H, H-16), 4.70 (t, $^3J = 9.35$ Hz, 1 H, H-8), 5.03 (dd, $^3J_2 = 9.07$ Hz, $^3J_1 = 5.77$ Hz, 1 H, H-7), 5.31 (dd, $^3J_2 = 9.60$ Hz, $^3J_1 = 5.79$ Hz, 1 H, H-7), 6.73-6.86 (m, 2 H, arom. H), 6.97-6.90 (m, 2 H, arom. H), 7.14 (t, $^3J = 7.69$ Hz, 1 H, H-1/2), 7.61 (dd, $^3J = 8.82$, $^4J = 2.57$ Hz, 1 H, H-13), 7.71 (d, $^4J = 2.57$ Hz, 1 H, H-11) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 53.98$ (C-16), 56.07 (C-8), 72.61 (C-7), 110.01 (C-3), 113.58 (C-14), 113.66 (C-12), 120.50 (C-1), 125.19 (C-5), 125.32 (C-6), 128.59 (C-10), 129.19 (C-2), 133.61 (C-11), 136.56 (C-13), 157.28 (C-15), 160.24 (C-4), 198.00 (C-9) ppm.



GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 334, 332 (7, [M⁺]),
330, 215, 213 (100), 198, 170, 157, 134, 119,
91, 76, 63.

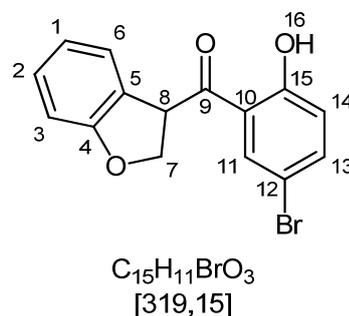
HR-MS (ESI): m/z [M + Na]⁺ berechnet für
C₁₆H₁₃BrO₃Na⁺: 354.99403; gefunden:
354.99430.

5.11.2.5 4-Brom-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-3-carbonyl)phenol (Br 123)

Nach AAV9 (Seite 114) werden 1.09 g (3.28 mmol) 3-(5-Brom-2-methoxybenzoyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran **64** in 75 mL abs. Dichlormethan gelöst mit 5.00 g (37.4 mmol) Aluminiumchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (*n*-Hexan:Ethylacetat 1:1, R_f = 0.71). Es wird aus Ethylacetat/*n*-Hexan umkristallisiert und man erhält einen weißen Feststoff. Smp. 175 °C.

Ausbeute: 570 mg (1.79 mmol, 55% d. Th.)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 4.78 (t, ³J = 9.22 Hz, 1 H, H-8), 5.07 (dd, ³J₂ = 9.01 Hz, ³J₁ = 6.20 Hz, 1 H, H-7), 5.25 (dd, ³J₂ = 9.34 Hz, ³J₁ = 6.23 Hz, 1 H, H-7), 6.85 (dt, ³J = 7.53 Hz, ⁴J = 0.47 Hz, 1 H, H-1), 6.89 (d, ³J = 8.09 Hz, 1 H, H-3), 6.96 (d, ³J = 8.93 Hz, 1 H, H-14), 7.07 (d, ³J = 7.55 Hz, 1 H, H-6), 7.21 (t, ³J = 7.72 Hz, 1 H, H-2), 7.64 (dd, ³J = 8.93 Hz, ⁴J = 2.34 Hz, 1 H, H-13), 8.02 (d, ³J = 2.35 Hz, 1 H, H-11), 12.00 (s, 1 H, H-16) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 49.15 (C-8), 72.52 (C-7), 110.59 (C-3), 111.07 (C-12), 119.93 (C-10), 120.91 (C-14), 121.17 (C-1), 124.31 (C-5), 125.23 (C-6), 130.03 (C-2), 132.68 (C-11), 139.89 (C-13), 160.36 (C-15), 162.59 (C-4), 201.61 (C-9) ppm.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 320, 318 (14, $[\text{M}^+]$), 201, 99, 171, 145, 119 (100), 91, 65.

HR MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrO}_3$: 317.98916; gefunden: 317.98741.

5.11.2.6 2-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-3-carbonyl)-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)phenol (Br 150)

Nach AAV12 (Seite 137) werden 400 mg (1.25 mmol) 4-Brom-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-3-carbonyl)phenol **Br 123**, 220 mg (1.30 mmol) 5-Fluor-2-methylphenylboronsäure **26**, 1.00 mg (4.46 μmol) Palladium(II)acetat, 3.00 mg (11.4 μmol) Triphenylphosphin und 157 mg (1.48 mmol) Natriumcarbonat in 5 mL einer entgasten Mischung aus 1-Propanol und dest. Wasser (3:1) suspendiert und 3 h zum Rückfluss erhitzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält einen gelben Feststoff (n -Hexan:Ethylacetat 3:1, R_f = 0.61). Smp. 100 °C.

Ausbeute: 273 mg (0.75 mmol, 60% d. Th.)

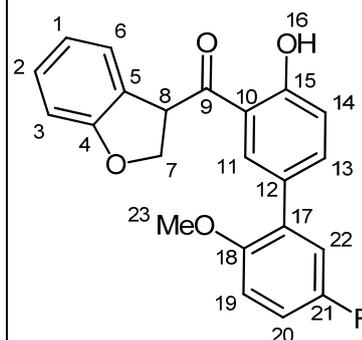
5 Experimentalteil

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.84$ (s, 3 H, H-23), 4.77 (t, $^3J = 9.24$ Hz, 1 H, H-8), 5.14 (dd, $^3J_2 = 8.99$ Hz, $^3J_1 = 6.32$ Hz, 1 H, H-7), 5.35 (dd, $^3J_2 = 9.39$ Hz, $^3J_{21} = 6.38$ Hz, 1 H, H-7), 6.85 (dt, $^3J = 7.52$ Hz, $^4J = 0.91$ Hz, 1 H, H-1), 6.89 (d, $^3J = 8.02$ Hz, 1 H, H-3), 6.95 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 8.97$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 4.50$ Hz, 1 H, H-22), 7.04 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.79$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 7.93$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.15$ Hz, 1 H, H-20), 7.07 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.95$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 3.11$ Hz, 1 H, H-19), 7.10 (d, $^3J = 8.66$ Hz, 1 H, H-14), 7.20 (t, $^3J = 7.81$ Hz, 1 H, H-2), 7.24 (d, $^3J = 7.54$ Hz, 1 H, H-6), 7.70 (dd, $^3J = 8.66$ Hz, $^4J = 2.11$ Hz, 1 H, H-13), 8.17 (d, $^4J = 2.11$ Hz, 1 H, H-11), 12.13 (s, 1 H, H-16) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 49.13$ (C-8), 56.29 (C-23), 72.54 (C-7), 110.44, 118.18, 118.92, 120.73, 124.81, 125.46, 128.65, 129.84, 131.71, 138.15, 152.62, 160.36, 162.93 (arom. C, ohne Fluorkopplung), 112.48, 114.78, 117.11, 128.64, 157.32 (arom. C, mit Fluorkopplung), 202.28 (C-9) ppm.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 364 (7, $[\text{M}^+]$), 334, 246, 245 (100), 202, 119, 91.

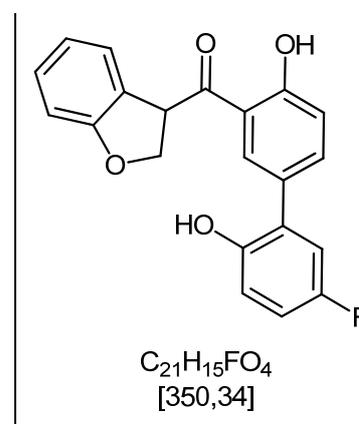
HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FO}_4$: 365.11836; gefunden: 365.11840.



$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FO}_4$
[364,37]

5.11.2.7 Versuch zur Synthese von 2-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-3-carbonyl)-4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)phenol (**68**)

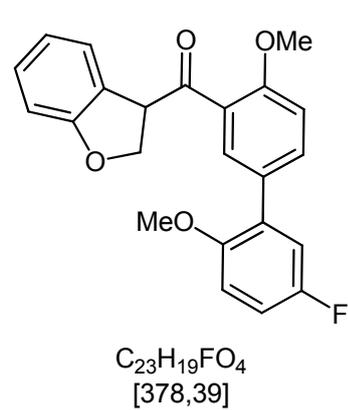
Nach AAV7 (Seite 109) werden 397 mg (1.09 mmol) 2-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-3-carbonyl)-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)phenol **Br 150** in 25 mL abs. Dichlormethan mit 0.25 mL (0.80 mmol) Bortribromid umgesetzt. Das gewünschte Produkt konnte weder durch NMR- noch durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.



5.11.2.8 3-[5-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxybenzoyl]-2,3-dihydro-1-benzofuran (**46**)

Nach AAV6 (Seite 106) werden 814 mg (4.96 mmol) 2,3-Dihydro-1-benzofuran-3-carbonsäure **39** in 20 mL abs. Diethylether gelöst mit 3.10 mL (4.97 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan versetzt und mit einer Lösung von 2.23 g (1.41 mL, 11.0 mmol) 2-Brom-4-fluoranisol **14** in 15 mL abs. Diethylether und 7.90 mL (12.7 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan umgesetzt. Das Produkt konnte säulenchromatographisch nicht isoliert und nur durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 378 (26, $[M^+]$), 260, 259 (100), 244, 186, 157, 145, 119, 91, 44.



5.11.2.9 3-[5-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxybenzoyl]-2,3-dihydro-1-benzofuran durch Suzuki-Reaktion (46)

Nach AAV13 (Seite 140) werden 657 mg (1.38 mmol) 3-(5-Brom-2-methoxybenzoyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran **64**, 262 mg (1.54 mmol) 5-Fluor-2-methylphenylboronsäure **26**, 52.3 mg (63.8 μmol) [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichlorpalladium(II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$), und 257 mg (2.43 mmol) Natriumcarbonat in 200 mL einer entgasten Mischung aus Ethylenglycoldimethylether und dest. Wasser (3:1) suspendiert und 5 h bei 100 °C umgesetzt. Das Produkt konnte säulenchromatographisch nicht isoliert und nur durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.

5.11.2.10 3-(5-Brom-2-methoxybenzoyl)-1-benzofuran (65)

Nach AAV5 (Seite 103) werden 971 mg (4.73 mmol) *N*-Methoxy-*N*-methyl-1-benzofuran-3-carboxamid **62** in 8 mL abs. Diethylether mit einer Lösung von 1.51 g (5.71 mmol) 2,4-Dibromanisol **24** in 4 mL abs. Diethylether und 3.58 mL (5.72 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält ein gelbes Öl (*n*-Hexan:Ethylacetat 2:1, $R_f = 0.71$).

Ausbeute: 1.04 g (3.15 mmol, 67% d. Th.)

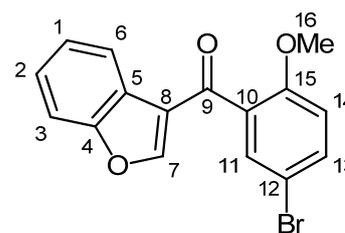
5 Experimentalteil

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.77 (s, 3 H, H-16), 6.91 (d, 3J = 8.62 Hz, 1 H, H-14), 7.37-7.42 (m, 2 H, arom. H), 7.51-7.61 (m, 3 H, arom. H), 7.93 (s, 1 H, H-7), 8.19-8.28 (m, 1 H, arom. H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 56.11 (C-16), 111.64 (C-3), 112.81 (C-12), 113.63 (C-14), 122.70 (C-8), 122.92 (C-6), 124.47 (C-5), 124.78 (C-1), 125.90 (C-2), 131.47 (C-10), 131.70 (C-11), 134.60 (C-13), 154.02 (C-7), 155.84 (C-16a), 156.13 (C-15), 188.36 (C-9) ppm.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 332, 330 (72, $[\text{M}^+]$), 315, 301, 251, 234, 222, 201, 199, 165, 145 (100), 131, 121, 89, 76, 63.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrO}_3$: 330.99643; gefunden: 330.99683.



$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrO}_3$
[331,16]

5.11.2.11 2-(1-Benzofuran-3-carbonyl)-4-bromphenol (Br 152)

Nach AAV9 (Seite 114) werden 5.50 g (16.6 mmol) 3-(5-Brom-2-methoxybenzoyl)-1-benzofuran **65** in 300 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 29.9 g (224 mmol) Aluminiumchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält einen gelben Feststoff (n -Hexan:Ethylacetat 1:1, R_f = 0.52). Smp. 76 °C.

Ausbeute: 1.00 g (3.15 mmol, 19% d. Th.)

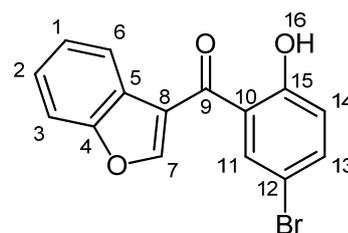
5 Experimentalteil

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.00 (d, 3J = 8.88 Hz, 1 H, H-14), 7.38-7.48 (m, 1 H, arom. H), 7.56-7.67 (m, 2 H, arom. H), 7.99 (d, 4J = 2.44 Hz, 1 H, H-11), 8.03-8.08 (m, 1 H, arom. H), 8.18 (s, 1 H, H-7), 11.76 (s, 1 H, H-16) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 110.90 (C-12), 111.92 (C-3), 120.37 (C-1), 120.71 (C-14), 121.88 (C-8), 122.49 (C-6), 124.87 (C-1), 124.97 (C-5), 126.38 (C-2), 133.47 (C-11), 138.92 (C-13), 150.76 (C-7), 155.56 (C-4), 161.48 (C-15), 192.49 (C-9) ppm.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 318, 316 (29, $[\text{M}^+]$), 301, 299, 200, 298, 172, 152, 145, 118, 89, 76, 63.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrO}_3$: 316.98078; gefunden: 316.98068.



$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrO}_3$
[317,13]

5.11.2.12 2-(1-Benzofuran-3-carbonyl)-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-phenol (Br 151)

Nach AAV12 (Seite 137) werden 330 mg (1.04 mmol) 2-(1-Benzofuran-3-carbonyl)-4-bromphenol **Br 152**, 184 mg (1.08 mmol) 5-Fluor-2-methylphenylboronsäure **26**, 1.20 mg (3.61 μmol) Palladium(II)acetat, 3.60 mg (9.48 μmol) Triphenylphosphin und 132 mg (1.24 mmol) Natriumcarbonat in 6 mL einer entgasten Mischung aus 1-Propanol und dest. Wasser (3:1) suspendiert und 3 h zum Rückfluss erhitzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält einen gelben Feststoff (*n*-Hexan:Ethyl-acetat 3:1, R_f = 0.29). Smp. 191 °C.

Ausbeute: 301 mg (0.83 mmol, 80% d. Th.)

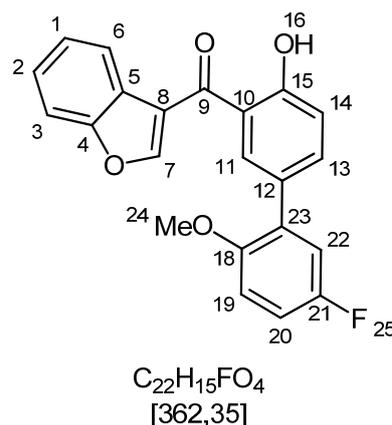
5 Experimentalteil

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.81 (s, 3 H, H-24), 6.95 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 9.02$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.44$ Hz, 1 H, H-22), 7.00 (dt, $^3J = 7.51$ Hz $^4J = 1.10$ Hz, 1 H, H-1), 7.07 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.85$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 7.88$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.14$ Hz, 1 H, H-20), 7.10-7.16 (m, 2 H, arom. H), 7.21 (dd, $J = 7.63$ Hz, $^4J = 1.57$ Hz, 1 H, arom. H), 7.37 (dt, $^3J = 8.02$ Hz, $^4J = 1.58$ Hz, 1 H, H-2), 7.62 (d, $^3J = 8.72$ Hz, 1 H, H-14), 7.97 (dd, $^3J = 8.72$ Hz, $^4J = 2.22$ Hz, 1 H, H-13), 8.20 (s, 1 H, H-7/16), 8.49 (d, $^4J = 2.20$ Hz, 1 H, H-11), 8.72 (s, 1 H, H-7/16) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 56.36 (C-24), 117.82, 119.90, 120.74, 121.09, 123.20, 125.46, 126.96, 129.86, 130.77, 136.23, 155.37, 156.09, 156.68 (arom. C, ohne Fluorkopplung), 112.53, 115.49, 117.62, 129.81, 135.83, 152.75, 157.29 (arom. C, mit Fluorkopplung), 179.41 (C-13) ppm.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 363, 362 (56, $[\text{M}^+]$), 345, 329, 244, 229, 207, 201, 181, 173, 145, 89.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FO}_4$: 363.10271; gefunden: 363.10284.

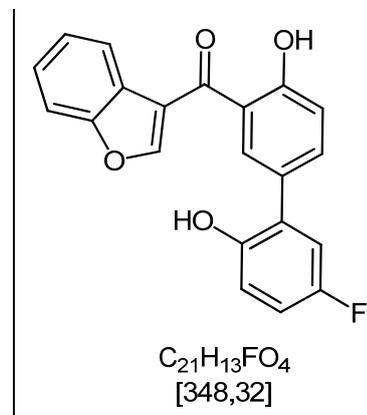


5.11.2.13 Versuch zur Synthese von 2-(1-Benzofuran-3-carbonyl)-4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)phenol (69)

Nach AAV7 (Seite 109) werden 536 mg (1.48 mmol) 2-(1-Benzofuran-3-carbonyl)-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)phenol **Br 151** in 30 mL abs. Dichlorme-

5 Experimentalteil

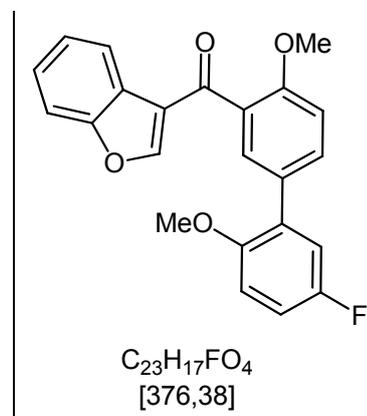
than mit 0.54 mL (2.16 mmol) Bortribromid umgesetzt. Das gewünschte Produkt konnte weder durch NMR- noch durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.



5.11.2.14 3-[5-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxybenzoyl]-1-benzofuran (71)

Nach AAV12 (Seite 137) werden 208 mg (0.63 mmol) 3-(5-Brom-2-methoxybenzoyl)-1-benzofuran **65**, 112 mg (0.66 mmol) 5-Fluor-2-methylphenylboronsäure **26**, 0.50 mg (2.23 μ mol) Palladium(II)acetat, 1.50 mg (5.71 μ mol) Triphenylphosphin und 80.0 mg (0.75 mmol) Natriumcarbonat in 6 mL einer entgasten Mischung aus 1-Propanol und dest. Wasser (3:1) suspendiert und 3 h zum Rückfluss erhitzt. Das Produkt konnte säulenchromatographisch nicht isoliert und nur durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 377, 376 (100, $[M^+]$), 359, 347, 331, 289, 255, 245, 201, 188, 157, 145, 131, 121, 89.

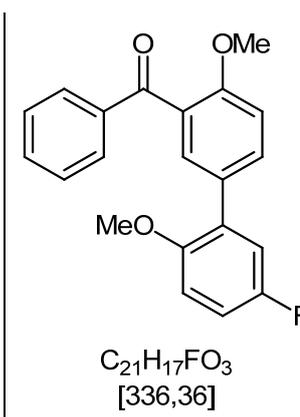


5.12 Synthese weiterer Biaryl-Keton-Derivate

5.12.1 Versuch zur Synthese von [5-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl](phenyl)methanon (47)

Nach AAV6 (Seite 106) werden 609 mg (4.99 mmol) Benzoesäure **40** in 20 mL abs. Diethylether gelöst mit 3.12 mL (5.00 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan versetzt und mit einer Lösung von 2.23 g (1.41 mL, 11.1 mmol) 2-Brom-4-fluoranisol **14** in 15 mL abs. Diethylether und 7.90 mL (12.7 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan umgesetzt. Das Produkt konnte säulenchromatographisch nicht isoliert und nur durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 337, 336 (100, $[M^+]$), 319, 305, 259, 245, 186, 157, 105, 77.



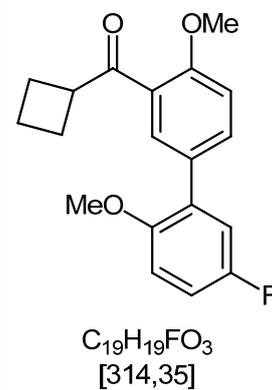
5.12.2 Versuch zur Synthese von Cyclobutyl-[5-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]methanon (48)

Nach AAV6 (Seite 106) werden 496 mg (0.47 mL, 4.96 mmol) Cyclobutancarbonsäure **41** in 20 mL abs. Diethylether gelöst mit 3.12 mL (5.00 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan versetzt und mit einer Lösung von 2.23 g (1.41 mL, 11.1 mmol) 2-Brom-4-fluoranisol **14** in 15 mL abs. Diethylether und 7.90 mL (12.7 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan

5 Experimentalteil

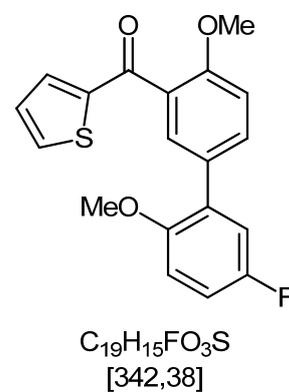
umgesetzt. Das Produkt konnte säulenchromatographisch nicht isoliert und nur durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 315, 314 (17, $[M^+]$), 259, 244, 186.



5.12.3 Versuch zur Synthese von [5-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl](thiophen-2-yl)methanon (49)

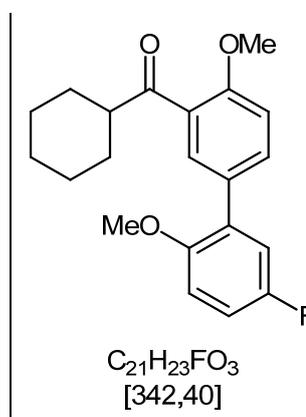
Nach AAV6 (Seite 106) werden 636 mg (4.96 mmol) Thiophene-2-carbonsäure **42** in 20 mL abs. Diethylether gelöst mit 3.12 mL (5.00 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan versetzt und mit einer Lösung von 2.23 g (1.41 mL, 11.1 mmol) 2-Brom-4-fluoranisol **14** in 15 mL abs. Diethylether und 7.90 mL (12.7 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan umgesetzt. Das gewünschte Produkt konnte weder durch NMR- noch durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.



5.12.4 Versuch zur Synthese von Cyclohexyl-[5-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]methanon (50)

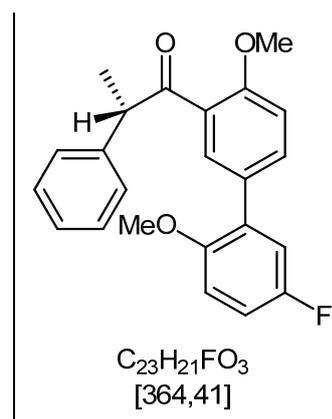
Nach AAV (Seite 106) werden 642 mg (5.00 mmol) Cyclohexancarbonsäure **43** in 20 mL abs. Diethylether gelöst mit 3.20 mL (5.00 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan versetzt und mit einer Lösung von 2.05 g (1.30 mL, 10.1 mmol) 2-Brom-4-fluoranisol **14** in 10 mL abs. Diethylether und 7.20 mL (11.6 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan umgesetzt. Das Produkt konnte säulenchromatographisch nicht isoliert und nur durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 343, 342 (15, $[M^+]$), 274, 260, 259, 244, 201, 186, 173, 157.



5.12.5 Versuch zur Synthese von (2S)-1-[5-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl]-2-phenylpropan-1-on (51)

Nach AAV (Seite 106) werden 209 mg (1.39 mmol) (S)-(+)-Phenylpropionsäure **44** in 6 mL abs. Diethylether gelöst mit 0.90 mL (1.44 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan versetzt und mit einer Lösung von 0.57 g (0.37 mL, 2.79 mmol) 2-Brom-4-fluoranisol **14** in 4 mL abs. Diethylether und 2.00 mL (3.22 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan umgesetzt. Das gewünschte Produkt konnte weder durch NMR- noch durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.



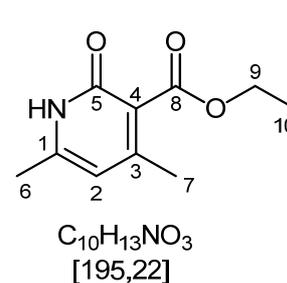
5.13 Synthese des DEF-Building-Blocks

5.13.1 Ethyl-4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxylat (90)

Nach Lit. [66, 102] werden in einem sekurierten 250 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, einem Rückflusskühler mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, 50 mL (0.47 mol) frisch dest. Acetylaceton **88**, 50 mL (0.47 mol) frisch dest. Ethylcyanoacetat **89** und 50 mL dest. Wasser vorgelegt und mit einer Piperidinacetatlösung (bestehend aus 7.5 mL 20%iger Essigsäure und der benötigten Menge Piperidin um pH 10 einzustellen) versetzt. Es wird 72 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das kristallisierende Produkt über eine Nutsche abgesaugt. Es wird aus Ethylacetat umkristallisiert, wobei hellgelbe Nadeln entstehen.

Ausbeute: 47.2 g (0.24 mol, 51% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.36$ (t, $^3J = 7.13$ Hz, 3 H, H-10), 2.22 (s, 3 H, H-6), 2.30 (s, 3 H, H-7), 4.37 (q, $^3J = 7.14$ Hz, 2 H, H-9), 5.92 (s, 1 H, H-2), 13.07 (s(b), 1 H, NH) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 14.40 (C-10), 19.11 (C-7), 20.24 (C-6), 61.21 (C-9), 109.12 (C-2), 120.17 (C-4), 146.93 (C-5), 152.39 (C-3), 162.91 (C-1), 166.89 (C-8) ppm.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 195 (51, $[\text{M}^+]$), 150 (100), 149, 123, 121, 105, 94, 77, 66.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [66, 102] beschriebenen Daten überein.

5.13.2 Ethyl-2-methoxy-4,6-dimethylpyridine-3-carboxylat (91)

Nach Lit. [66, 102] werden in einem sekurierten 500 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, 25.0 g (128 mmol) Ethyl-4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxylat **90** und 20.75 g (141 mmol) Trimethyloxoniumtetrafluorborat in 200 mL abs. Dichlormethan gelöst und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt, mit 202 mL 10%iger Natriumhydroxid-Lösung versetzt und noch 15 min bei 0 °C gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das rote Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält ein farbloses Öl (*n*-Hexan:Ethylacetat 3:1, R_f = 0.51).

Ausbeute: 16.9 g (80.7 mmol, 63% d.Th.)

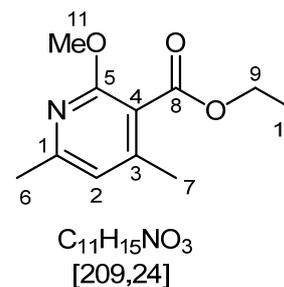
5 Experimentalteil

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.30 (t, 3J = 7.12 Hz, 3 H), 2.19 (s, 3 H, H-7), 2.33 (s, 3 H, H-6), 3.87 (s, 3 H, H-11), 4.31 (q, 3J = 7.16 Hz, 2 H, H-9), 6.50 (s, 1 H, H-2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 14.15 (C-10), 18.90 (C-7), 23.90 (C-6), 53.54 (C-11), 61.06 (C-9), 114.24 (C-4), 117.57 (C-2), 147.38 (C-3), 156.91 (C-1), 160.23 (C-5), 167.26 (C-8) ppm.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 209 (43, $[\text{M}^+]$), 180, 164 (100), 163, 162, 150, 135, 107.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [66, 102] beschriebenen Daten überein.



5.13.3 9-Hydroxy-1-methoxy-3-methyl-5,5a,6,7,8,10-hexahydrobenzo[g]isoquinolin-10-on (92)

Nach Lit. [66, 102-103] wird in einem sekurierten 250 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, nach AAV3 (Seite 97) aus 6.44 g (8.92 mL, 63.5 mmol) Diisopropylamin in 100 mL abs. THF und 39.6 mL (63.5 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan eine LDA-Lösung hergestellt. Die LDA-Lösung wird auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und es wird eine ebenfalls auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlte Lösung von 11.1 g (52.9 mmol) Ethyl-2-methoxy-4,6-dimethylpyridine-3-carboxylat **91** in 100 mL abs. THF hinzugefügt. Die tiefrote Lösung wird für 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wird eine auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ vorgekühlte Lösung aus 6.59 g (6.63 mL, 68.8 mmol) Cyclohex-2-en-1-on in 20 mL abs. THF tropfenweise zugefügt. Nachdem die Mischung für weitere 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt wird, färbt

5 Experimentaltteil

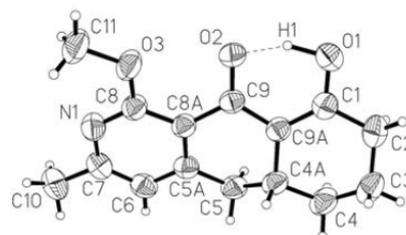
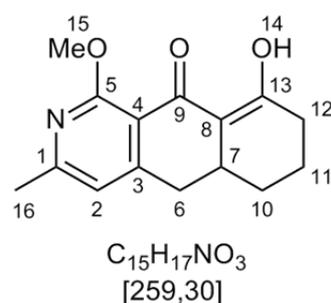
sich die Lösung gelb. Es werden 13 mL Ethanol p.A. injiziert und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wird mit 16.2 mL Essigsäure und 23 mL ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Die organischen Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in einer minimalen Menge Ethylacetat aufgenommen und mit Diethylether als hellgelbe Kristalle ausgefällt. Smp. 153–155 °C

Ausbeute: 11.6 g (44.8 mmol, 85% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.26-1.34 (m, 1 H, CHH, H-10), 1.57-1.65 (m, 1 H, CHH, H-10), 1.89-2.00 (m, 2 H, H-11), 2.34-2.70 (m, 5H, H-6, H-7, H-12), 2.42 (s, 3 H, H-16), 4.03 (s, 3 H, H-15), 6.57 (s, 1 H, H-2), 16.30 (s, 1 H, H-14) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 20.74 (C-16), 24.39 (C-11), 30.02 (C-10), 30.99 (C-7), 32.51 (C-12), 36.63 (C-6), 53.95 (C15), 108.88 (C-8), 112.27 (C-4), 115.80 (C-2), 154.53 (C-3), 160.50 (C-1), 161.90 (C-5), 181.85 (C-13), 186.23 (C-9) ppm.

IR (ATR): 3013, 2979, 2946, 2935, 2922, 2884, 2844, 1608, 1578, 1445, 1414, 1356, 1328, 1258, 1194, 1174, 1115, 1083, 1070, 1047, 1018, 982, 963, 954, 908, 862, 850, 814, 802, 741, 682, 665, 627, 615, 583 cm^{-1} .



EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 259 (100, [M⁺]), 231, 216, 203, 185.

Elementaranalyse: berechnet für C₁₅H₁₇NO₃: C, 69.48; H, 6.61; N, 5.40. gefunden: C, 69.32; H, 6.59; N, 5.30.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [66] beschriebenen Daten überein.

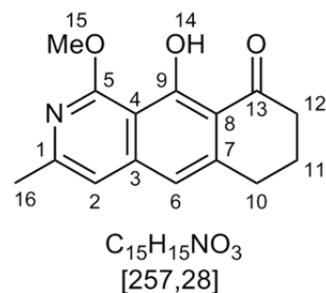
5.13.4 10-Hydroxy-1-methoxy-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydrobenzo[g]-isoquinolin-9-on (93)

Nach Lit. [66, 102, 115] werden in einem sekurierten 250 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, 4.70 g (18.2 mmol) 9-Hydroxy-1-methoxy-3-methyl-5,5a,6,7,8,10-hexahydrobenzo[g]isoquinolin-10-on **92** in 160 mL abs. Dichlormethan gelöst. In kleinen Portionen werden 4.48 g (19.8 mmol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) hinzugefügt. Die Mischung verfärbt sich schwarz und wird für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wird nun abfiltriert und mehrmals mit warmem Dichlormethan (150 mL) gewaschen. Die grünen, organischen Phasen werden vereinigt und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält gelbe Kristalle (*n*-Hexan:Ethylacetat 7:3, R_f = 0.63). Smp. 127–129 °C.

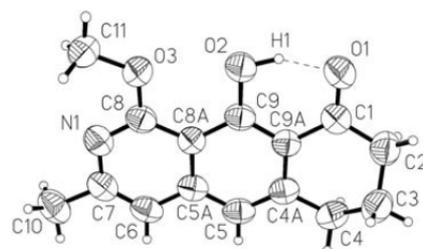
Ausbeute: 4.31 g (16.7 mmol, 92% d. Th.)

5 Experimentalteil

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.07-2.12 (m, 2 H, H-11), 2.48 (s, 3 H, H-16), 2.72 (t, 3J = 6.4 Hz, 2 H, H-12), 2.95 (t, 3J = 6.1 Hz, 2 H, H-10), 4.13 (s, 3 H, H-15), 6.77 (s, 1 H, H-2), 6.80 (s, 1 H, H-6), 15.14 (s, 1 H, H-14) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 22.51 (C-11), 24.22 (C-16), 30.27 (C-10), 38.66 (C-12), 53.96 (C-15), 107.12 (C-8), 112.35 (C-2), 112.98 (C-4), 114.40 (C-6), 144.08 (C-7), 145.29 (C-1), 154.50 (C-3), 162.12 (C-9), 165.97 (C-5), 204.19 (C-13) ppm.



IR (ATR): 3033, 3012, 2986, 2947, 2920, 2891, 2834, 2408, 1807, 1620, 1564, 1458, 1438, 1408, 1390, 1362, 1344, 1325, 1306, 1237, 1196, 1179, 1163, 1140, 1112, 1054, 1007, 991, 928, 916, 872, 855, 833, 808, 742, 706, 667, 656, 608, 590, 579, 535 cm^{-1} .

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 257 (100, $[\text{M}^+]$), 228, 211, 199.

Elementaranalyse: berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C, 70.02; H, 5.88; N, 5.44. gefunden: C, 70.17; H, 5.89; N, 5.38.

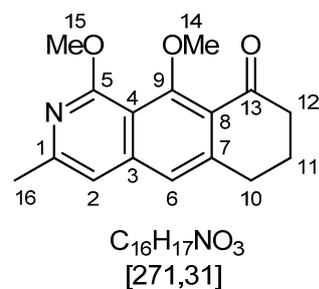
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [66] beschriebenen Daten überein.

5.13.5 1,10-Dimethoxy-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydrobenzo[g]isoquinolin-9-on (94)

Nach Lit. [66, 116-117] werden in einem sekurierten 250 mL 3-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, einem Rückflusskühler mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, 5.73 g (22.3 mmol) 10-Hydroxy-1-methoxy-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydrobenzo[g]isoquinolin-9-on **93** und 8.63 g (62.6 mmol) trockenes Kaliumcarbonat in 220 mL Aceton p.A. gelöst. Unter Rühren werden bei Raumtemperatur 9.30 g (7.00 mL, 73.8 mmol) Dimethylsulfat hinzugegeben. Unter heftigem Rühren wird die Lösung 7 Tage zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 9.21 mL Triethylamin zu der Lösung gegeben, um überschüssiges Dimethylsulfat zu vernichten. Die Lösung wird 3 h stehen gelassen, über eine Nutsche abfiltriert und das zurückbleibende Salz wird mit 80 mL Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und anschließend mit 150 mL Ethylacetat und 100 mL dest. Wasser verdünnt und anschließend mit 2 N Salzsäure auf pH 1 angesäuert. Die abgetrennte organische Phase wird mit 2 N Salzsäure gewaschen und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält gelbe Kristalle (*n*-Hexan:Ethylacetat 7:3, $R_f = 0.64$). Smp. 124–127 °C.

Ausbeute: 4.92 g (18.1mmol, 81% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.04\text{-}2.09$ (m, 2 H, H-11), 2.48 (s, 3 H, H-16), 2.67 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2 H, H-12), 2.98 (t, $^3J = 6.0$ Hz, 2 H, H-10), 3.94 (s, 3 H, H-14), 4.10 (s, 3 H, H-15), 6.87 (s, 1 H, H-2), 7.17 (s, 1 H, H-6) ppm.



^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 22.48 (C-11), 23.99 (C-16), 31.09 (C-10), 41.03 (C-12), 53.87 (C-15), 63.14 (C-14), 111.88 (C-2), 112.26 (C-8), 120.12 (C-6), 123.96 (C-4), 143.45 (C-3), 145.68 (C-7), 152.03 (C-1), 161.01 (C-9), 161.03 (C-5), 196.59 (C-13) ppm.

IR (KBr): 3060, 3030-3000, 2980-2920, 2860, 1685, 1615, 1550, 1480, 1460, 1440, 1425, 1385, 1368, 1350, 1265, 1250, 1230, 1215, 1180, 1165, 1132, 1118, 1095, 1045, 1025, 1015, 965, 925, 885, 860, 830, 800, 750, 710 cm^{-1} .

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 271 (71, $[\text{M}^+]$), 242 (100).

Elementaranalyse: berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 70.83; H, 6.32; N, 5.16. gefunden: C, 70.85; H, 6.21; N, 5.16.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [66] beschriebenen Daten überein.

5.13.6 Synthese von Sulfonylaziden

5.13.6.1 2,4,6-Triisopropylbenzensulfonylazid (95)

Nach Lit. [66, 105-106] werden in einem 500 mL 1-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab und Tropftrichter, 5.84 g (89.8 mmol) Natriumazid in 100 mL warmem dest. Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 180 mL Ethanol versetzt und unter Rühren auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Nun wird eine Lösung aus 20.00 g

5 Experimentalteil

(65.8 mmol) 2,4,6-Triisopropylbenzensulfonylchlorid **98** in 120 mL Ethanol langsam zugetropft. Nach 45 min Rühren bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ entsteht eine weiße Suspension, aus der sich nach weiter 45 min Rühren bei Raumtemperatur eine farblose Lösung ergibt. Die Lösung wird mit kaltem Wasser versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhält weiße Kristalle. Smp. $44\text{ }^{\circ}\text{C}$.

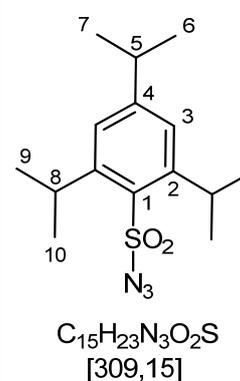
Ausbeute: 20.04 g (64.8 mmol, 98% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.27$ (d, $^4J = 6.85$ Hz, 6 H, H-6/7), 1.29 (d, $^4J = 6.72$ Hz, 12 H, H-9/10), 2.93 (sept., $^4J = 6.82$ Hz, 1 H, H-5), 4.05 (sept., $^4J = 6.69$ Hz, 2 H, H-8), 7.22 (s, 2 H. arom. H) ppm.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 309 (1, $[\text{M}^+]$), 267, 266 (100), 251, 218, 204, 187, 175, 159, 145, 128, 117, 105, 91.

IR (KBr): 2980, 2945, 2880, 2380, 2125, 1605, 1570, 1470, 1430, 1385, 1370, 1355, 1260, 1200, 1170, 1110, 1080, 1065, 1040, 945, 890, 850, 750, 670, 630 cm^{-1} .

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [66] beschriebenen Daten überein.



5.13.6.2 *p*-Acetamidobenzensulfonylazid (ABSA) (**100**)

Nach Lit. [108] werden in einem 100 mL 1-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetührstab und Tropftrichter, 5.0 g (21.5 mmol) *p*-Acetamidobenzensulfonylchlorid **99** in 40 mL Dichlormethan gelöst. Es werden 15.0 mg Tetrabutyla-

5 Experimentalteil

Ammoniumchlorid hinzugegeben und eine Lösung von 2.10 g (33.0 mmol) Natriumazid in 10 mL dest. Wasser wird hinzugegropft. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase 2mal mit 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 2mal mit 20 ml dest. Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Es bildet sich ein weißer Feststoff.

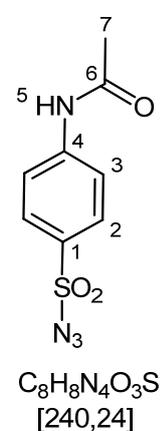
Ausbeute: 4.719 g (19.6 mmol, 91% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.25$ (s, 1 H, H-7), 7.57 (s(b), 1 H, H-5), 7.77 (d, $^3J = 8.87$ Hz, 2 H, H-2), 7.90 (d, $^3J = 8.88$ Hz, 2 H, H-3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.97$ (C-7), 119.63 (C-3), 129.18 (C-2), 132.88 (C-1), 143.93 (C-4), 168.85 (C-6) ppm.

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 240 (16, $[\text{M}^+]$), 200, 199, 198 (100), 156, 140, 134, 108, 92, 79, 65, 52, 43.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [108] beschriebenen Daten überein.



5.13.6.3 Methansulfonylazid (102)

Nach Lit. [110] werden in einem sekurierten 50 mL 3-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, 3.70 g (2.50 mL, 32.5 mmol) Methansulfonylchlorid **101** in 18 mL Aceton p.A. gelöst. Zu der Lösung werden über 30 min langsam 3.15 g (48.5 mmol) Natriumazid hinzugegeben und die Lösung 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die

5 Experimentalteil

Lösung wird durch eine Glasfritte filtriert und das zurückbleibende Salz 3mal mit 10 mL Aceton gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand im Ölpumpenvakuum getrocknet. Es entsteht ein klares, farbloses Öl.

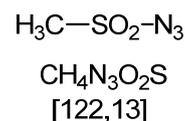
Ausbeute: 3.50 g (28.7 mmol, 88% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.25$ (s, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 42.91$ ppm.

GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 121 (9, $[\text{M}^+]$), 106, 81, 79 (100), 64, 48.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [110] beschriebenen Daten überein.



5.13.7 8-Diazo-1,10-dimethoxy-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydrobenzo-[g]isoquinolin (96) mit 2,4,6-Triisopropylbenzensulfonylazid (95)

Nach Lit. [66, 104] werden in einem sekurierten 100 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, 1.25 g (4.60 mmol) 1,10-Dimethoxy-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydrobenzo[g]isoquinolin-9-on **94**, 1.63 g (5.26 mmol) 2,4,6-Triisopropylbenzensulfonylazid **95**, 0.40 g (1.30 mmol) Tetrabutylammoniumchlorid und 0.15 g (0.57 mmol) 18-Krone-6-ether in 70 mL Benzol gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Unter Rühren wird eine 66%ige wässrige Lösung von Kaliumhydroxid zugegeben. Nach 30 min wird eine 2. Portion 1.22 g (3.96 mmol) 2,4,6-Triisopropylbenzensulfonylazid **95** hinzugefügt und es wird 1 Tag bei Raumtempera-

5 Experimentalteil

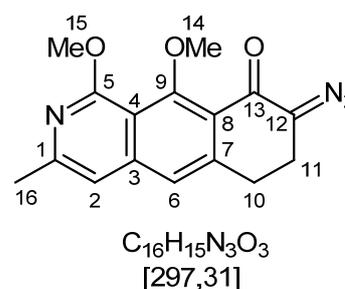
tur weitergerührt. Nun wird eine 3. Portion 1.22 g (3.96 mmol) 2,4,6-Triisopropylbenzonsulfonylazid **95** hinzugefügt und 2 weitere Tage gerührt, bis die Reaktion beendet ist (Dünnschichtchromatographiekontrolle). Es werden 100 mL Ether hinzugegeben und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit 50 mL dest. Wasser verdünnt und mit 100 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 mL dest. Wasser und 50 mL ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält einen orangefarbenen Feststoff (*n*-Hexan:Ethylacetat 7:2, $R_f = 0.42$). Smp. 146–148 °C.

Ausbeute: 1.26 g (4.24 mmol, 93% d.Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.49$ (s, 3 H, H-16), 2.89-2.92 (m, 2 H, H-11), 3.05-3.08 (m, 2 H, H-10), 4.02 (s, 3 H, H-14), 4.12 (s, 3 H, H-15), 6.89 (s, 1 H, H-2), 7.15 (s, 1 H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.06$ (C-16), 23.97 (C-11), 30.12 (C-10), 53.91 (C-15), 63.68 (C-14), 64.86 (C-12), 112.01 (C-2), 112.63 (C-8), 120.19 (C-6), 124.12 (C-4), 142.36 (C-3), 143.15 (C-7), 151.94 (C-1), 159.12 (C-9), 160.85 (C-5), 182.08 (C-13) ppm.

IR (KBr): 3080, 3020, 3000, 2960, 2865, 2090, 1635, 1610, 1550, 1460, 1440, 1385, 1370, 1350, 1305, 1250, 1230, 1190, 1175, 1120, 1075, 1025, 995, 985, 965, 915, 865, 840, 790, 770, 720, 700, 680, 665, 640, 620 cm^{-1} .



EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 297 (18, [M⁺]), 270, 269 (100), 254, 240, 226, 224, 180.

Elementaranalyse: berechnet für C₁₆H₁₅N₃O₃:
C, 64.64; H, 5.09; N, 14.13. gefunden: C, 64.86; H, 5.07; N, 13.86.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [66] beschriebenen Daten überein.

5.13.8 8-Diazo-1,10-dimethoxy-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydrobenzo-[g]isoquinolin (96) mit ABSA (100)

Angelehnt an Lit. [109] werden in einem sekurierten 100 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, 0.40 g (1.48 mmol) 1,10-Dimethoxy-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydrobenzo[g]isoquinolin-9-on **94** und 0.72 g (2.95 mmol) ABSA **100** in 15 mL Acetonitril p.A. gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Eine Lösung aus 0.45 g (2.95 mmol) 1,4-Diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-en (DBU) in 2 mL Acetonitril p.A. wird hinzuge tropft und die Lösung 2 h bei 0 °C gerührt. Es wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 18 h weiter gerührt. Die Lösung wird in 20 mL 1 N Natriumhydroxid-Lösung eingegossen und 3mal mit 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält einen gelb-braunen Feststoff (*n*-Hexan:Ethylacetat 2:1, R_f = 0.56).

Ausbeute: 99.0 mg (0.33 mmol, 23% d. Th.)

5.13.9 8-Diazo-1,10-dimethoxy-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydrobenzo[g]isoquinolin (96) mit Methansulfonylazid (102)

Angelehnt an Lit. [110] werden in einem sekurierten 50 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie einem Septum und einem Innenthermometer, 0.29 g (0.38 mL, 1.81 mmol) 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (HMDS) in 5 mL abs. THF vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Es werden 1.12 mL (1.81 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan schnell zugegeben, 10 min weitergerührt und anschließend auf -78 °C abgekühlt. Zu der Lösung werden 0.4 g (1.48 mmol) 1,10-Dimethoxy-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydrobenzo[g]isoquinolin-9-on **94** in 5 mL abs. THF langsam hinzugegropft und es wird noch weitere 30 min bei -78 °C gerührt. 0.39 g (0.27 mL, 1.96 mmol) 2,2,2-Trifluorethyltrifluoracetat werden schnell zugegeben und die Lösung wird weitere 10 min gerührt und anschließend in einen Scheidetrichter mit 10 mL 5%iger Salzsäure und 20 mL Diethylether überführt. Die wässrige Phase wird 2mal mit 15 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das entstandene Öl wird sofort in 30 mL Acetonitril p.A. gelöst und in einen 50 mL 3-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, einem Septum und einem Tropftrichter, überführt. Es werden 0.28 mL (26.6 mmol) dest. Wasser und 0.31 mL (2.23 mmol) Triethylamin zugegeben und eine Lösung aus 0.27 g (0.20 mL, 2.21 mmol) Methansulfonylazid **102** in 5 mL Acetonitril p.A. wird langsam zugetropft. Die Lösung wird 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 5 mL eingeeengt. Es werden 20 mL Diethylether zugegeben und 3mal mit 15 mL 10%iger Natriumhydroxid-Lösung und 25 mL ges. Kochsalz - Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält ein braunes Öl (*n*-Hexan:Ethylacetat 2:1, $R_f = 0.38$).

Rohausbeute: 99.1 mg (0.33 mmol, 23% d. Th.)

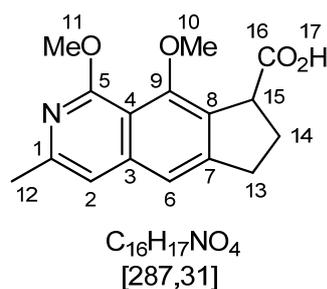
5.13.10 8*H*-1,9-Dimethoxy-3-methyl-6,7-dihydrocyclopent[*g*]isoquinoline-8-carbonsäure (97)

Nach Lit. [66, 107] werden in einem sekurierten 50 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, 0.28 g (0.93 mmol) 8-Diazo-1,10-dimethoxy-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydrobenzo[*g*]isoquinolin **96** in 18 mL einer Mischung aus 1,4-Dioxan und dest. Wasser (6:1) gelöst. Die Lösung wird 1 h mit Stickstoff durchströmt und anschließend 60 h durch einen 350 nm Filter belichtet (Dünnschichtchromatographiekontrolle). Nach der Zugabe von 20 mL ges. Natriumhydrogencarbonat -Lösung wird die Lösung 2mal mit 35 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 2mal mit 35 mL ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 2 N Salzsäure bis pH 1 angesäuert und 4mal mit 25 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, dabei erhält man einen gelben Feststoff. Smp. 145-148 °C.

Ausbeute: 0.16 g (0.56 mmol, 60% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.38-2.46 (m, 1 H, CHH, H-14), 2.49 (s, 3 H, H-12), 2.57-2.64 (m, 1 H, CHH, H-14), 3.00-3.06 (m, 1 H, CHH, H-13), 3.20-3.27 (m, 1 H, CHH, H-13), 3.95 (s, 3 H, H-10), 4.12 (s, 3 H, H-11), 4.24-4.27 (m, 1 H, H-15), 6.95 (s, 1 H, H-2), 7.28 (s, 1 H, H-6), 10.2 (s, 1 H, H-17) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 23.75 (C-12), 30.03 (C-13), 32.04 (C-14), 47.48 (C-15), 53.67 (C-11), 62.12 (C-10), 111.17 (C-8), 112.81 (C-2), 117.45 (C-6), 131.63 (C-3), 142.74 (C-7), 148.69 (C-4), 148.94 (C-9), 152.85 (C-1), 159.18 (C-5), 177.55 (C-16) ppm.



IR (KBr): 3422, 2978, 2938, 1709, 1635, 1610, 1572, 1483, 1458, 1385, 1343, 1289, 1207, 1169, 1137, 1102, 1062, 996, 960, 875, 702, 666, 651, 551, 529 cm^{-1} .

EI-MS: (70 eV) m/z (%) = 287 (81, $[\text{M}^+]$), 256, 242 (100), 228, 212, 196, 182, 167, 154.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_4$: 288.12303; gefunden: 288.12254; m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}^+$: 310.10498; gefunden: 310.10459.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Lit. [66] beschriebenen Daten überein.

5.13.11 Versuch zur Synthese von 1,9-Dimethoxy-3-methyl-6H,7H, 8H-cyclopenta[g]isoquinoline-8-carboxylate (104), Synthese von 1,8,10-Trimethoxy-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydrobenzo-[g]isoquinolin-9-on (105)

Angelehnt an Lit. [111] werden in einem sekurierten 50 mL 2-Hals-Kolben, versehen mit einem Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem Septum, 1.60 g (5.92 mmol) 1,10-Dimethoxy-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydrobenzo[g]isoquinolin-9-on **94** in 6 mL abs. Methanol und 8 mL Benzol p.A. gelöst und mit 4.76 g (4.40 mL, 29.6 mmol) einer Bortrifluorid-Lösung in Diethylether versetzt. Die Lösung wird langsam zu einer Lösung aus 3.12 g (7.00 mmol) Blei(VI)acetat in 48 mL Benzol p.A. hinzuge tropft. Die Lösung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 80 mL kaltem dest. Wasser verdünnt und mit Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit

5 Experimentalteil

Natriumhydrgencarbonat gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt und man erhält einen roten Feststoff (*n*-Hexan:Ethylacetat 2:1, $R_f = 0.38$). Smp. 98 °C.

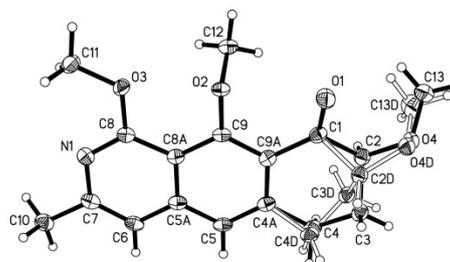
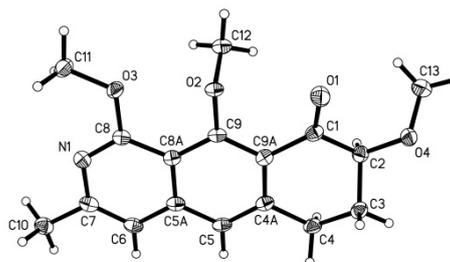
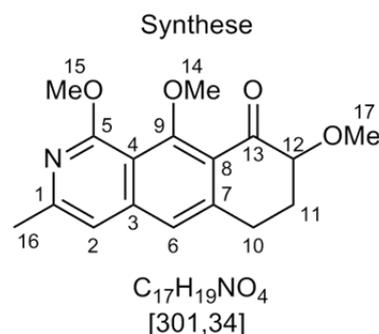
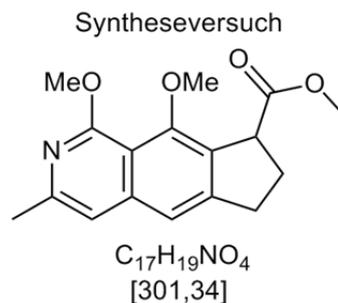
Ausbeute: 0.93 g (3.07 mmol, 52% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.11$ -2.42 (m, 2 H, H-10), 2.47 (s, 3 H, H-16), 2.95-3.32 (m, 3 H, H-11), 3.52 (s, 3 H, H-17), 3.89 (dd, $^3J = 9.34$ Hz, $^4J = 4.12$ Hz, 1 H, H-12), 3.97 (s, 3 H, H-14), 4.10 (s, 3 H, H-15), 6.85 (s, 1 H, H-2), 7.14 (s, 1 H,) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.13$ (C-16), 27.33 (C-11), 29.05 (C-10), 54.03 (C-15), 58.20 (C-17), 63.72 (C-14), 82.74 (C-12), 112.02 (C-2), 112.19 (C-4), 120.44 (C-6), 123.59 (C-8), 143.61 (C-3), 144.43 (C-7), 152.19 (C-1), 160.92 (C-9), 161.30 (C-5), 195.86 (C-13) ppm.

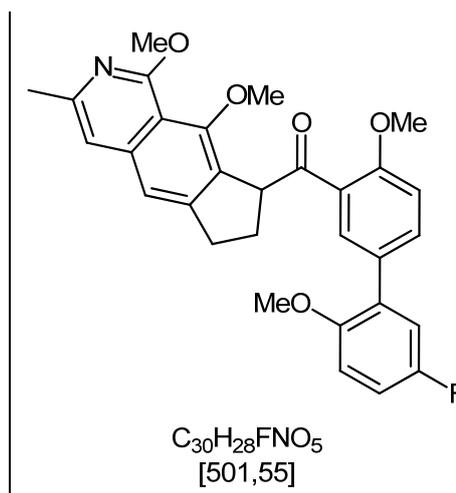
GC-MS: (70 eV) m/z (%) = 301 (10, $[\text{M}^+]$), 271 (100), 256, 243, 228, 214, 200.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}^+$: 324.12063; gefunden: 324.12083.



5.13.12 Versuch zur Synthese von 8-[5-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-methoxybenzoyl]-1,9-dimethoxy-3-methyl-6H,7H,8H-cyclopenta[g]isoquinolin (106)

Nach AAV6 (Seite 106) werden 150 mg (0.521.39 mmol) 8*H*-1,9-Dimethoxy-3-methyl-6,7-dihydrocyclopent[*g*]isoquinoline-8-carbonsäure **97** in 4 mL abs. Diethylether gelöst mit 0.34 mL (0.54 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan versetzt und mit einer Lösung von 0.21 g (0.14 mL, 1.04 mmol) 2-Brom-4-fluoranisol **14** in 4 mL abs. Diethylether und 0.75 mL (1.20 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan umgesetzt. Das gewünschte Produkt konnte weder durch NMR- noch durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden.



5 Experimentalteil

6 Abkürzungsverzeichnis

6 Abkürzungsverzeichnis

$[\alpha]_D^{20}$	Drehwert
Å	Ångström
abs.	absolut
ABSA	<i>p</i> -Acetamidobenzensulfonylazid
Ar	Aromat
arom.	aromatisch
Bez.	Bezeichnung
BuLi	Buthyllithium
bzw.	beziehungsweise
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
CsA	Cyclosporin A
CsB	Cyclosporin B
Cyp	Cyclophiline
d	Tage
DBU	1,4-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	Dicyclohexylcabodiimid
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
dest.	destilliert
d. Th.)	der Theorie
E	Enzym
EI	Enzym-Inhibitor-Komplex
EI	Electron impact ionization
eq.	äquivalente
ESI	Elektrospray-Ionisation
et al.	et alteri
FKBP	FK 506-bindende Proteine
GC/MS	Gaschromatographie Massenspektrum
ges.	gesättigt
h	Stunden
HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan
HPLC	High pressure liquid chromatographie
HR MS	Massenfeinbestimmung, High Resolution Mass Spectrum
I	Inhibitor

6 Abkürzungsverzeichnis

IR	Infrared
k	Geschwindigkeitskonstante
K_i	Dissoziationskonstante
K_M	Michaelis-Menten-Konstante
L	Ligand
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
λ	Lambda (Wellenlänge)
Lit.	Literatur
M	molar
min	Minuten
MHz	Megahertz
mL	Milliliter
<i>n</i>	<i>normal</i>
N	Normal
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Nu	Nucleophil
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
P	Produkt
p.A	pro Analyse
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	[1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichlorpalladium(II)
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Palladium(II)acetat
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)
PEG-400	Polyethylenglycol
$\text{P}(\text{o-tol})_3$	Tri- <i>o</i> -tolylphosphin
PPIase	Peptidyl-Prolyl- <i>cis/trans</i> -Isomerase
ppm	parts per million
R_f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur

6 Abkürzungsverzeichnis

S	Sekunden
S	Substrat
[S]	Substratkonzentration
Smp.	Schmelzpunkt
TBAC	Tetrabutylammoniumchlorid
tech.	technisch
THF	Tetrahydrofuran
ÜZ	Übergangszustandes
verd.	verdünnt
v_0	Anfangsgeschwindigkeit
v_{\max}	maximale Reaktionsgeschwindigkeit
vol%	Volumenprozent
z.B.	zum Beispiel

7 Literaturverzeichnis

7 Literaturverzeichnis

- [1] D. Voet, J. G. Voet, C. W. Pratt, *Lehrbuch der Biochemie*, 2. ed., WILEY-VCH, **2010**.
- [2] D. Nelson, M. Cox, *Lehninger Biochemie*, 4. ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2011**.
- [3] L. Chen, G. Kenyon, F. Curtin, S. Harayama, M. Bembenek, G. Hajjipour, C. Whitman, 4-Oxalocrotonate tautomerase, an enzyme composed of 62 amino acid residues per monomer., *Journal of Biological* **1992**, *267*, (25) 17716-17721.
- [4] S. Smith, The animal fatty acid synthase: one gene, one polypeptide, seven enzymes, *The FASEB journal* **1994**, *8*, (15) 1248-1259.
- [5] C. Anfinsen, Principles that Govern the Folding of Protein Chains, *Science* **1973**, *181*, (4096) 223-230.
- [6] B. F. Lacroix, Dissertation, Synthese von Inhibitoren der humanen Peptidyl-Prolyl-cis/trans-Isomerase Pin1, **2007**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- [7] J. Fanghänel, Enzymatic Catalysis of the Peptidyl-Prolyl Bond Rotation: Are Transition State Formation and Enzyme Dynamics Directly Linked?, *Angewandte Chemie International Edition* **2003**, *42*, (5) 490-492.
- [8] S. Daum, F. Erdmann, G. Fischer, B. Féaux de Lacroix, A. Hessamian-Alinejad, S. Houben, W. Frank, M. Braun, Arylindanylketone: effiziente Inhibitoren der humanen Peptidyl-Prolyl-cis/trans-Isomerase Pin1, *Angewandte Chemie* **2006**, *118*, (44) 1-5.
- [9] S. Daum, F. Erdmann, G. Fischer, B. Feaux de Lacroix, A. Hessamian-Alinejad, S. Houben, W. Frank, M. Braun, Aryl Indanyl Ketones: Efficient Inhibitors of the Human Peptidyl Prolyl cis/trans Isomerase Pin1, *Angew Chem Int Ed* **2006**, *45*, (44) 7454-7458.
- [10] B. Eckert, F. Schmid, Prolin als molekularer Schalter, *Biospektrum* **2006**, *12*, 151-153.
- [11] G. Fischer, Peptidyl-Prolyl cis/trans Isomerases and Their Effectors, *Angewandte Chemie International Edition* **1994**, *33*, 1415-1436.
- [12] G. Fischer, Über Peptidyl-Prolyl-cis/trans-Isomerasen und ihre Effektoren, *Angewandte Chemie* **1994**, *106*, 1479-1501.
- [13] G. Fischer, Chemical aspects of peptide bond isomerisation, *Chemical Society Reviews* **2000**, *29*, (2) 119-127.
- [14] G. Fischer, H. Bang, C. Mech, Determination of enzymatic catalysis for the cis-trans-isomerization of peptide binding in proline-containing peptides, *Biomedica biochimica acta* **1984**, *43*, (10) 1101-1111.
- [15] Search for:EC:5.2.1.8 organism:9606, The UniProt Consortium, **2012**
- [16] M. W. Harding, A. Galat, D. E. Uehling, S. L. Schreiber, A Receptor for the Immunosuppressant FK506 is a cis-trans Peptidyl-Prolyl Isomerase, *Nature* **1989**, *341*, (6244) 758-760.
- [17] J. J. Siekierka, S. H. Hung, M. Poe, C. S. Lin, N. H. Sigal, A cytosolic binding protein for the immunosuppressant FK506 has peptidyl-prolyl isomerase activity but is distinct from cyclophilin., *Nature* **1989**, *341*, (6244) 755-757.
- [18] M. T. G. Ivery, Immunophilins: Switched on protein binding domains?, *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, (6) 452-484.
- [19] P. Flaherty, P. Jain, Peptidyl Prolyl Isomerase Inhibitors, *Annual Reports in Medicinal Chemistry* **2011**, *46*, 337-349.
- [20] T. L. Davis, J. R. Walker, V. Campagna-Slater, P. J. Finerty, R. Paramanathan, G. Bernstein, F. MacKenzie, W. Tempel, H. Ouyang, W. H. Lee, E. Z. Eisenmesser, S. Dhe-Paganon, Structural and biochemical characterization of the human cyclophilin family of peptidyl-prolyl isomerases, *PLoS biology* **2010**, *8*, (7) e1000439.
- [21] G. Fischer, B. Wittmann-Liebold, K. Lang, T. Kiefhaber, F. Schmid, Cyclophilin and peptidyl-prolyl cis-trans isomerase are probably identical proteins, *Nature* **1989**, *337*, 476-478.
- [22] H. Takeuchi, H. Ishii, T. Kuwano, N. Inagaki, H. Akari, T. Matano, Host cell species-specific effect of cyclosporine A on simian immunodeficiency virus replication, *Retrovirology* **2012**, *9*, (Research) 1-16.
- [23] S. Daum, M. Schumann, S. Mathea, T. Aumuller, M. A. Balsley, S. L. Constant, B. F. Lacroix, F. Kruska, M. Braun, C. Schiene-Fischer, Isoform-Specific Inhibition of Cyclophilins, *Biochemistry* **2009**, *48*, 6268-6277.

7 Literaturverzeichnis

- [24] S. V. Sambasivarao, O. Acevedo, Computational insight into small molecule inhibition of cyclophilins, *Journal of chemical information and modeling* **2011**, *51*, (2) 475-482.
- [25] M. B. Yaffe, Sequence-Specific and Phosphorylation-Dependent Proline Isomerization: A Potential Mitotic Regulatory Mechanism, *Science* **1997**, *278*, (5345) 1957-1960.
- [26] R. Ranganathan, K. Lu, T. Hunter, J. Noel, Structural And Functional Analysis Of The Mitotic Rotamase Pin1 Suggests Substrate Recognition Is Phosphorylation Dependent, *Cell* **1997**, *89*, 875-886.
- [27] E. S. Y. James D. Joseph, Katherine I. Swenson, Anthony R. Means, Winkler, The peptidyl-prolyl isomerase Pin1, *Prog Cell Cycle Res.* **2003**, *5*, 477-487.
- [28] K. P. Lu, X. Z. Zhou, The prolyl isomerase PIN1: a pivotal new twist in phosphorylation signalling and disease, *Nature reviews. Molecular cell biology* **2007**, *8*, (11) 904-916.
- [29] L. Bao, A. Kimzey, G. Sauter, J. M. Sowadski, K. P. Lu, D. Wang, Prevalent Overexpression of Prolyl Isomerase Pin1 in Human Cancers, *The American Journal of Pathology* **2004**, *164*, (5) 1727-1737.
- [30] N. Cheng, M. Li, H. Hao, B. Chang, Y. Zhang, Down-Regulating Pin1 Expression Inhibits Proliferation and Invasion of Human Colon Cancer SW620 Cells in Vitro, *Journal of Hepatology* **2012**, *56*, S134-S135.
- [31] K. Lu, Prolyl isomerase Pin1 as a molecular target for cancer diagnostics and therapeutics, *Cancer Cell* **2003**, *4*, (3) 175-180.
- [32] A. Ryo, Y. Liou, K. Lu, G. Wulf, Prolyl isomerase Pin1: a catalyst for oncogenesis and a potential therapeutic target in cancer, *Journal of Cell Science* **2003**, *116*, 773-783.
- [33] G. Wulf, A. Ryo, G. Wulf, S. Lee, T. Niu, V. Petkova, K. Lu, Pin1 is overexpressed in breast cancer and cooperates with Ras signaling in increasing the transcriptional activity of c-Jun towards cyclin D1, *The EMBO Journal* **2001**, *20*, (13) 3459-3472.
- [34] T. H. Lee, L. Pastorino, K. P. Lu, Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase Pin1 in ageing, cancer and Alzheimer disease, *Expert Reviews in Molecular Medicine* **2011**, *13*, e21.
- [35] K. Inoue, H. Takano, Y. Kumagai, Pin1 blockade in asthma by naphthoquinone?, *The Journal of allergy and clinical immunology* **2008**, *121*, (4) 1064; author reply 1065.
- [36] K. Takahashi, C. Uchida, R. W. Shin, K. Shimazaki, T. Uchida, Prolyl isomerase, Pin1: new findings of post-translational modifications and physiological substrates in cancer, asthma and Alzheimer's disease, *Cellular and molecular life sciences : CMLS* **2008**, *65*, (3) 359-375.
- [37] P. Lu, G. Wulf, X. Zhou, P. Davies, K. Lu, The prolyl isomerase Pin1 restores the function of Alzheimer-associated phosphorylated tau protein, *Nature* **1999**, *399*, (24) 784-788.
- [38] Y. Lim, H. T. Tran, S. Park, S. Yim, S. B. Hwang, Y.-. Lim, H. T. Tran, S.-. Park, S.-. Yim, S. B. Hwang, Peptidyl-Prolyl Isomerase Pin1 Is a Cellular Factor Required for Hepatitis C Virus Propagation, *Journal of Virology* **2011**, *85*, (17) 8777-8788.
- [39] K. Lu, S. Hanes, T. Hunter, A human peptidyl-prolyl isomerase essential for regulation of mitosis, *Nature* **1996**, *380*, 544-547.
- [40] L. Hennig, C. Christner, M. Kipping, B. Schelbert, K. Rücknagel, S. Grabley, G. Küllertz, G. Fischer, Selective Inactivation of Parvulin-Like Peptidyl-Prolyl cis/trans Isomerases by Juglone, *Biochemistry* **1998**, *37*, 5953-5960.
- [41] T. Uchida, M. Takamiya, M. Takahashi, H. Miyashita, H. Ikeda, T. Terada, Y. Matsuo, M. Shirouzu, S. Yokoyama, F. Fujimori, T. Hunter, Pin1 and Par14 Peptidyl Prolyl Isomerase Inhibitors Block Cell Proliferation, *Chemistry & Biology* **2003**, *10*, (1) 15-24.
- [42] Y. Tatara, Y. C. Lin, Y. Bamba, T. Mori, T. Uchida, Dipentamethylene thiuram monosulfide is a novel inhibitor of Pin1, *Biochemical and biophysical research communications* **2009**, *384*, (3) 394-398.
- [43] E. Bayer, M. Thutewohl, C. Christner, T. Tradler, F. Osterkamp, H. Waldmann, P. Bayer, Identification of hPin1 inhibitors that induce apoptosis in a mammalian Ras transformed cell line, *Chemical communications* **2005**, (4) 516-518.
- [44] C. Guo, X. Hou, L. Dong, E. Dagostino, S. Greasley, R. Ferre, J. Marakovits, M. C. Johnson, D. Matthews, B. Mroczkowski, H. Parge, T. Vanarsdale, I. Popoff, J. Piraino, S. Margosiak, J. Thomson, G. Los, B. W. Murray, Structure-based design of novel

7 Literaturverzeichnis

- human Pin1 inhibitors (I), *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2009**, *19*, (19) 5613-5616.
- [45] D. Wildemann, F. Erdmann, B. Alvarez, G. Stoller, X. Zhou, J. Fanghänel, M. Schutkowski, K. Lu, G. Fischer, Nanomolar Inhibitors of the Peptidyl Prolyl Cis/Trans Isomerase Pin1 from Combinatorial Peptide Libraries, *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *49*, 2147-2150.
- [46] T. Liu, Y. Liu, H. Y. Kao, D. H. Pei, Membrane Permeable Cyclic Peptidyl Inhibitors against Human Peptidylprolyl Isomerase Pin1, *Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *53*, (6) 2494-2501.
- [47] S. Ni, Y. Yuan, J. Huang, X. Mao, M. Lv, J. Zhu, X. Shen, J. Pei, L. Lai, H. Jiang, J. Li, Discovering potent small molecule inhibitors of cyclophilin A using de novo drug design approach, *J Med Chem* **2009**, *52*, (17) 5295-5298.
- [48] S. Mundt, Dissertation, Neue Synthesekonzepte für Fredericamycin A und verwandte spirocyclische Wirkstoffe **1998**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- [49] M. Braun, A. Hessamian-Alinejad, B. Lacroix, B. H. Alvarez, G. Fischer, Novel Spiroannulated 3-Benzofuranones. Synthesis and Inhibition of the Human Peptidyl Prolyl cis/trans Isomerase Pin1, *Molecules* **2008**, *13*, 995-1003.
- [50] A. Hessamian-Alinejad, Dissertation, Synthese von spiro-Benzofuranonen als Inhibitoren für die Peptidyl-Prolylcis/ trans-Isomerasen der hPin1 **2002**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- [51] R. C. Pandey, M. W. Toussaint, R. M. Stroshane, C. C. Kalita, A. A. Aszalos, A. L. Garretson, T. T. Wei, K. M. Byrne, R. F. Geoghegan, Jr., R. J. White, Fredericamycin A, a new antitumor antibiotic. I. Production, isolation and physicochemical properties, *The Journal of Antibiotics* **1981**, *34*, (11) 1389-1401.
- [52] D. J. Warnick-Pickle, K. M. Byrne, R. C. Pandey, R. J. White, Fredericamycin A, a new antitumor antibiotic. II. Biological properties, *The Journal of Antibiotics* **1981**, *34*, (11) 1402-1407.
- [53] M. D. Latham, C. K. King, P. Gorycki, T. L. Macdonald, W. E. Ross, Inhibition of topoisomerases by fredericamycin A, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1989**, *24*, (3) 167-171.
- [54] T. R. Kelly, N. Ohashi, R. J. Armstrong-Chong, S. H. Bell, Synthesis of (±)-Fredericamycin A, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7100-7101.
- [55] T. R. Kelly, S. H. Bell, N. Ohashi, R. J. Armstrong-Chong, Synthesis of (±)-Fredericamycin A, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6471-6480.
- [56] D. L. Clive, Y. Tao, A. Khodabocus, Y. Wu, A. G. Angoh, S. M. Bennett, C. N. Boddy, L. Bordeleau, D. Kellner, G. Kleiner, D. S. Middleton, C. J. Nichols, S. R. Richardson, P. G. Vernon, Total Synthesis Of (±)-Fredericamycin A. Use Of Radical Spirocyclization, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1992**, 1489-1490.
- [57] A. V. R. Rao, A. K. Singh, B. V. Rao, K. M. Reddy, Synthesis of (±) Fredericamycin A, *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, (16) 2665-2668.
- [58] L. Saint-Jalmes, C. Lila, J. Z. Xu, L. Moreau, B. Pfeiffer, G. Eck, L. Pelsez, C. Rolando, M. Julia, Total Synthesis of (±)Fredericamycin-A, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, (4) 447-449.
- [59] J. A. Wendt, P. J. Gauvreau, R. D. Bach, Synthesis of (±)-Fredericamycin A, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9921-9926.
- [60] A. V. R. Rao, A. K. Singh, B. V. Rao, K. M. Reddy, Synthesis of (±)-Fredericamycin-A, *Heterocycles* **1994**, *37*, (3) 1893-1912.
- [61] D. Clive, Y. Tao, A. Khodabocus, Y. Wu, Total Synthesis of Crystalline (±)-Fredericamycin A. Use of Radical Spirocyclization, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11275-11286.
- [62] D. L. Boger, O. Hüter, K. Mbiya, M. Zhang, Total Synthesis of Natural and ent-Fredericamycin A, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11839-11849.
- [63] Y. Kita, K. Higuchi, Y. Yoshida, K. Iio, S. Kitagaki, S. Akai, H. Fujioka, Asymmetrische Totalsynthese von Fredericamycin A, *Angewandte Chemie* **1999**, *111*, (5) 731-734.
- [64] Y. Kita, K. Higuchi, Y. Yoshida, K. Iio, S. Kitagaki, S. Akai, H. Fujioka, Asymmetric total synthesis of fredericamycin A, *Angew. Chem.-Int. Edit.* **1999**, *38*, (5) 683-686.

7 Literaturverzeichnis

- [65] Y. Kita, K. Iio, K. Kawaguchi, N. Fukuda, Y. Takeda, H. Ueno, R. Okunaka, K. Higuchi, T. Tsujino, H. Fujioka, S. Akai, Total Synthesis of the Antitumor Antibiotic (\pm)-Fredericamycin A by a Linear Approach, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, (21) 3897-3905.
- [66] G. Kergoët, Dissertation, Untersuchungen zur Synthese von Fredericamycin A. : ein einfacher Zugang zum tricyclischen Isochinolinteil, **1997**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- [67] M. Braun, G. Kergoët, F. Kruska, W. Frank, Synthesis of a Cyclopent[*g*]isoquinoline Building Block for Fredericamycin A, *Synthesis* **2010**, *2010*, (12) 2023-2026.
- [68] J. Pietruszka, R. C. Simon, F. Kruska, M. Braun, Dynamic Enzymatic Kinetic Resolution of Methyl 2,3-Dihydro-1H-indene-1-carboxylate, *European Journal of Organic Chemistry* **2009**, *2009*, 6217-6224.
- [69] Protiva, et al., *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* **1951**, *16/17*, 331,341.
- [70] E. Lee-Ruff, Y.-S. Chung, Synthesis of Novel Furan and Thiophene PAH'S Related to Acephenanthrylene, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1986**, *23*, 1551-1554.
- [71] J. Singh, N. Satyamurthi, I. Aidhen, The Growing Synthetic Utility of Weinreb's Amide, *Journal für praktische Chemie* **2000**, *342*, (4) 340-347.
- [72] M. Mentzel, H. Hoffmann, N-methoxy-N-methylamides (Weinreb amides) in modern organic synthesis, *Journal für Praktische Chemie/* **1997**, *339*, 517-524.
- [73] M. Braun, D. Waldmüller, Simple Three-Step Synthesis of (R)-and (S)-4-Amino-3-hydroxybutanoic Acid (GABOB) by Stereoselective Aldol Addition, *Synthesis* **1989**, *11*, 856-858.
- [74] D. K. Mohapatra, A. Datta, Stereoselective Synthesis of a Key Precursor of Halicholactone and Neohalicholactone†, *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, (3) 642-646.
- [75] K. S. Woodin, T. F. Jamison, Total Synthesis of Pumiliotoxins 209F and 251D via Late-Stage, Nickel-Catalyzed Epoxide-Alkyne Reductive Cyclization, *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*, (19) 7451-7454.
- [76] S. T. Lachenicht, Dissertation, Neue Kaliumkanalöffner mit benzanellierten heterozyklischen Grundstrukturen **2008**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- [77] K. V. V. Krishna Mohan, N. Narender, S. J. Kulkarni, Simple and regioselective oxyiodination of aromatic compounds with ammonium iodide and Oxone®, *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, (43) 8015-8018.
- [78] L. Liu, Y. Zhang, Y. Wang, Phosphine-free palladium acetate catalyzed Suzuki reaction in water, *J Org Chem* **2005**, *70*, (15) 6122-6125.
- [79] W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, Palladacycles as Structurally Defined Catalysts for the Heck Olefination of Chloro- and Bromoarenes, *Angewandte Chemie International Edition* **1995**, *34*, (17) 1844-1848.
- [80] W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, Palladacyclen als strukturell definierte Katalysatoren für die Heck-Olefinierung von Chlor- und Bromarenen, *Angewandte Chemie* **1995**, *107*, (17) 1989-1992.
- [81] N. Miyaura, A. Suzuki, Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds, *Chemical Reviews* **1995**, *95*, (7) 2457-2483.
- [82] J. Mao, J. Guo, F. Fang, S.-J. Ji, Highly efficient copper(0)-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions in reusable PEG-400, *Tetrahedron* **2008**, *64*, (18) 3905-3911.
- [83] J. F. W. McOmie, M. L. Watts, D. E. West, Demethylation of aryl methyl ethers by boron tribromide, *Tetrahedron* **1968**, *24*, (5) 2289-2292.
- [84] M. Cushman, H. Zhu, R. L. Geahlen, A. J. Kraker, Synthesis and Biochemical Evaluation of a Series of Aminoflavones as Potential Inhibitors of Protein-Tyrosine Kinases p56lck, EGFr, and p60v-src, *Journal of Medicinal Chemistry* **1994**, *37*, (20) 3353-3362.
- [85] *Organikum*, 21. ed., WILEY-VCH, Weinheim, **2001**.
- [86] H. Yamamoto, Y. Zhang, K. Shibatomi, Lewis Acid Catalyzed Highly Selective Halogenation of Aromatic Compounds, *Synlett* **2005**, (18) 2837-2842.

7 Literaturverzeichnis

- [87] K. Ding, D. Wang, L. Kuang, Z. Li, I-Proline-Promoted Rosenmund-von Braun Reaction, *Synlett* **2008**, 1, 69-72.
- [88] S. Kishimoto, Y. Araki, S. N. Aono, 1-Indancarboxylic Acids. 1. Electrophilic Substitution-Reactions Of 1-Indancarboxylic Acid And Synthesis Of 6-Substituted 1-Indancarboxylic Acids As Potential Anti-Inflannatory Agents, *Chemical Pharmaceutical Bulletin* **1977**, 25, (12) 3198-3209.
- [89] M. Hossain, M. Dudley, M. Morshed, A Convenient Method of Synthesizing 3-Ethoxycarbonylbenzofurans from Salicylaldehydes and Ethyl Diazoacetate, *Synthesis* **2006**, 10, 1711-1714.
- [90] E. A. Boyle, F. R. Mangan, R. E. Markwell, S. A. Smith, M. J. Thomson, R. W. Ward, P. A. Wyman, 7-Aroyl-2,3-dihydrobenzo[b]furan-3-carboxylic acids and 7-benzoyl-2,3-dihydrobenzo[b]thiophene-3-carboxylic acids as analgesic agents, *Journal of Medicinal Chemistry* **1986**, 29, (6) 894-898.
- [91] R. C. Simon, Dissertation: Hydrolasen-katalysierte (dynamisch)-kinetische Racematspaltungen, **2010**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- [92] F. A. Davis, B. Chao, Alkaloid synthesis using chiral delta-amino beta-ketoesters: A stereoselective synthesis of (-)-lasubine II, *Organic Letters* **2000**, 2, (17) 2623-2625.
- [93] T. I. Richardson, B. H. Norman, C. W. Lugar, S. A. Jones, Y. Wang, J. D. Durbin, V. Krishnan, J. A. Dodge, Benzopyrans as selective estrogen receptor β agonists (SERBAs). Part 2: Structure-activity relationship studies on the benzopyran scaffold, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2007**, 17, 3570-3574.
- [94] J. Williams, R. Jobson, N. Yasuda, G. Marchesini, A New General Method For Preparation of N-Methoxy-N-Methylamides. Application in Direct Conversion of an Ester to a Ketone, *Tetrahedron Letters* **1995**, 36, (31) 5461-5464.
- [95] B. E. Huff, T. M. Koenig, D. Mitchell, M. A. Staszak, Synthesis of unsymmetrical biaryls using a modified Suzuki cross-coupling: 4-biphenylcarboxaldehyde, *Organic Syntheses, Vol 75* **1998**, 75, 53-60.
- [96] R. Martin, Uses of the Fries Rearrangement for the Preparation of Hydroxyarylketones. A Review, *Organic Preparations and Procedures International* **1992**, 24, (4) 369-435.
- [97] H. Sacha, D. Waldmüller, M. Braun, (R)-1,2,2-Triphenyl-2-(trimethylsilyloxy)ethyl Propionate: anti-Selective and Diastereofacially Selective Aldol Addition; Diastereoselective Silylation and Alkylation, *Chemische Berichte* **1994**, 127, 1959-1968.
- [98] M. Braun, T. Meier, Palladium-Catalyzed Stereoselective Allylic Alkylation of Lithium Enolates, *Synlett* **2005**, 2005, (EFirst) 2968-2972.
- [99] M. Braun, T. Meier, Tsuji-Trost-Allylierung mit Ketonenolaten, *Angewandte Chemie* **2006**, 118, (42) 7106-7109.
- [100] M. Braun, T. Meier, Tsuji-Trost Allylic Alkylation with Ketone Enolates, *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, 45, (42) 6952-6955.
- [101] P. Meletis, Dissertation, Palladiumkatalysierte Allylierung mit Lactonenolaten und Carbonsäuredianionen, **2010**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- [102] D. Clive, J. Sedgeworth, Synthesis of Heterocyclic Compounds Related to Fredericamycin A – the Cyclopent[g]isoquinoline System, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1987**, 24, 509-511.
- [103] V. Snieckus, Directed Ortho Metalation - Tertiary Amide and O-Carbamate Directors in Synthetic Strategies for Polysubstituted Aromatics, *Chemical Reviews* **1990**, 90, (6) 879-933.
- [104] L. Lombardo, L. Mander, A One-Step Synthesis of Cyclic α -Diazoketones, *Synthesis* **1980**, 5, 368-369.
- [105] O. C. Dermer, M. T. Edmison, Orientation in Aromatic Substitution by the Benzenesulfonimido Radical, *Journal of the American Chemical Society* **1955**, 77, (1) 70-73.
- [106] J. E. Leffler, Y. Tsuno, Some Decomposition Reactions of Acid Azides, *Journal of Organic Chemistry* **1963**, 28, (4) 902-906.
- [107] W. Kirmse, 100 years of the Wolff rearrangement, *European Journal of Organic Chemistry* **2002**, 2193-2256.

7 Literaturverzeichnis

- [108] J. Pietruszka, A. Witt, Synthesis of the Bestmann-Ohira Reagent, *Synthesis* **2006**, 2006, (24) 4266-4268.
- [109] F. I. Carroll, B. E. Blough, P. Abraham, A. C. Mills, J. A. Holleman, S. A. Wolckenhauer, A. M. Decker, A. Landavazo, K. T. McElroy, H. A. Navarro, M. B. Gatch, M. J. Forster, Synthesis and biological evaluation of bupropion analogues as potential pharmacotherapies for cocaine addiction, *J Med Chem* **2009**, 52, 6768-6781.
- [110] R. Danheiser, R. Miller, R. Brisbois, S. Park, An Improved Method for the Synthesis of α -Diazo Ketones, *The Journal of Organic Chemistry* **1990**, 55, 1959-1964.
- [111] F. Nongrum, B. Myrboh, A Novel Method for the Synthesis of Methyl Indane-1-Carboxylates by Ring Contraction of Tetralones Using Lead(IV) Acetate, *Synthesis* **1987**, 9, 845-846.
- [112] B. Janowski, S. Wöllner, M. Schutkowski, G. Fischer, A Protease-Free Assay for Peptidyl Prolyl cis/trans Isomerases Using Standard Peptide Substrates, *Analytical Biochemistry* **1997**, 252, 299-307.
- [113] T. Schareina, A. Zapf, M. Beller, Potassium hexacyanoferrate(II)-a new cyanating agent for the palladium-catalyzed cyanation of aryl halides, *Chem Commun* **2004**, 1388-1389.
- [114] F. Caussanel, K. Y. Wang, S. A. Ramachandran, P. Deslongchamps, Synthetic approach toward the total synthesis of kempene diterpenes via transannular Diels-Alder strategy, *Journal of Organic Chemistry* **2006**, 71, (19) 7370-7377.
- [115] D. Boger, M. Zhang, A Concise Synthesis of the Fredericamycin A DEF Ring System: [4+2] Cycloaddition Reactions Of 1-Aza-1,3-Butadienes, *The Journal of Organic Chemistry* **1992**, 57, 3974-3977.
- [116] W. V. Doering, C. H. Depuy, Diazocyclopentadiene, *Journal of the American Chemical Society* **1953**, 75, (23) 5955-5957.
- [117] T. Curtius, Die Umsetzung der Sulfonylazide, *J. Prakt. Chem.* **1930**, 125, 303-341.

7 Literaturverzeichnis

8 Anhang

8.1 Kristallographische Daten

8.1.1 Kristallographische Daten der Verbindung 64

Empirical formula	C ₁₆ H ₁₃ BrO ₃	
Formula weight	333.17	
Temperature	291(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Unit cell dimensions	a = 13.4886(6) Å	α = 90°.
	b = 11.7217(7) Å	β = 90°.
	c = 8.9614(5) Å	γ = 90°.
Volume	1416.88(13) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.562 Mg/m ³	
Absorption coefficient	2.905 mm ⁻¹	
F(000)	672	
Theta range for data collection	2.30 to 25.00°.	
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 16, -13 ≤ k ≤ 13, -9 ≤ l ≤ 10	
Reflections collected	10379	
Independent reflections	2237 [R(int) = 0.0415]	
Completeness to theta = 25.00°	98.5 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2237 / 1 / 182	
Goodness-of-fit on F ²	1.195	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0399, wR2 = 0.0939	
R indices (all data)	R1 = 0.0448, wR2 = 0.0968	
Absolute structure parameter	0.012(15)	
Largest diff. peak and hole	0.347 and -0.436 e.Å ⁻³	

8 Anhang

Br(1)-C(12)	1.905(4)	C(16)-H(161)	0.9600	C(3)-C(8)-C(7)	118.1(6)
O(1)-C(3)	1.366(7)	C(16)-H(162)	0.9600	C(3)-C(8)-H(81)	120.9
O(1)-C(2)	1.425(6)	C(16)-H(163)	0.9600	C(7)-C(8)-H(81)	120.9
O(2)-C(9)	1.210(4)	C(3)-O(1)-C(2)	107.6(3)	O(2)-C(9)-C(10)	117.7(3)
O(3)-C(15)	1.350(5)	C(15)-O(3)-C(16)	118.3(3)	O(2)-C(9)-C(1)	120.7(3)
O(3)-C(16)	1.432(5)	C(9)-C(1)-C(4)	109.7(3)	C(10)-C(9)-C(1)	121.4(3)
C(1)-C(9)	1.520(5)	C(9)-C(1)-C(2)	112.1(3)	C(11)-C(10)-C(15)	118.3(3)
C(1)-C(4)	1.528(5)	C(4)-C(1)-C(2)	100.5(3)	C(11)-C(10)-C(9)	116.8(3)
C(1)-C(2)	1.542(5)	C(9)-C(1)-H(11)	111.3	C(15)-C(10)-C(9)	124.9(3)
C(1)-H(11)	0.9800	C(4)-C(1)-H(11)	111.3	C(12)-C(11)-C(10)	120.3(4)
C(2)-H(21)	0.9700	C(2)-C(1)-H(11)	111.3	C(12)-C(11)-H(111)	119.9
C(2)-H(22)	0.9700	O(1)-C(2)-C(1)	108.3(3)	C(10)-C(11)-H(111)	119.9
C(3)-C(8)	1.374(8)	O(1)-C(2)-H(21)	110.0	C(13)-C(12)-C(11)	120.8(4)
C(3)-C(4)	1.391(6)	C(1)-C(2)-H(21)	110.0	C(13)-C(12)-Br(1)	119.8(3)
C(4)-C(5)	1.362(6)	O(1)-C(2)-H(22)	110.0	C(11)-C(12)-Br(1)	119.5(3)
C(5)-C(6)	1.400(7)	C(1)-C(2)-H(22)	110.0	C(14)-C(13)-C(12)	120.5(4)
C(5)-H(51)	0.9300	H(21)-C(2)-H(22)	108.4	C(14)-C(13)-H(131)	119.8
C(6)-C(7)	1.345(9)	C(8)-C(3)-O(1)	125.3(5)	C(12)-C(13)-H(131)	119.8
C(6)-H(61)	0.9300	C(8)-C(3)-C(4)	121.1(6)	C(13)-C(14)-C(15)	120.9(4)
C(7)-C(8)	1.385(9)	O(1)-C(3)-C(4)	113.5(4)	C(13)-C(14)-H(141)	119.5
C(7)-H(71)	0.9300	C(5)-C(4)-C(3)	119.8(4)	C(15)-C(14)-H(141)	119.5
C(8)-H(81)	0.9300	C(5)-C(4)-C(1)	132.6(4)	O(3)-C(15)-C(14)	123.6(3)
C(9)-C(10)	1.512(5)	C(3)-C(4)-C(1)	107.5(4)	O(3)-C(15)-C(10)	117.2(3)
C(10)-C(11)	1.385(5)	C(4)-C(5)-C(6)	119.0(5)	C(14)-C(15)-C(10)	119.2(4)
C(10)-C(15)	1.426(5)	C(4)-C(5)-H(51)	120.5	O(3)-C(16)-H(161)	109.5
C(11)-C(12)	1.385(6)	C(6)-C(5)-H(51)	120.5	O(3)-C(16)-H(162)	109.5
C(11)-H(111)	0.9300	C(7)-C(6)-C(5)	120.7(6)	H(161)-C(16)-H(162)	109.5
C(12)-C(13)	1.359(6)	C(7)-C(6)-H(61)	119.7	O(3)-C(16)-H(163)	109.5
C(13)-C(14)	1.361(6)	C(5)-C(6)-H(61)	119.7	H(161)-C(16)-H(163)	109.5
C(13)-H(131)	0.9300	C(6)-C(7)-C(8)	121.3(5)	H(162)-C(16)-H(163)	109.5
C(14)-C(15)	1.382(5)	C(6)-C(7)-H(71)	119.4		
C(14)-H(141)	0.9300	C(8)-C(7)-H(71)	119.4		

Tabelle 5: Bindungslängen [Å] und Winkel [°] für Verbindung **64**

8 Anhang

C(3)-O(1)-C(2)-C(1)	15.3(5)	C(4)-C(1)-C(9)-C(10)	-71.0(4)
C(9)-C(1)-C(2)-O(1)	100.6(4)	C(2)-C(1)-C(9)-C(10)	178.2(3)
C(4)-C(1)-C(2)-O(1)	-15.9(4)	O(2)-C(9)-C(10)-C(11)	-20.4(5)
C(2)-O(1)-C(3)-C(8)	170.6(4)	C(1)-C(9)-C(10)-C(11)	155.4(3)
C(2)-O(1)-C(3)-C(4)	-8.0(5)	O(2)-C(9)-C(10)-C(15)	159.0(4)
C(8)-C(3)-C(4)-C(5)	1.1(6)	C(1)-C(9)-C(10)-C(15)	-25.3(5)
O(1)-C(3)-C(4)-C(5)	179.8(4)	C(15)-C(10)-C(11)-C(12)	-0.6(5)
C(8)-C(3)-C(4)-C(1)	178.7(4)	C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	178.7(3)
O(1)-C(3)-C(4)-C(1)	-2.7(5)	C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0.6(6)
C(9)-C(1)-C(4)-C(5)	70.0(5)	C(10)-C(11)-C(12)-Br(1)	-178.5(3)
C(2)-C(1)-C(4)-C(5)	-171.8(4)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-0.5(7)
C(9)-C(1)-C(4)-C(3)	-107.1(3)	Br(1)-C(12)-C(13)-C(14)	178.6(4)
C(2)-C(1)-C(4)-C(3)	11.1(4)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	0.4(7)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-1.4(6)	C(16)-O(3)-C(15)-C(14)	1.2(6)
C(1)-C(4)-C(5)-C(6)	-178.2(4)	C(16)-O(3)-C(15)-C(10)	-176.9(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	1.1(7)	C(13)-C(14)-C(15)-O(3)	-178.6(4)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-0.6(8)	C(13)-C(14)-C(15)-C(10)	-0.5(6)
O(1)-C(3)-C(8)-C(7)	-179.0(5)	C(11)-C(10)-C(15)-O(3)	178.8(3)
C(4)-C(3)-C(8)-C(7)	-0.5(7)	C(9)-C(10)-C(15)-O(3)	-0.5(5)
C(6)-C(7)-C(8)-C(3)	0.3(8)	C(11)-C(10)-C(15)-C(14)	0.6(5)
C(4)-C(1)-C(9)-O(2)	104.5(4)	C(9)-C(10)-C(15)-C(14)	-178.7(4)
C(2)-C(1)-C(9)-O(2)	-6.3(5)		

Tabelle 6: Torsionwinkel [°] für Verbindung **64**

8.1.2 Kristallographische Daten der Verbindung (*R*)-76

Empirical formula	C ₁₁ H ₁₂ O ₂
Formula weight	176.21
Temperature	296(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	orthorhombic
Space group	P 2 ₁ 2 ₁ 2

8 Anhang

Unit cell dimensions	a = 11.8728(11) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 28.5392(19) Å	$\beta = 90^\circ$.
	c = 5.6550(4) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	1916.1(3) Å ³	
Z	8	
Density (calculated)	1.222 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.670 mm ⁻¹	
F(000)	752	
Crystal size	0.47 x 0.24 x 0.08 mm ³	
Theta range for data collection	3.10 to 66.12°.	
Index ranges	-13<=h<=13, -33<=k<=31, -4<=l<=6	
Reflections collected	5533	
Independent reflections	2898 [R(int) = 0.0272]	
Completeness to theta = 66.12°	91.7 %	
Max. and min. transmission	0.9459 and 0.7418	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2898 / 0 / 242	
Goodness-of-fit on F ²	1.036	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0669, wR2 = 0.2223	
R indices (all data)	R1 = 0.0707, wR2 = 0.2267	
Absolute structure parameter	0.1(7)	
Largest diff. peak and hole	0.193 and -0.243 e.Å ⁻³	

O(1)-C(11)	1.271(6)	C(5)-H(5)	0.9300	O(4)-C(22)	1.224(5)
O(1)-H(1)	1.11(7)	C(6)-C(7)	1.384(6)	C(12)-C(21)	1.525(6)
O(2)-C(11)	1.214(6)	C(6)-H(6)	0.9300	C(12)-C(13)	1.527(5)
C(1)-C(2)	1.528(6)	C(7)-C(8)	1.497(7)	C(12)-C(22)	1.533(5)
C(1)-C(11)	1.530(5)	C(8)-C(9)	1.539(7)	C(12)-C(20)	1.539(6)
C(1)-C(10)	1.534(6)	C(8)-H(8A)	0.9700	C(13)-C(18)	1.381(6)
C(1)-C(9)	1.544(6)	C(8)-H(8B)	0.9700	C(13)-C(14)	1.391(6)
C(2)-C(7)	1.374(6)	C(9)-H(9A)	0.9700	C(14)-C(15)	1.388(7)
C(2)-C(3)	1.393(6)	C(9)-H(9B)	0.9700	C(14)-H(141)	0.9300
C(3)-C(4)	1.396(7)	C(10)-H(10A)	0.9600	C(15)-C(16)	1.380(9)
C(3)-H(3A)	0.9300	C(10)-H(10B)	0.9600	C(15)-H(151)	0.9300
C(4)-C(5)	1.369(9)	C(10)-H(10C)	0.9600	C(16)-C(17)	1.388(8)
C(4)-H(4)	0.9300	O(3)-C(22)	1.272(5)	C(16)-H(161)	0.9300
C(5)-C(6)	1.380(8)	O(3)-H(2)	1.11(7)	C(17)-C(18)	1.381(7)

8 Anhang

C(17)-H(171)	0.9300	C(6)-C(7)-C(8)	129.4(5)	C(13)-C(14)-H(141)	120.7
C(18)-C(19)	1.506(6)	C(7)-C(8)-C(9)	103.4(4)	C(16)-C(15)-C(14)	120.0(5)
C(19)-C(20)	1.531(6)	C(7)-C(8)-H(8A)	111.1	C(16)-C(15)-H(151)	120.0
C(19)-H(191)	0.9700	C(9)-C(8)-H(8A)	111.1	C(14)-C(15)-H(151)	120.0
C(19)-H(192)	0.9700	C(7)-C(8)-H(8B)	111.1	C(15)-C(16)-C(17)	121.5(5)
C(20)-H(201)	0.9700	C(9)-C(8)-H(8B)	111.1	C(15)-C(16)-H(161)	119.3
C(20)-H(202)	0.9700	H(8A)-C(8)-H(8B)	109.0	C(17)-C(16)-H(161)	119.3
C(21)-H(211)	0.9600	C(8)-C(9)-C(1)	106.6(4)	C(18)-C(17)-C(16)	118.3(6)
C(21)-H(212)	0.9600	C(8)-C(9)-H(9A)	110.4	C(18)-C(17)-H(171)	120.8
C(21)-H(213)	0.9600	C(1)-C(9)-H(9A)	110.4	C(16)-C(17)-H(171)	120.8
C(11)-O(1)-H(1)	108(4)	C(8)-C(9)-H(9B)	110.4	C(17)-C(18)-C(13)	120.7(5)
C(2)-C(1)-C(11)	107.3(3)	C(1)-C(9)-H(9B)	110.4	C(17)-C(18)-C(19)	128.7(5)
C(2)-C(1)-C(10)	114.0(4)	H(9A)-C(9)-H(9B)	108.6	C(13)-C(18)-C(19)	110.7(4)
C(11)-C(1)-C(10)	109.0(4)	C(1)-C(10)-H(10A)	109.5	C(18)-C(19)-C(20)	103.2(4)
C(2)-C(1)-C(9)	101.6(3)	C(1)-C(10)-H(10B)	109.5	C(18)-C(19)-H(191)	111.1
C(11)-C(1)-C(9)	111.0(4)	H(10A)-C(10)-H(10B)	109.5	C(20)-C(19)-H(191)	111.1
C(10)-C(1)-C(9)	113.6(4)	C(1)-C(10)-H(10C)	109.5	C(18)-C(19)-H(192)	111.1
C(7)-C(2)-C(3)	122.0(4)	H(10A)-C(10)-H(10C)	109.5	C(20)-C(19)-H(192)	111.1
C(7)-C(2)-C(1)	111.4(4)	H(10B)-C(10)-H(10C)	109.5	H(191)-C(19)-H(192)	109.1
C(3)-C(2)-C(1)	126.6(4)	O(2)-C(11)-O(1)	121.7(4)	C(19)-C(20)-C(12)	107.2(3)
C(2)-C(3)-C(4)	116.7(5)	O(2)-C(11)-C(1)	121.7(4)	C(19)-C(20)-H(201)	110.3
C(2)-C(3)-H(3A)	121.6	O(1)-C(11)-C(1)	116.5(4)	C(12)-C(20)-H(201)	110.3
C(4)-C(3)-H(3A)	121.6	C(22)-O(3)-H(2)	113(4)	C(19)-C(20)-H(202)	110.3
C(5)-C(4)-C(3)	122.0(5)	C(21)-C(12)-C(13)	114.0(4)	C(12)-C(20)-H(202)	110.3
C(5)-C(4)-H(4)	119.0	C(21)-C(12)-C(22)	111.0(4)	H(201)-C(20)-H(202)	108.5
C(3)-C(4)-H(4)	119.0	C(13)-C(12)-C(22)	106.0(3)	C(12)-C(21)-H(211)	109.5
C(4)-C(5)-C(6)	119.8(5)	C(21)-C(12)-C(20)	113.9(3)	C(12)-C(21)-H(212)	109.5
C(4)-C(5)-H(5)	120.1	C(13)-C(12)-C(20)	101.4(3)	H(211)-C(21)-H(212)	109.5
C(6)-C(5)-H(5)	120.1	C(22)-C(12)-C(20)	110.0(3)	C(12)-C(21)-H(213)	109.5
C(5)-C(6)-C(7)	119.9(5)	C(18)-C(13)-C(14)	120.9(4)	H(211)-C(21)-H(213)	109.5
C(5)-C(6)-H(6)	120.0	C(18)-C(13)-C(12)	111.5(4)	H(212)-C(21)-H(213)	109.5
C(7)-C(6)-H(6)	120.0	C(14)-C(13)-C(12)	127.7(4)	O(4)-C(22)-O(3)	122.7(4)
C(2)-C(7)-C(6)	119.5(5)	C(15)-C(14)-C(13)	118.6(5)	O(4)-C(22)-C(12)	121.3(4)
C(2)-C(7)-C(8)	111.1(4)	C(15)-C(14)-H(141)	120.7	O(3)-C(22)-C(12)	115.9(4)

Tabelle 7: Bindungslängen [Å] und Winkel [°] für Verbindung (**R**)-76

8 Anhang

C(11)-C(1)-C(2)-C(7)	101.3(4)	C(21)-C(12)-C(13)-C(18)	-139.3(4)
C(10)-C(1)-C(2)-C(7)	-138.0(4)	C(22)-C(12)-C(13)-C(18)	98.4(4)
C(9)-C(1)-C(2)-C(7)	-15.3(4)	C(20)-C(12)-C(13)-C(18)	-16.5(4)
C(11)-C(1)-C(2)-C(3)	-77.3(5)	C(21)-C(12)-C(13)-C(14)	42.7(5)
C(10)-C(1)-C(2)-C(3)	43.5(6)	C(22)-C(12)-C(13)-C(14)	-79.7(5)
C(9)-C(1)-C(2)-C(3)	166.1(4)	C(20)-C(12)-C(13)-C(14)	165.5(4)
C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	-1.0(6)	C(18)-C(13)-C(14)-C(15)	0.0(6)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	177.5(4)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	177.9(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.1(7)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-0.6(7)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.2(8)	C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	0.2(9)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	0.2(8)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	0.8(8)
C(3)-C(2)-C(7)-C(6)	1.4(6)	C(16)-C(17)-C(18)-C(13)	-1.4(7)
C(1)-C(2)-C(7)-C(6)	-177.3(4)	C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	179.1(5)
C(3)-C(2)-C(7)-C(8)	179.6(4)	C(14)-C(13)-C(18)-C(17)	1.0(6)
C(1)-C(2)-C(7)-C(8)	0.9(5)	C(12)-C(13)-C(18)-C(17)	-177.2(4)
C(5)-C(6)-C(7)-C(2)	-0.9(7)	C(14)-C(13)-C(18)-C(19)	-179.4(4)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-178.8(5)	C(12)-C(13)-C(18)-C(19)	2.4(5)
C(2)-C(7)-C(8)-C(9)	14.1(5)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	-167.5(5)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-168.0(4)	C(13)-C(18)-C(19)-C(20)	13.0(5)
C(7)-C(8)-C(9)-C(1)	-23.3(5)	C(18)-C(19)-C(20)-C(12)	-23.2(5)
C(2)-C(1)-C(9)-C(8)	23.3(4)	C(21)-C(12)-C(20)-C(19)	146.9(4)
C(11)-C(1)-C(9)-C(8)	-90.6(4)	C(13)-C(12)-C(20)-C(19)	24.0(4)
C(10)-C(1)-C(9)-C(8)	146.2(4)	C(22)-C(12)-C(20)-C(19)	-87.8(4)
C(2)-C(1)-C(11)-O(2)	108.7(5)	C(21)-C(12)-C(22)-O(4)	146.3(5)
C(10)-C(1)-C(11)-O(2)	-15.1(7)	C(13)-C(12)-C(22)-O(4)	-89.5(5)
C(9)-C(1)-C(11)-O(2)	-141.0(5)	C(20)-C(12)-C(22)-O(4)	19.4(6)
C(2)-C(1)-C(11)-O(1)	-69.1(5)	C(21)-C(12)-C(22)-O(3)	-36.8(5)
C(10)-C(1)-C(11)-O(1)	167.1(4)	C(13)-C(12)-C(22)-O(3)	87.5(5)
C(9)-C(1)-C(11)-O(1)	41.2(6)	C(20)-C(12)-C(22)-O(3)	-163.7(4)

Tabelle 8: Torsionwinkel [°] für Verbindung (**R**)-**76**

8 Anhang

8.1.3 Kristallographische Daten der Verbindung 92

Empirical formula	$C_{15}H_{17}NO_3$	
Formula weight	259.30	
Temperature	291(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	$a = 8.1196(7)$ Å	$\alpha = 70.619(9)^\circ$.
	$b = 8.6473(7)$ Å	$\beta = 70.019(10)^\circ$.
	$c = 11.2425(10)$ Å	$\gamma = 65.126(9)^\circ$.
Volume	$656.45(10)$ Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.312 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.091 mm ⁻¹	
F(000)	276	
Crystal size	0.48 x 0.48 x 0.44 mm ³	
Theta range for data collection	2.66 to 25.00°.	
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -10 ≤ k ≤ 9, -13 ≤ l ≤ 13	
Reflections collected	12994	
Independent reflections	2237 [R(int) = 0.0234]	
Completeness to theta = 25.00°	96.6 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2237 / 0 / 178	
Goodness-of-fit on F ²	1.016	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0406, wR2 = 0.0812	
R indices (all data)	R1 = 0.0456, wR2 = 0.0825	
Largest diff. peak and hole	0.186 and -0.114 e.Å ⁻³	

8 Anhang

O(1)-C(1)	1.3225(19)	C(11)-H(112)	0.9600	C(5A)-C(5)-H(52)	109.1
O(1)-H(1)	1.12(2)	C(11)-H(113)	0.9600	C(4A)-C(5)-H(52)	109.1
O(2)-C(9)	1.2753(17)	C(1)-O(1)-H(1)	102.4(11)	H(51)-C(5)-H(52)	107.8
O(3)-C(8)	1.3550(19)	C(9)-O(2)-H(1)	101.1(9)	C(6)-C(5A)-C(8A)	118.80(15)
O(3)-C(11)	1.435(2)	C(8)-O(3)-C(11)	117.57(14)	C(6)-C(5A)-C(5)	121.23(14)
N(1)-C(8)	1.325(2)	C(8)-N(1)-C(7)	118.07(14)	C(8A)-C(5A)-C(5)	119.93(14)
N(1)-C(7)	1.351(2)	O(1)-C(1)-C(9A)	122.25(14)	C(7)-C(6)-C(5A)	120.50(15)
C(1)-C(9A)	1.380(2)	O(1)-C(1)-C(2)	114.90(15)	C(7)-C(6)-H(61)	119.8
C(1)-C(2)	1.500(2)	C(9A)-C(1)-C(2)	122.84(15)	C(5A)-C(6)-H(61)	119.8
C(2)-C(3)	1.515(3)	C(1)-C(2)-C(3)	112.65(15)	N(1)-C(7)-C(6)	121.89(15)
C(2)-H(21)	0.9700	C(1)-C(2)-H(21)	109.1	N(1)-C(7)-C(10)	116.41(16)
C(2)-H(22)	0.9700	C(3)-C(2)-H(21)	109.1	C(6)-C(7)-C(10)	121.70(16)
C(3)-C(4)	1.520(3)	C(1)-C(2)-H(22)	109.1	N(1)-C(8)-O(3)	117.96(14)
C(3)-H(31)	0.9700	C(3)-C(2)-H(22)	109.1	N(1)-C(8)-C(8A)	124.53(14)
C(3)-H(32)	0.9700	H(21)-C(2)-H(22)	107.8	O(3)-C(8)-C(8A)	117.50(14)
C(4)-C(4A)	1.529(2)	C(2)-C(3)-C(4)	110.62(15)	C(5A)-C(8A)-C(8)	116.16(14)
C(4)-H(41)	0.9700	C(2)-C(3)-H(31)	109.5	C(5A)-C(8A)-C(9)	119.16(13)
C(4)-H(42)	0.9700	C(4)-C(3)-H(31)	109.5	C(8)-C(8A)-C(9)	124.61(13)
C(4A)-C(9A)	1.517(2)	C(2)-C(3)-H(32)	109.5	O(2)-C(9)-C(9A)	121.08(14)
C(4A)-C(5)	1.519(2)	C(4)-C(3)-H(32)	109.5	O(2)-C(9)-C(8A)	120.18(13)
C(4A)-H(41A)	0.9800	H(31)-C(3)-H(32)	108.1	C(9A)-C(9)-C(8A)	118.70(13)
C(5)-C(5A)	1.505(2)	C(3)-C(4)-C(4A)	111.50(15)	C(1)-C(9A)-C(9)	119.14(14)
C(5)-H(51)	0.9700	C(3)-C(4)-H(41)	109.3	C(1)-C(9A)-C(4A)	121.68(14)
C(5)-H(52)	0.9700	C(4A)-C(4)-H(41)	109.3	C(9)-C(9A)-C(4A)	119.16(13)
C(5A)-C(6)	1.392(2)	C(3)-C(4)-H(42)	109.3	C(7)-C(10)-H(101)	109.5
C(5A)-C(8A)	1.404(2)	C(4A)-C(4)-H(42)	109.3	C(7)-C(10)-H(102)	109.5
C(6)-C(7)	1.376(2)	H(41)-C(4)-H(42)	108.0	H(101)-C(10)-H(102)	109.5
C(6)-H(61)	0.9300	C(9A)-C(4A)-C(5)	109.46(13)	C(7)-C(10)-H(103)	109.5
C(7)-C(10)	1.503(2)	C(9A)-C(4A)-C(4)	112.24(14)	H(101)-C(10)-H(103)	109.5
C(8)-C(8A)	1.421(2)	C(5)-C(4A)-C(4)	111.85(14)	H(102)-C(10)-H(103)	109.5
C(8A)-C(9)	1.483(2)	C(9A)-C(4A)-H(41A)	107.7	O(3)-C(11)-H(111)	109.5
C(9)-C(9A)	1.435(2)	C(5)-C(4A)-H(41A)	107.7	O(3)-C(11)-H(112)	109.5
C(10)-H(101)	0.9600	C(4)-C(4A)-H(41A)	107.7	H(111)-C(11)-H(112)	109.5
C(10)-H(102)	0.9600	C(5A)-C(5)-C(4A)	112.51(13)	O(3)-C(11)-H(113)	109.5
C(10)-H(103)	0.9600	C(5A)-C(5)-H(51)	109.1	H(111)-C(11)-H(113)	109.5
C(11)-H(111)	0.9600	C(4A)-C(5)-H(51)	109.1	H(112)-C(11)-H(113)	109.5

Tabelle 9: Bindungslängen [Å] und Winkel [°] für Verbindung **92**

8 Anhang

O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	161.95(15)	C(6)-C(5A)-C(8A)-C(9)	-175.72(14)
C(9A)-C(1)-C(2)-C(3)	-19.2(2)	C(5)-C(5A)-C(8A)-C(9)	2.0(2)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	47.0(2)	N(1)-C(8)-C(8A)-C(5A)	-2.1(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(4A)	-61.6(2)	O(3)-C(8)-C(8A)-C(5A)	177.05(15)
C(3)-C(4)-C(4A)-C(9A)	45.3(2)	N(1)-C(8)-C(8A)-C(9)	175.08(16)
C(3)-C(4)-C(4A)-C(5)	168.79(15)	O(3)-C(8)-C(8A)-C(9)	-5.8(2)
C(9A)-C(4A)-C(5)-C(5A)	-51.76(18)	C(5A)-C(8A)-C(9)-O(2)	161.66(15)
C(4)-C(4A)-C(5)-C(5A)	-176.80(14)	C(8)-C(8A)-C(9)-O(2)	-15.4(2)
C(4A)-C(5)-C(5A)-C(6)	-149.33(15)	C(5A)-C(8A)-C(9)-C(9A)	-16.1(2)
C(4A)-C(5)-C(5A)-C(8A)	33.0(2)	C(8)-C(8A)-C(9)-C(9A)	166.84(15)
C(8A)-C(5A)-C(6)-C(7)	0.2(2)	O(1)-C(1)-C(9A)-C(9)	0.9(2)
C(5)-C(5A)-C(6)-C(7)	-177.55(15)	C(2)-C(1)-C(9A)-C(9)	-177.86(15)
C(8)-N(1)-C(7)-C(6)	1.4(3)	O(1)-C(1)-C(9A)-C(4A)	-177.17(14)
C(8)-N(1)-C(7)-C(10)	-178.13(16)	C(2)-C(1)-C(9A)-C(4A)	4.0(2)
C(5A)-C(6)-C(7)-N(1)	-1.8(3)	O(2)-C(9)-C(9A)-C(1)	-2.4(2)
C(5A)-C(6)-C(7)-C(10)	177.72(16)	C(8A)-C(9)-C(9A)-C(1)	175.29(14)
C(7)-N(1)-C(8)-O(3)	-178.54(15)	O(2)-C(9)-C(9A)-C(4A)	175.71(14)
C(7)-N(1)-C(8)-C(8A)	0.6(3)	C(8A)-C(9)-C(9A)-C(4A)	-6.6(2)
C(11)-O(3)-C(8)-N(1)	2.8(2)	C(5)-C(4A)-C(9A)-C(1)	-141.87(15)
C(11)-O(3)-C(8)-C(8A)	-176.41(17)	C(4)-C(4A)-C(9A)-C(1)	-17.1(2)
C(6)-C(5A)-C(8A)-C(8)	1.6(2)	C(5)-C(4A)-C(9A)-C(9)	40.04(19)
C(5)-C(5A)-C(8A)-C(8)	179.37(14)	C(4)-C(4A)-C(9A)-C(9)	164.86(14)

Tabelle 10: Torsionwinkel [°] für Verbindung **92**

8.1.4 Kristallographische Daten der Verbindung **93**

Empirical formula	C ₁₅ H ₁₅ NO ₃
Formula weight	257.28
Temperature	291(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P b c a

8 Anhang

Unit cell dimensions	a = 7.5729(5) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 11.8190(6) Å	$\beta = 90^\circ$.
	c = 28.4526(15) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	2546.6(3) Å ³	
Z	8	
Density (calculated)	1.342 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.094 mm ⁻¹	
F(000)	1088	
Crystal size	0.33 x 0.18 x 0.06 mm ³	
Theta range for data collection	2.86 to 25.95°.	
Index ranges	-9<=h<=9, -14<=k<=14, -34<=l<=34	
Reflections collected	20526	
Independent reflections	2484 [R(int) = 0.0581]	
Completeness to theta = 25.95°	99.4 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2484 / 0 / 178	
Goodness-of-fit on F ²	0.888	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0359, wR2 = 0.0577	
R indices (all data)	R1 = 0.0893, wR2 = 0.0616	
Largest diff. peak and hole	0.137 and -0.109 e.Å ⁻³	

O(1)-C(1)	1.2487(19)	C(4)-C(4A)	1.510(2)	C(10)-H(101)	0.9600
O(2)-C(9)	1.3385(18)	C(4)-H(41)	0.9700	C(10)-H(102)	0.9600
O(2)-H(1)	0.98(2)	C(4)-H(42)	0.9700	C(10)-H(103)	0.9600
O(3)-C(8)	1.3488(18)	C(4A)-C(5)	1.369(2)	C(11)-H(111)	0.9600
O(3)-C(11)	1.4440(19)	C(4A)-C(9A)	1.422(2)	C(11)-H(112)	0.9600
N(1)-C(8)	1.3101(19)	C(5)-C(5A)	1.416(2)	C(11)-H(113)	0.9600
N(1)-C(7)	1.376(2)	C(5)-H(51)	0.9300	C(9)-O(2)-H(1)	104.1(12)
C(1)-C(9A)	1.454(2)	C(5A)-C(8A)	1.415(2)	C(8)-O(3)-C(11)	117.16(14)
C(1)-C(2)	1.483(3)	C(5A)-C(6)	1.422(2)	C(8)-N(1)-C(7)	118.17(16)
C(2)-C(3)	1.518(2)	C(6)-C(7)	1.355(2)	O(1)-C(1)-C(9A)	121.38(17)
C(2)-H(21)	0.9700	C(6)-H(61)	0.9300	O(1)-C(1)-C(2)	118.89(16)
C(2)-H(22)	0.9700	C(7)-C(10)	1.506(2)	C(9A)-C(1)-C(2)	119.73(17)
C(3)-C(4)	1.514(2)	C(8)-C(8A)	1.436(2)	C(1)-C(2)-C(3)	113.75(16)
C(3)-H(31)	0.9700	C(8A)-C(9)	1.428(2)	C(1)-C(2)-H(21)	108.8
C(3)-H(32)	0.9700	C(9)-C(9A)	1.405(2)	C(3)-C(2)-H(21)	108.8

8 Anhang

C(1)-C(2)-H(22)	108.8	C(4A)-C(5)-C(5A)	121.93(16)	O(2)-C(9)-C(9A)	119.78(15)
C(3)-C(2)-H(22)	108.8	C(4A)-C(5)-H(51)	119.0	O(2)-C(9)-C(8A)	119.15(16)
H(21)-C(2)-H(22)	107.7	C(5A)-C(5)-H(51)	119.0	C(9A)-C(9)-C(8A)	121.07(15)
C(4)-C(3)-C(2)	109.57(15)	C(8A)-C(5A)-C(5)	120.01(16)	C(9)-C(9A)-C(4A)	119.74(16)
C(4)-C(3)-H(31)	109.8	C(8A)-C(5A)-C(6)	117.55(17)	C(9)-C(9A)-C(1)	119.71(15)
C(2)-C(3)-H(31)	109.8	C(5)-C(5A)-C(6)	122.43(17)	C(4A)-C(9A)-C(1)	120.55(17)
C(4)-C(3)-H(32)	109.8	C(7)-C(6)-C(5A)	121.01(17)	C(7)-C(10)-H(101)	109.5
C(2)-C(3)-H(32)	109.8	C(7)-C(6)-H(61)	119.5	C(7)-C(10)-H(102)	109.5
H(31)-C(3)-H(32)	108.2	C(5A)-C(6)-H(61)	119.5	H(101)-C(10)-H(102)	109.5
C(4A)-C(4)-C(3)	111.28(15)	C(6)-C(7)-N(1)	122.05(17)	C(7)-C(10)-H(103)	109.5
C(4A)-C(4)-H(41)	109.4	C(6)-C(7)-C(10)	123.06(18)	H(101)-C(10)-H(103)	109.5
C(3)-C(4)-H(41)	109.4	N(1)-C(7)-C(10)	114.88(18)	H(102)-C(10)-H(103)	109.5
C(4A)-C(4)-H(42)	109.4	N(1)-C(8)-O(3)	118.51(17)	O(3)-C(11)-H(111)	109.5
C(3)-C(4)-H(42)	109.4	N(1)-C(8)-C(8A)	124.60(16)	O(3)-C(11)-H(112)	109.5
H(41)-C(4)-H(42)	108.0	O(3)-C(8)-C(8A)	116.85(15)	H(111)-C(11)-H(112)	109.5
C(5)-C(4A)-C(9A)	119.32(16)	C(5A)-C(8A)-C(9)	117.82(15)	O(3)-C(11)-H(113)	109.5
C(5)-C(4A)-C(4)	122.07(15)	C(5A)-C(8A)-C(8)	116.51(15)	H(111)-C(11)-H(113)	109.5
C(9A)-C(4A)-C(4)	118.59(16)	C(9)-C(8A)-C(8)	125.65(15)	H(112)-C(11)-H(113)	109.5

Tabelle 11: Bindungslängen [Å] und Winkel [°] für Verbindung **93**

O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	160.00(17)	C(7)-N(1)-C(8)-O(3)	-176.28(15)
C(9A)-C(1)-C(2)-C(3)	-19.9(2)	C(7)-N(1)-C(8)-C(8A)	1.7(2)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	51.1(2)	C(11)-O(3)-C(8)-N(1)	7.5(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(4A)	-58.0(2)	C(11)-O(3)-C(8)-C(8A)	-170.59(15)
C(3)-C(4)-C(4A)-C(5)	-147.19(15)	C(5)-C(5A)-C(8A)-C(9)	0.6(2)
C(3)-C(4)-C(4A)-C(9A)	34.5(2)	C(6)-C(5A)-C(8A)-C(9)	-179.95(15)
C(9A)-C(4A)-C(5)-C(5A)	-0.9(2)	C(5)-C(5A)-C(8A)-C(8)	-177.83(15)
C(4)-C(4A)-C(5)-C(5A)	-179.23(16)	C(6)-C(5A)-C(8A)-C(8)	1.7(2)
C(4A)-C(5)-C(5A)-C(8A)	1.5(2)	N(1)-C(8)-C(8A)-C(5A)	-3.2(3)
C(4A)-C(5)-C(5A)-C(6)	-177.93(16)	O(3)-C(8)-C(8A)-C(5A)	174.82(13)
C(8A)-C(5A)-C(6)-C(7)	1.1(2)	N(1)-C(8)-C(8A)-C(9)	178.56(15)
C(5)-C(5A)-C(6)-C(7)	-179.42(17)	O(3)-C(8)-C(8A)-C(9)	-3.4(3)
C(5A)-C(6)-C(7)-N(1)	-2.8(3)	C(5A)-C(8A)-C(9)-O(2)	176.04(15)
C(5A)-C(6)-C(7)-C(10)	178.05(16)	C(8)-C(8A)-C(9)-O(2)	-5.7(2)
C(8)-N(1)-C(7)-C(6)	1.4(2)	C(5A)-C(8A)-C(9)-C(9A)	-3.2(2)
C(8)-N(1)-C(7)-C(10)	-179.40(15)	C(8)-C(8A)-C(9)-C(9A)	174.98(17)

8 Anhang

O(2)-C(9)-C(9A)-C(4A)	-175.40(14)	C(5)-C(4A)-C(9A)-C(1)	179.33(15)
C(8A)-C(9)-C(9A)-C(4A)	3.9(2)	C(4)-C(4A)-C(9A)-C(1)	-2.3(2)
O(2)-C(9)-C(9A)-C(1)	3.5(2)	O(1)-C(1)-C(9A)-C(9)	-4.2(2)
C(8A)-C(9)-C(9A)-C(1)	-177.19(15)	C(2)-C(1)-C(9A)-C(9)	175.66(17)
C(5)-C(4A)-C(9A)-C(9)	-1.8(2)	O(1)-C(1)-C(9A)-C(4A)	174.71(17)
C(4)-C(4A)-C(9A)-C(9)	176.60(15)	C(2)-C(1)-C(9A)-C(4A)	-5.4(2)

Tabelle 12: Torsionwinkel [°] für Verbindung **93**

8.1.5 Kristallographische Daten der Verbindung **105**

Empirical formula	C ₁₇ H ₁₉ NO ₄	
Formula weight	301.33	
Temperature	172(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	a = 7.7536(3) Å	α = 101.413(3)°.
	b = 8.3033(3) Å	β = 94.926(3)°.
	c = 11.5802(4) Å	γ = 90.292(3)°.
Volume	727.91(5) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.375 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.098 mm ⁻¹	
F(000)	320	
Crystal size	0.3 x 0.3 x 0.3 mm ³	
Theta range for data collection	3.06 to 24.99°.	
Index ranges	-9<=h<=9, -9<=k<=9, -13<=l<=13	
Reflections collected	7884	
Independent reflections	2553 [R(int) = 0.0238]	
Completeness to theta = 24.99°	99.8 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2553 / 31 / 226	

8 Anhang

Goodness-of-fit on F^2	1.043
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0357, wR2 = 0.0947
R indices (all data)	R1 = 0.0459, wR2 = 0.1022
Largest diff. peak and hole	0.220 and -0.206 e.Å ⁻³

O(1)-C(1)	1.2097(17)	C(4A)-C(9A)	1.4283(19)	O(1)-C(1)-C(9A)	124.88(12)
O(2)-C(9)	1.3644(15)	C(5)-C(5A)	1.4094(19)	O(1)-C(1)-C(2)	119.42(12)
O(2)-C(12)	1.4301(16)	C(5)-H(51)	0.9500	C(9A)-C(1)-C(2)	115.68(12)
O(3)-C(8)	1.3538(16)	C(5A)-C(6)	1.4139(19)	O(1)-C(1)-C(2D)	120.6(5)
O(3)-C(11)	1.4374(16)	C(5A)-C(8A)	1.4222(19)	C(9A)-C(1)-C(2D)	108.6(6)
O(4)-C(2)	1.414(2)	C(6)-C(7)	1.3610(19)	O(4)-C(2)-C(3)	108.89(16)
O(4)-C(13)	1.426(3)	C(6)-H(61)	0.9500	O(4)-C(2)-C(1)	112.42(15)
O(4D)-C(13D)	1.427(18)	C(7)-C(10)	1.4983(19)	C(3)-C(2)-C(1)	109.06(13)
O(4D)-C(2D)	1.449(17)	C(8)-C(8A)	1.4446(18)	O(4)-C(2)-H(21)	108.8
N(1)-C(8)	1.3028(17)	C(8A)-C(9)	1.4177(19)	C(3)-C(2)-H(21)	108.8
N(1)-C(7)	1.3773(17)	C(9)-C(9A)	1.4034(18)	C(1)-C(2)-H(21)	108.8
C(1)-C(9A)	1.4979(19)	C(10)-H(101)	0.9800	O(4D)-C(2D)-C(3D)	121.4(16)
C(1)-C(2)	1.5468(19)	C(10)-H(102)	0.9800	O(4D)-C(2D)-C(1)	102.0(15)
C(1)-C(2D)	1.543(13)	C(10)-H(103)	0.9800	C(3D)-C(2D)-C(1)	105.9(10)
C(2)-C(3)	1.511(2)	C(11)-H(111)	0.9800	O(4D)-C(2D)-H(21D)	108.9
C(2)-H(21)	1.0000	C(11)-H(112)	0.9800	C(3D)-C(2D)-H(21D)	108.9
C(2D)-C(3D)	1.497(15)	C(11)-H(113)	0.9800	C(1)-C(2D)-H(21D)	108.9
C(2D)-H(21D)	1.0000	C(12)-H(121)	0.9800	C(2)-C(3)-C(4)	108.75(16)
C(3)-C(4)	1.523(5)	C(12)-H(122)	0.9800	C(2)-C(3)-H(31)	109.9
C(3)-H(31)	0.9900	C(12)-H(123)	0.9800	C(4)-C(3)-H(31)	109.9
C(3)-H(32)	0.9900	C(13)-H(131)	0.9800	C(2)-C(3)-H(32)	109.9
C(3D)-C(4D)	1.519(19)	C(13)-H(132)	0.9800	C(4)-C(3)-H(32)	109.9
C(3D)-H(31D)	0.9900	C(13)-H(133)	0.9800	H(31)-C(3)-H(32)	108.3
C(3D)-H(32D)	0.9900	C(13D)-H(134)	0.9800	C(2D)-C(3D)-C(4D)	107(3)
C(4)-C(4A)	1.515(3)	C(13D)-H(135)	0.9800	C(2D)-C(3D)-H(31D)	110.4
C(4)-H(41)	0.9900	C(13D)-H(136)	0.9800	C(4D)-C(3D)-H(31D)	110.4
C(4)-H(42)	0.9900	C(9)-O(2)-C(12)	114.22(10)	C(2D)-C(3D)-H(32D)	110.4
C(4D)-C(4A)	1.523(18)	C(8)-O(3)-C(11)	116.50(10)	C(4D)-C(3D)-H(32D)	110.4
C(4D)-H(41D)	0.9900	C(2)-O(4)-C(13)	113.69(18)	H(31D)-C(3D)-H(32D)	108.6
C(4D)-H(42D)	0.9900	C(13D)-O(4D)-C(2D)	115(2)	C(4A)-C(4)-C(3)	114.0(3)
C(4A)-C(5)	1.3651(19)	C(8)-N(1)-C(7)	118.92(11)	C(4A)-C(4)-H(41)	108.8

8 Anhang

C(3)-C(4)-H(41)	108.8	C(7)-C(6)-C(5A)	119.92(13)	C(7)-C(10)-H(103)	109.5
C(4A)-C(4)-H(42)	108.8	C(7)-C(6)-H(61)	120.0	H(101)-C(10)-H(103)	109.5
C(3)-C(4)-H(42)	108.8	C(5A)-C(6)-H(61)	120.0	H(102)-C(10)-H(103)	109.5
H(41)-C(4)-H(42)	107.7	C(6)-C(7)-N(1)	122.02(12)	O(3)-C(11)-H(111)	109.5
C(3D)-C(4D)-C(4A)	98.8(14)	C(6)-C(7)-C(10)	122.43(13)	O(3)-C(11)-H(112)	109.5
C(3D)-C(4D)-H(41D)	112.0	N(1)-C(7)-C(10)	115.54(12)	H(111)-C(11)-H(112)	109.5
C(4A)-C(4D)-H(41D)	112.0	N(1)-C(8)-O(3)	118.18(11)	O(3)-C(11)-H(113)	109.5
C(3D)-C(4D)-H(42D)	112.0	N(1)-C(8)-C(8A)	124.66(12)	H(111)-C(11)-H(113)	109.5
C(4A)-C(4D)-H(42D)	112.0	O(3)-C(8)-C(8A)	117.13(11)	H(112)-C(11)-H(113)	109.5
H(41D)-C(4D)-H(42D)	109.7	C(5A)-C(8A)-C(9)	118.63(12)	O(2)-C(12)-H(121)	109.5
C(5)-C(4A)-C(9A)	120.21(12)	C(5A)-C(8A)-C(8)	115.09(12)	O(2)-C(12)-H(122)	109.5
C(5)-C(4A)-C(4)	119.24(18)	C(9)-C(8A)-C(8)	126.28(12)	H(121)-C(12)-H(122)	109.5
C(9A)-C(4A)-C(4)	120.53(17)	O(2)-C(9)-C(9A)	119.98(12)	O(2)-C(12)-H(123)	109.5
C(5)-C(4A)-C(4D)	113.1(13)	O(2)-C(9)-C(8A)	118.83(11)	H(121)-C(12)-H(123)	109.5
C(9A)-C(4A)-C(4D)	126.5(14)	C(9A)-C(9)-C(8A)	121.17(12)	H(122)-C(12)-H(123)	109.5
C(4A)-C(5)-C(5A)	121.79(13)	C(9)-C(9A)-C(4A)	118.79(12)	O(4D)-C(13D)-H(134)	109.5
C(4A)-C(5)-H(51)	119.1	C(9)-C(9A)-C(1)	121.57(12)	O(4D)-C(13D)-H(135)	109.5
C(5A)-C(5)-H(51)	119.1	C(4A)-C(9A)-C(1)	119.63(11)	H(134)-C(13D)-H(135)	109.5
C(5)-C(5A)-C(6)	121.35(12)	C(7)-C(10)-H(101)	109.5	O(4D)-C(13D)-H(136)	109.5
C(5)-C(5A)-C(8A)	119.30(12)	C(7)-C(10)-H(102)	109.5	H(134)-C(13D)-H(136)	109.5
C(6)-C(5A)-C(8A)	119.35(12)	H(101)-C(10)-H(102)	109.5	H(135)-C(13D)-H(136)	109.5

Tabelle 13: Bindungslängen [Å] und Winkel [°] für Verbindung **105**

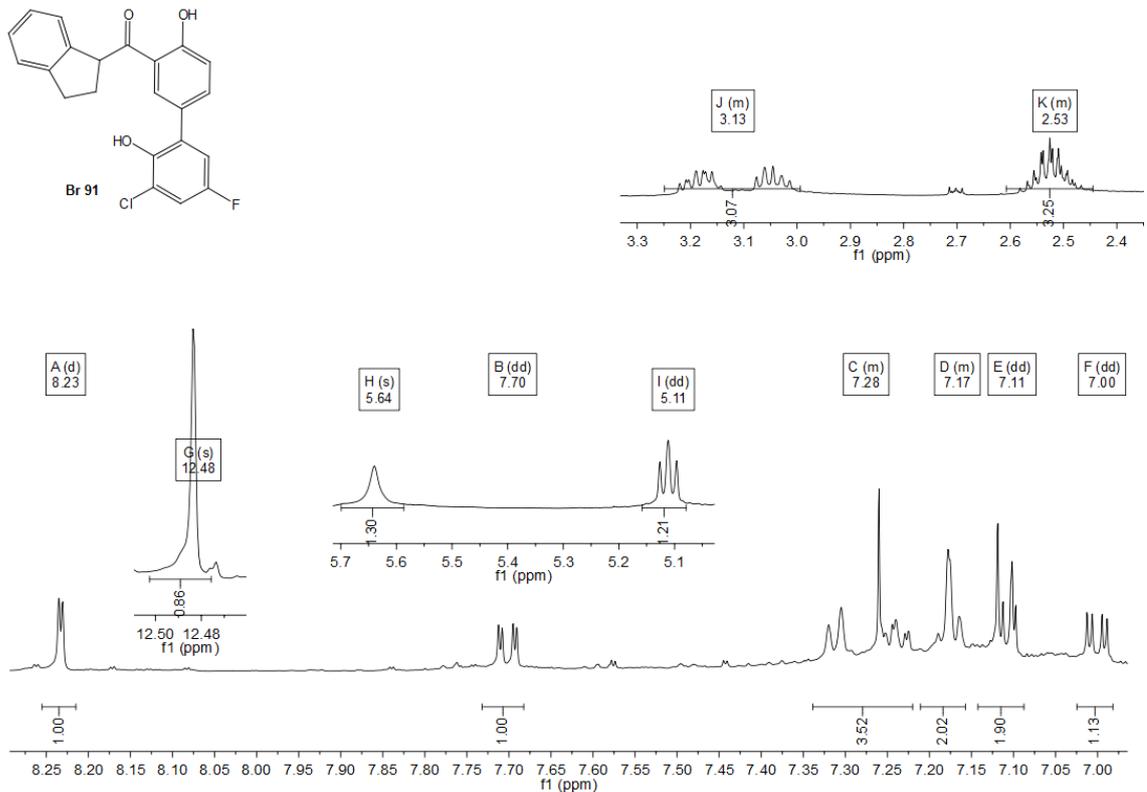
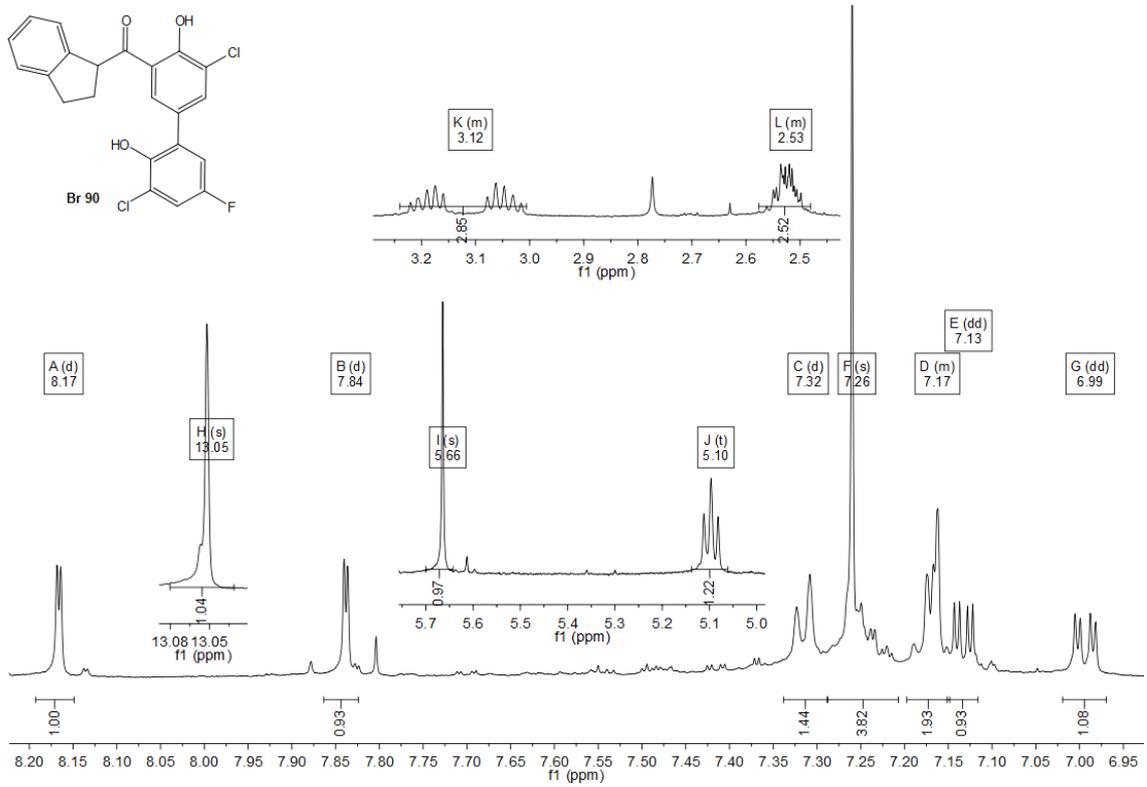
C(13)-O(4)-C(2)-C(3)	157.2(2)	O(1)-C(1)-C(2D)-C(3D)	-156.1(8)
C(13)-O(4)-C(2)-C(1)	-81.9(2)	C(9A)-C(1)-C(2D)-C(3D)	49.6(13)
O(1)-C(1)-C(2)-O(4)	14.2(2)	C(2)-C(1)-C(2D)-C(3D)	-60.4(12)
C(9A)-C(1)-C(2)-O(4)	-167.55(14)	O(4)-C(2)-C(3)-C(4)	-173.0(2)
C(2D)-C(1)-C(2)-O(4)	-86.4(11)	C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	64.0(2)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	135.03(14)	O(4D)-C(2D)-C(3D)-C(4D)	160(2)
C(9A)-C(1)-C(2)-C(3)	-46.68(17)	C(1)-C(2D)-C(3D)-C(4D)	-84.7(19)
C(2D)-C(1)-C(2)-C(3)	34.5(11)	C(2)-C(3)-C(4)-C(4A)	-52.2(4)
C(13D)-O(4D)-C(2D)-C(3D)	54(3)	C(2D)-C(3D)-C(4D)-C(4A)	67(4)
C(13D)-O(4D)-C(2D)-C(1)	-63(3)	C(3)-C(4)-C(4A)-C(5)	-159.85(19)
O(1)-C(1)-C(2D)-O(4D)	-28.2(15)	C(3)-C(4)-C(4A)-C(9A)	21.8(4)
C(9A)-C(1)-C(2D)-O(4D)	177.5(11)	C(3)-C(4)-C(4A)-C(4D)	-115(19)
C(2)-C(1)-C(2D)-O(4D)	67.5(15)	C(3D)-C(4D)-C(4A)-C(5)	156(2)

8 Anhang

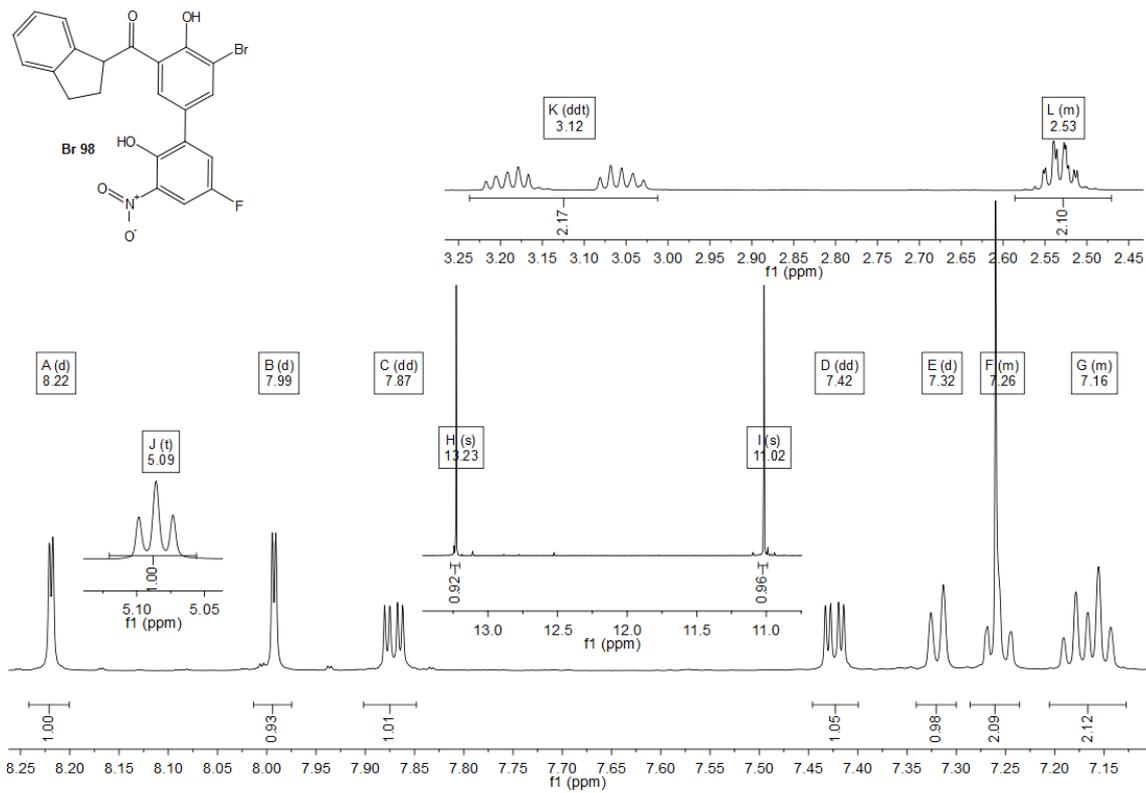
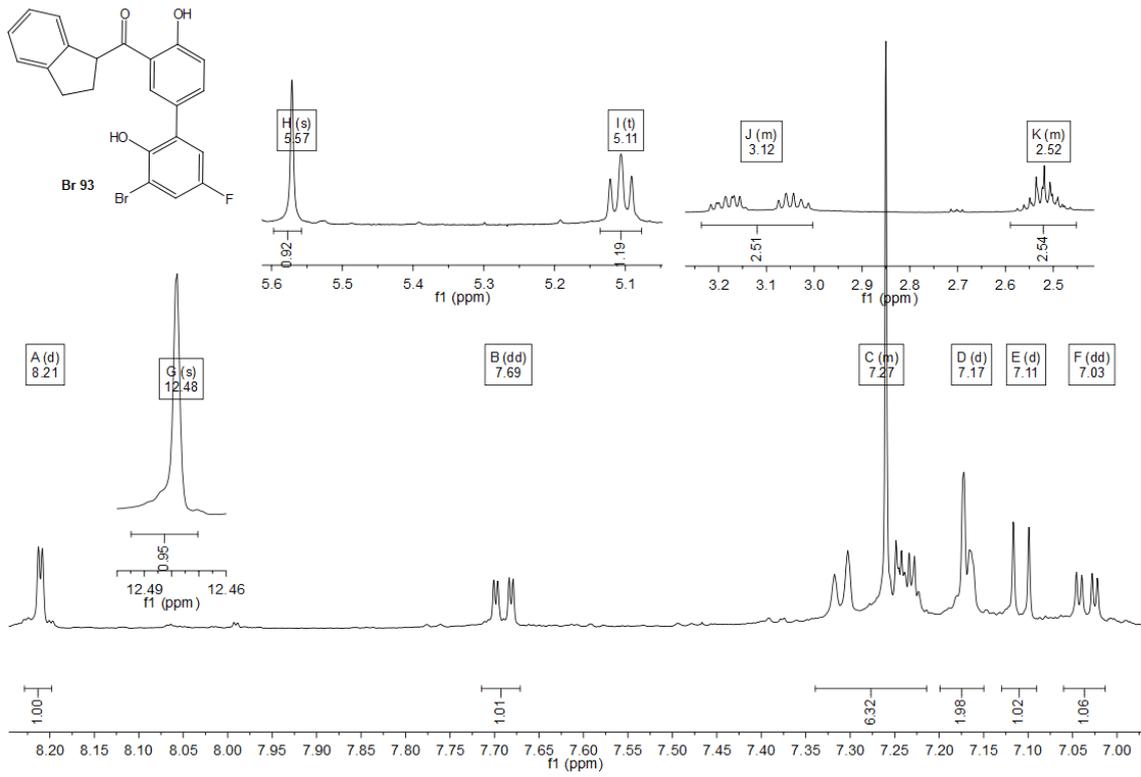
C(3D)-C(4D)-C(4A)-C(9A)	-29(5)	O(3)-C(8)-C(8A)-C(9)	3.0(2)
C(3D)-C(4D)-C(4A)-C(4)	17(16)	C(12)-O(2)-C(9)-C(9A)	84.59(14)
C(9A)-C(4A)-C(5)-C(5A)	2.5(2)	C(12)-O(2)-C(9)-C(8A)	-96.89(13)
C(4)-C(4A)-C(5)-C(5A)	-175.8(3)	C(5A)-C(8A)-C(9)-O(2)	-174.91(11)
C(4D)-C(4A)-C(5)-C(5A)	178(3)	C(8)-C(8A)-C(9)-O(2)	5.4(2)
C(4A)-C(5)-C(5A)-C(6)	177.79(12)	C(5A)-C(8A)-C(9)-C(9A)	3.59(19)
C(4A)-C(5)-C(5A)-C(8A)	-1.1(2)	C(8)-C(8A)-C(9)-C(9A)	-176.06(12)
C(5)-C(5A)-C(6)-C(7)	-179.44(12)	O(2)-C(9)-C(9A)-C(4A)	176.21(11)
C(8A)-C(5A)-C(6)-C(7)	-0.5(2)	C(8A)-C(9)-C(9A)-C(4A)	-2.27(19)
C(5A)-C(6)-C(7)-N(1)	1.9(2)	O(2)-C(9)-C(9A)-C(1)	-2.84(19)
C(5A)-C(6)-C(7)-C(10)	-177.34(12)	C(8A)-C(9)-C(9A)-C(1)	178.67(11)
C(8)-N(1)-C(7)-C(6)	-1.5(2)	C(5)-C(4A)-C(9A)-C(9)	-0.8(2)
C(8)-N(1)-C(7)-C(10)	177.83(12)	C(4)-C(4A)-C(9A)-C(9)	177.5(3)
C(7)-N(1)-C(8)-O(3)	177.94(11)	C(4D)-C(4A)-C(9A)-C(9)	-175(3)
C(7)-N(1)-C(8)-C(8A)	-0.4(2)	C(5)-C(4A)-C(9A)-C(1)	178.27(12)
C(11)-O(3)-C(8)-N(1)	-2.28(18)	C(4)-C(4A)-C(9A)-C(1)	-3.4(3)
C(11)-O(3)-C(8)-C(8A)	176.19(11)	C(4D)-C(4A)-C(9A)-C(1)	4(3)
C(5)-C(5A)-C(8A)-C(9)	-1.89(19)	O(1)-C(1)-C(9A)-C(9)	13.4(2)
C(6)-C(5A)-C(8A)-C(9)	179.15(11)	C(2)-C(1)-C(9A)-C(9)	-164.78(13)
C(5)-C(5A)-C(8A)-C(8)	177.80(11)	C(2D)-C(1)-C(9A)-C(9)	166.3(7)
C(6)-C(5A)-C(8A)-C(8)	-1.16(18)	O(1)-C(1)-C(9A)-C(4A)	-165.64(13)
N(1)-C(8)-C(8A)-C(5A)	1.7(2)	C(2)-C(1)-C(9A)-C(4A)	16.17(19)
O(3)-C(8)-C(8A)-C(5A)	-176.68(11)	C(2D)-C(1)-C(9A)-C(4A)	-12.7(7)
N(1)-C(8)-C(8A)-C(9)	-178.66(12)		

Tabelle 14: Torsionwinkel [°] für Verbindung **105**

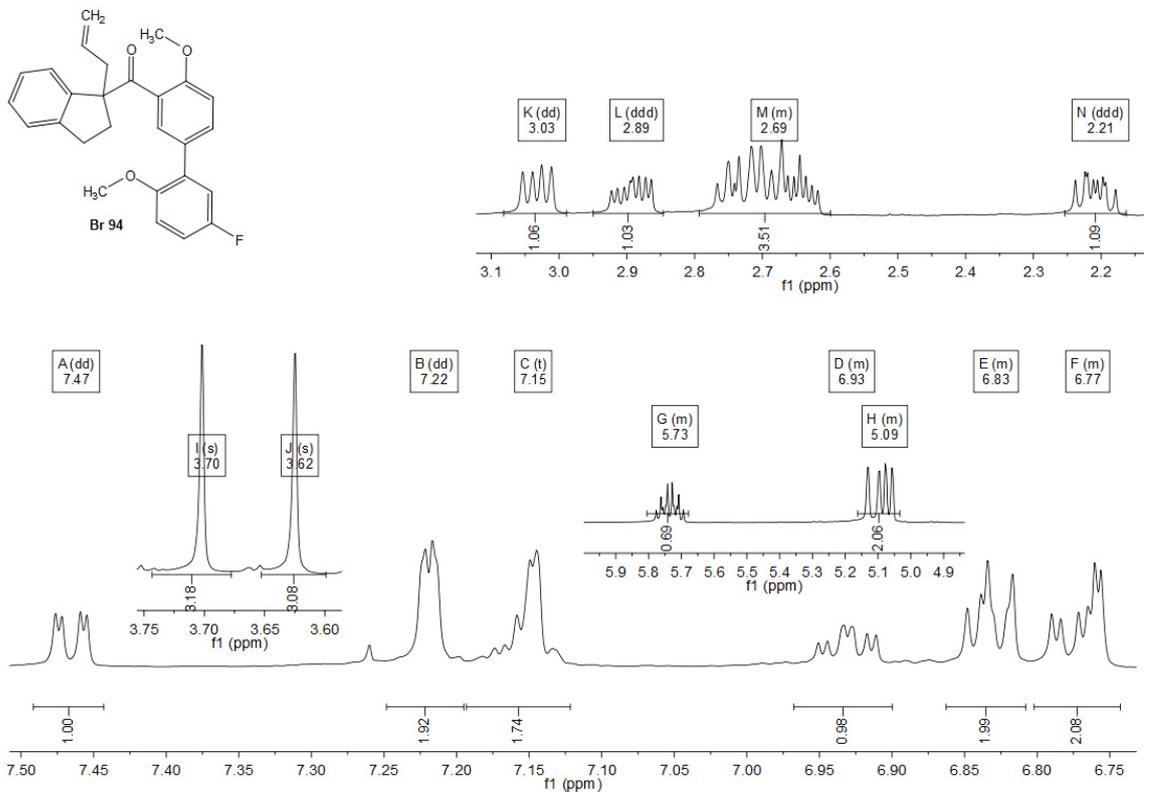
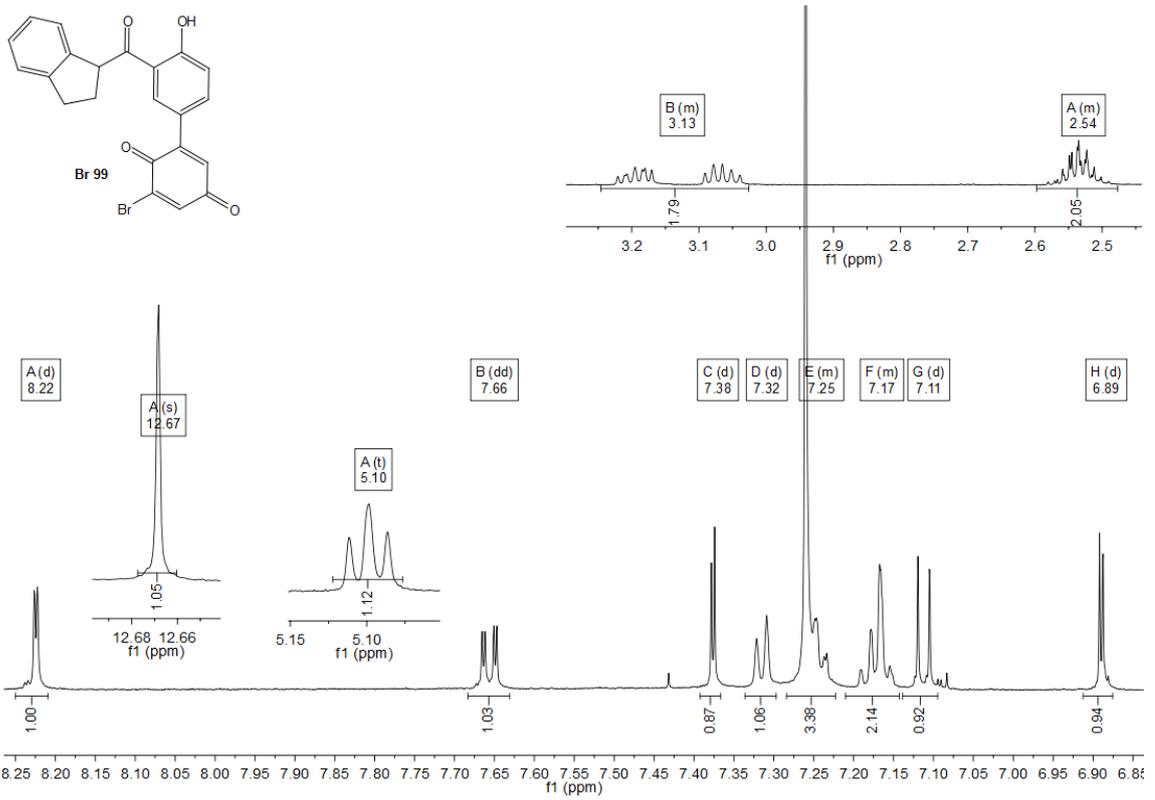
8.2 Spektren-Anhang



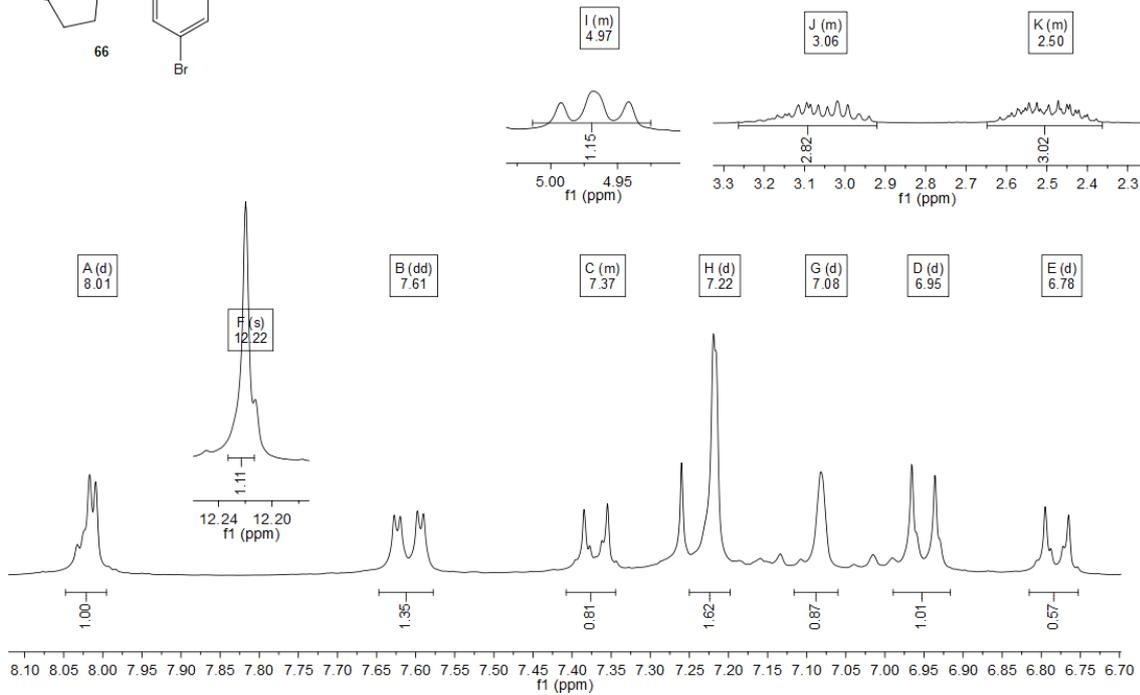
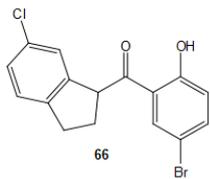
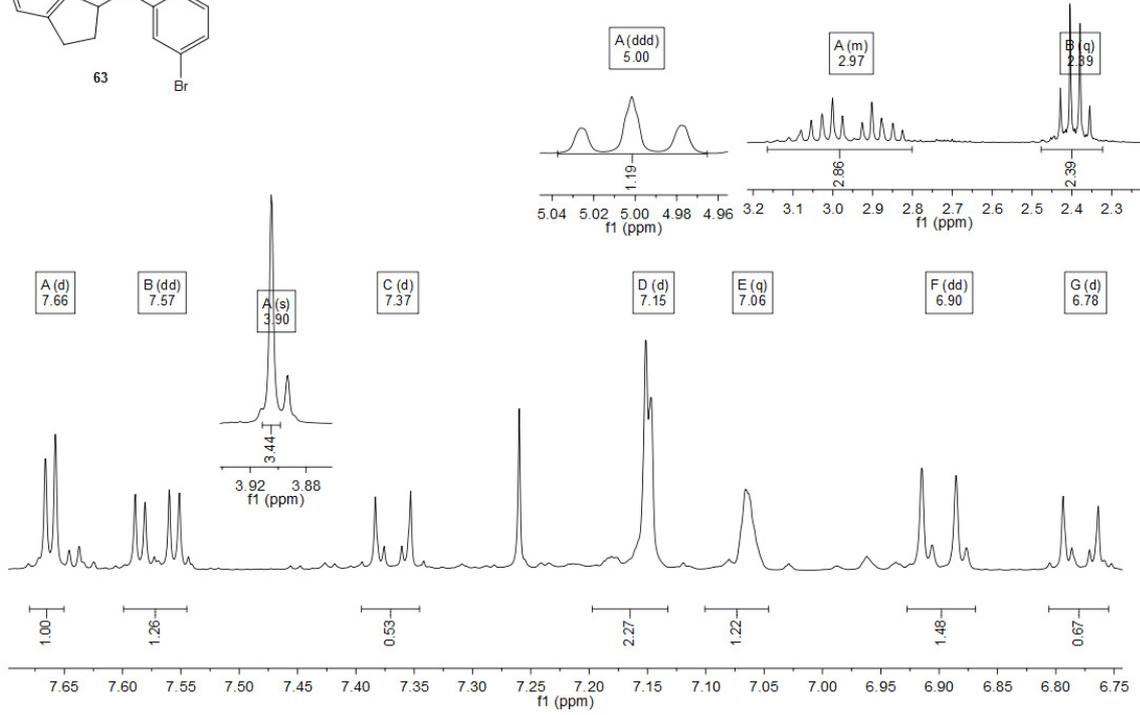
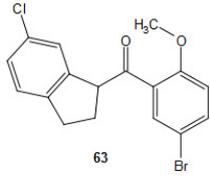
8 Anhang



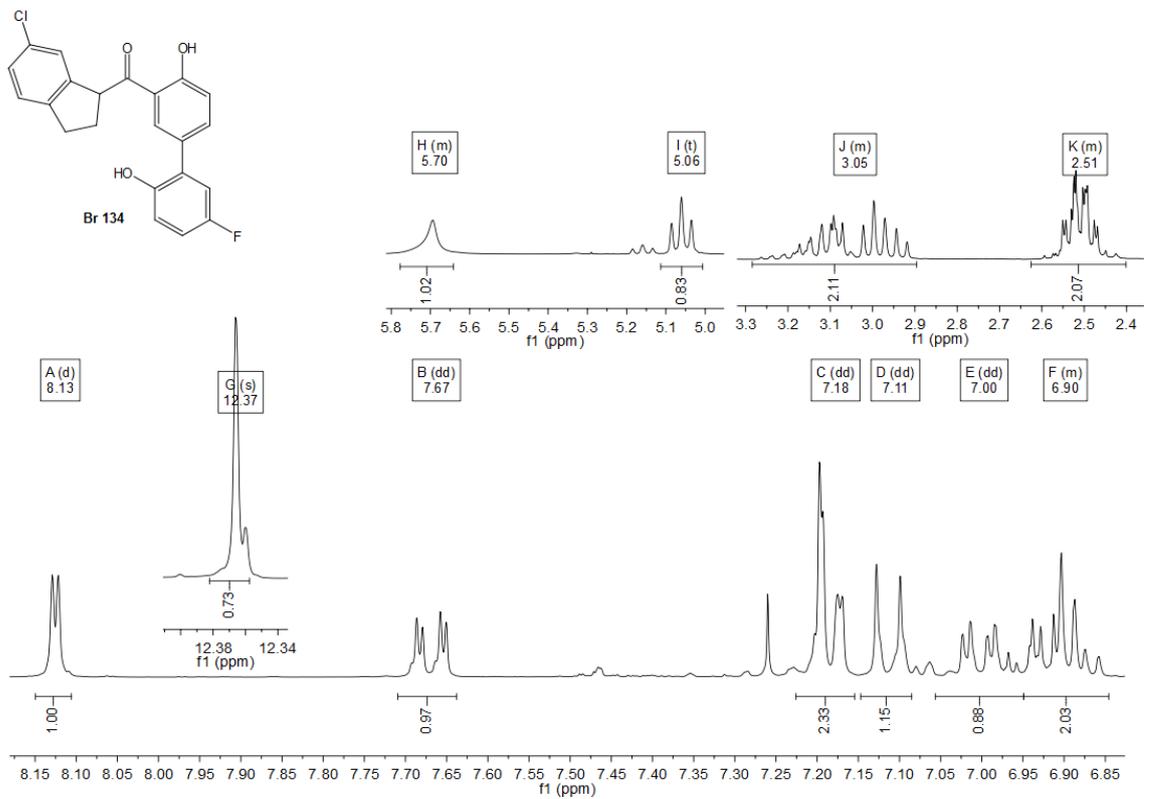
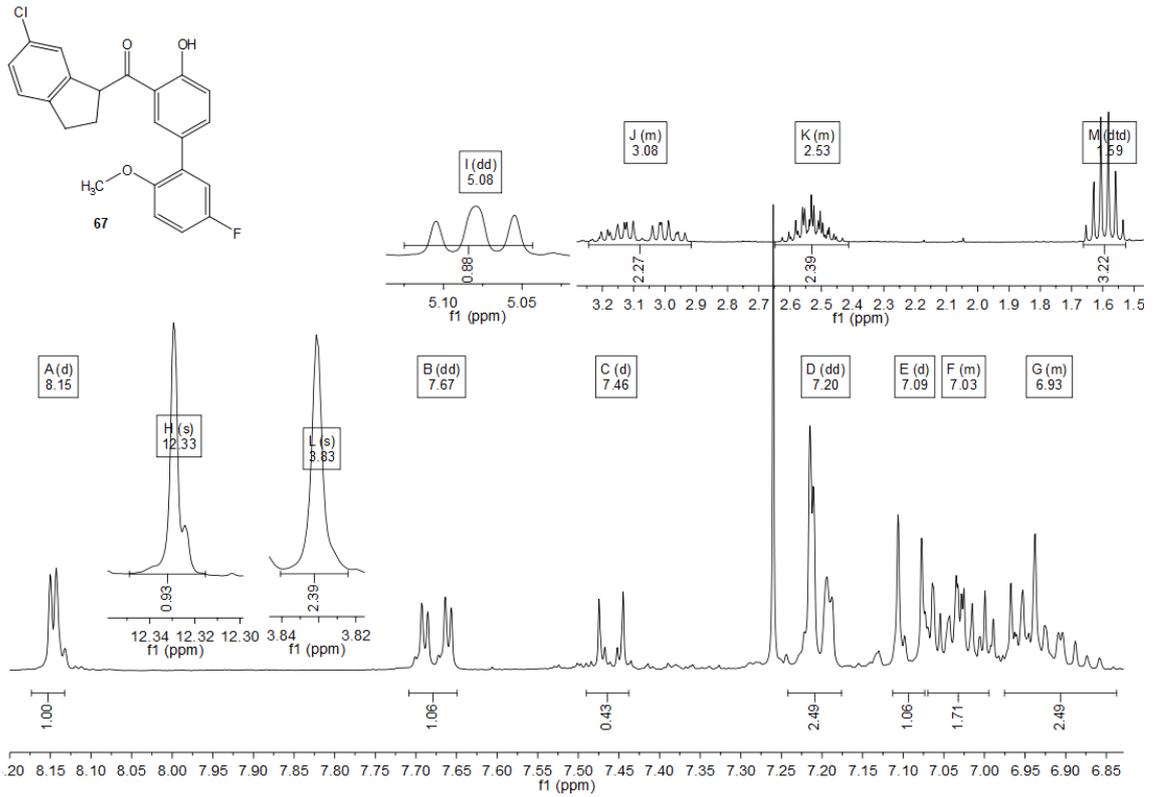
8 Anhang



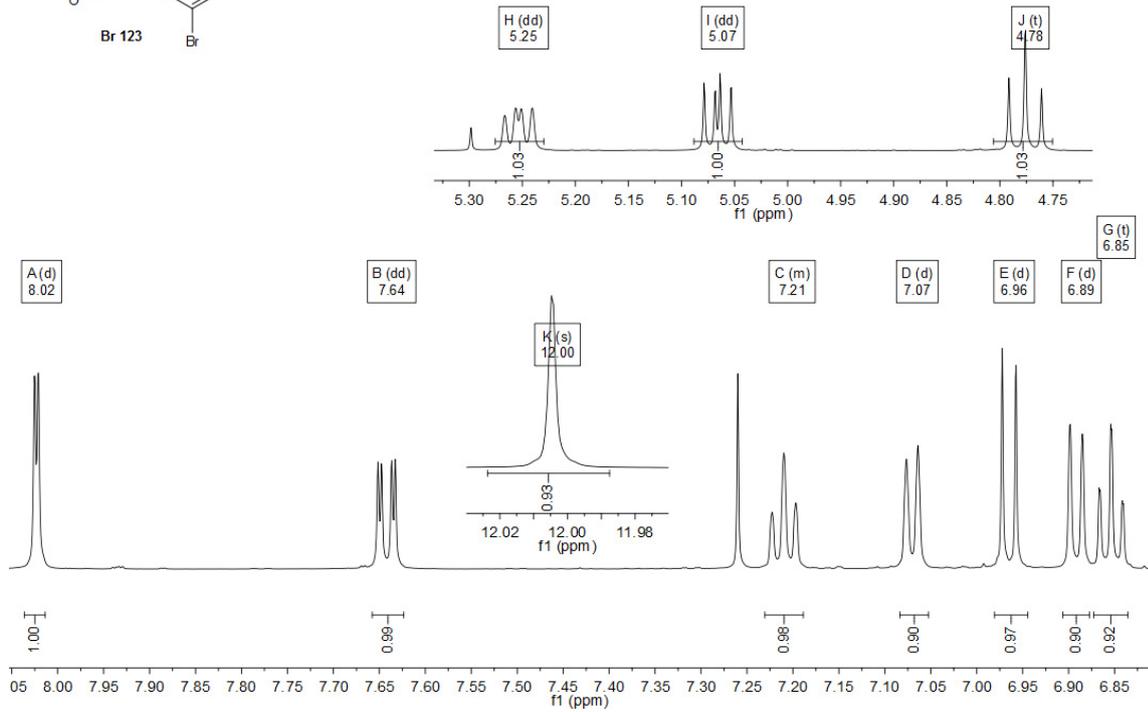
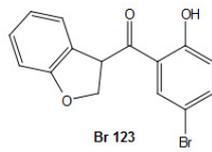
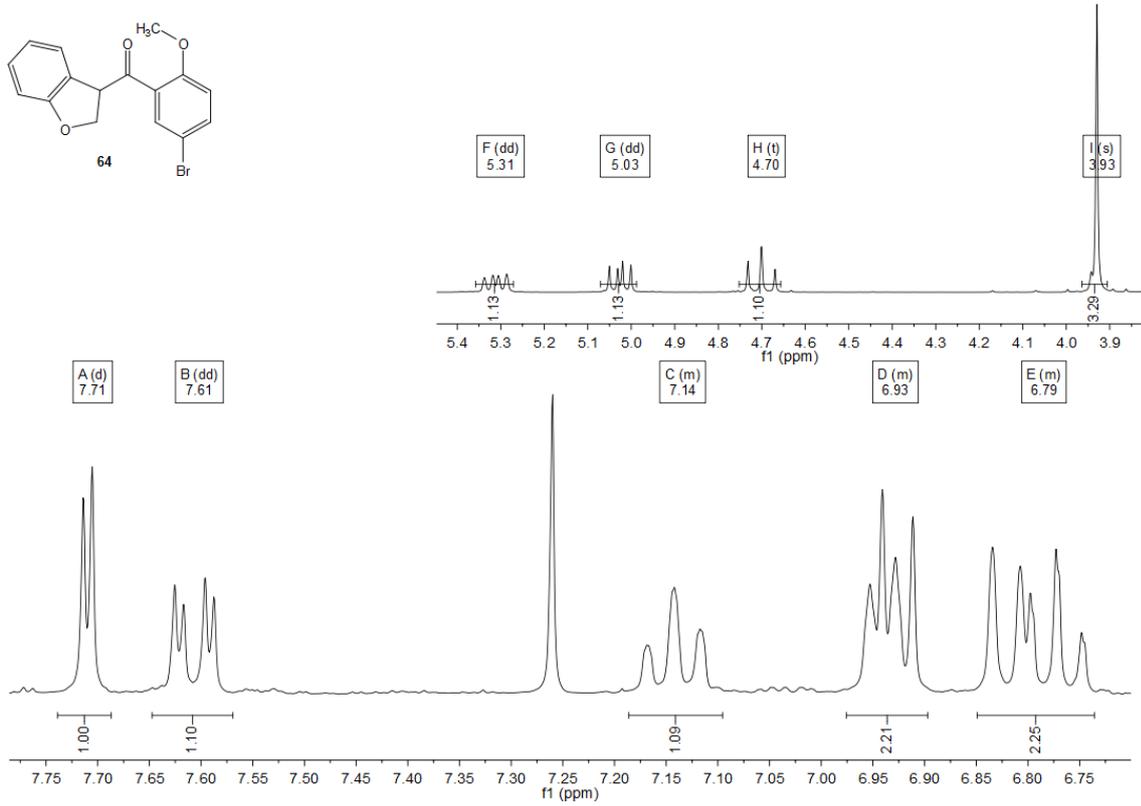
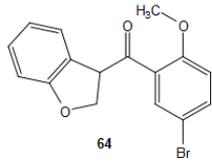
8 Anhang



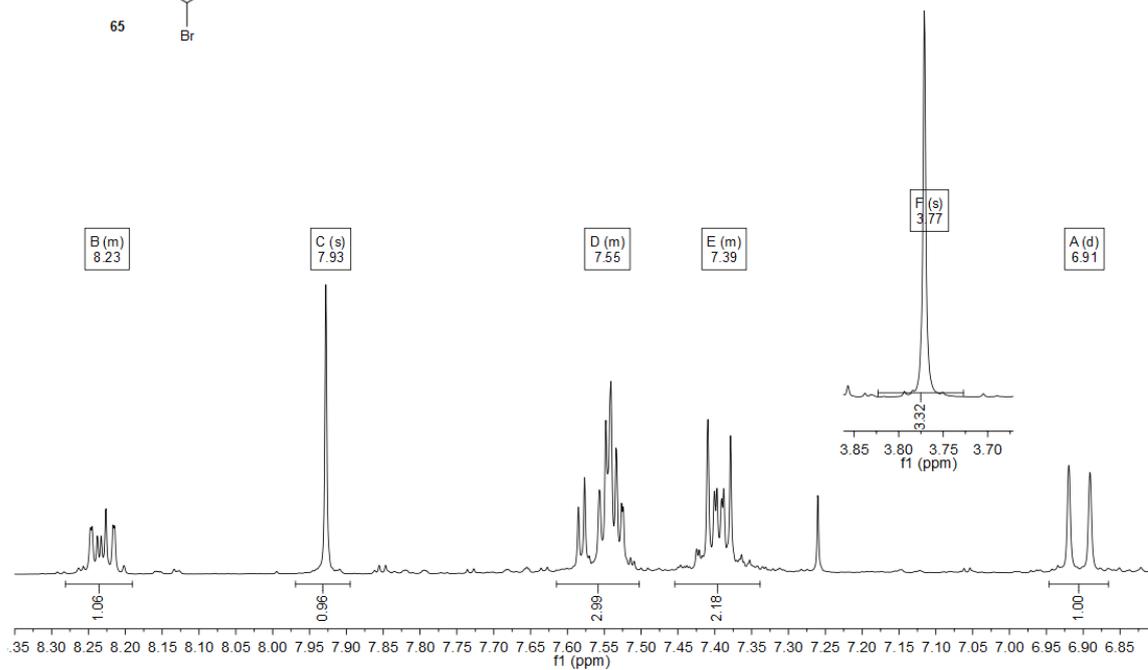
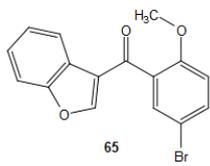
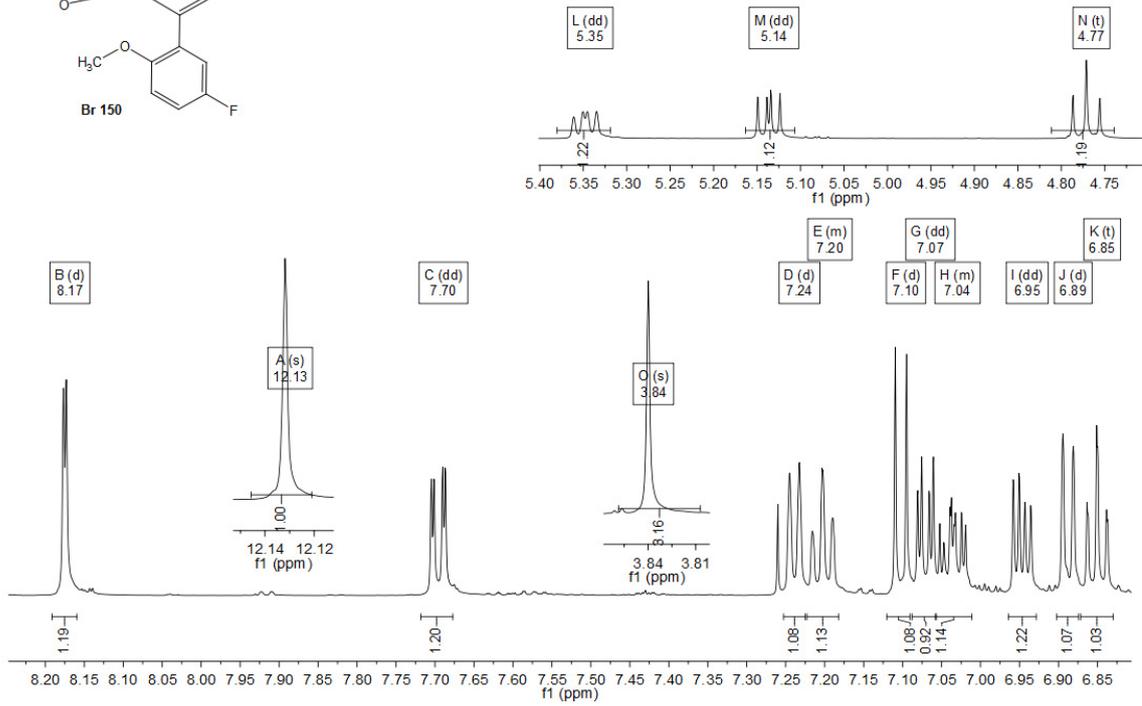
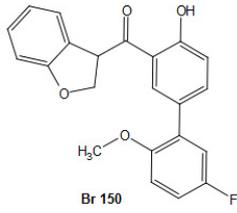
8 Anhang



8 Anhang



8 Anhang



8 Anhang

