

**Synthese von Inhibitoren
der
humanen Peptidyl-Prolyl-*cis/trans*-Isomerase
Pin1**

Inaugural-Dissertation

zur

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

vorgelegt von

Boris Féaux de Lacroix

aus Hilden

Dezember 2006

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

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

Referent: Prof. Dr. M. Braun

Koreferent: Prof. Dr. J. Pietruszka

Tag der mündlichen Prüfung: 22.01.2007

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

Düsseldorf, den 06.12.2006

(Boris Féaux de Lacroix)

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2001 bis Dezember 2006 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 604/14-1“ sowie „Br 604/14-2“ von der „Deutschen Forschungsgemeinschaft“ (DFG) gefördert.

Teile dieser Dissertation wurden bereits veröffentlicht:

S. Daum, F. Erdmann, G. Fischer, B. Féaux 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. **2006**, *118*, 7615

Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **2006**, *45*, 7454

Meinem Doktorvater, Prof. Dr. Manfred Braun, danke ich sehr herzlich für das mir entgegengebrachte Vertrauen und die 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.

Ich möchte diese Arbeit meiner Familie und meinen Freunden widmen, die mich während der letzten Jahre stets unterstützt haben.

Danke!

1	Einleitung	1
1.1	Inhibitoren	1
1.2	Die Peptidyl-Prolyl-cis/trans-Isomerase Pin1	3
1.3	Bekannte Inhibitoren für Pin1	5
2	Zielsetzung	6
3	Hauptteil.....	8
3.1	Alternative Synthesen für Br 6.....	8
3.1.1	α - Arylierung von Indancarbonsäureestern nach Hartwig bzw. Buchwald.....	9
3.1.2	Synthese über die Allylierung der Alkohole 20-22.....	11
3.2	Untersuchungen zur Hydrolyse von Br 6.....	13
3.3	Isomere von Br 6.....	16
3.3.1	Spiroisomer A: Spiro(indan-1,1'-isobenzofuran-3'-on) [Br 27].....	16
3.3.2	Spiroisomer B: Br 19.....	18
3.3.3	Aktivitäten.....	19
3.4	Arylindanylketone.....	20
3.4.1	Weg I: Fries-Verschiebung	22
3.4.2	Weg II: Friedel-Crafts-Reaktion	23
3.4.3	Weg III: Grignard-Reaktion	24
3.4.4	Weg IV: Addition von Aryllithiumverbindungen an Indancarboxylat	24
3.5	Derivate des Arylindanylketons Br 18.....	26
3.5.1	Optimierung des Indanylteils	26
3.5.2	Optimierung des Arylteils	30
3.5.3	Amid.....	35
3.6	Biphenylindanylketone.....	35
3.6.1	Synthese über Domino-Reaktion	35
3.6.2	Synthese über Suzuki-Kupplungen	38
3.7	Inhibierung von Pin1 durch Arylindanylketone.....	39
3.8	Synthese von enantiomerenreinen Derivaten.....	40
3.8.1	Kristallisation der Alkaloidsalze	41
3.8.2	Darstellung von (<i>R</i>)- und (<i>S</i>)-Br 45.....	43
3.8.3	Aktivitäten.....	48
3.9	Biotin-Derivat.....	49
3.9.1	Aminoderivat aus 2-Aminobenzonitril.....	49
3.9.2	Kupplung von geschützten Anilinen an Indancarbonsäure.....	50
3.9.3	Nitrierung und Reduktion.....	52
3.9.4	Biotinierung von Br 53.....	52
3.9.5	Suzuki-Kupplung mit 4-Aminomethylphenylboronsäure	57
3.9.6	Methoxybenzylamin-Derivat	59
3.9.7	Methylierung der Phenole Br 57 und Br 58	60
3.9.8	Aktivitäten der Nitro- und Aminoketone	61
3.9.9	Nitrierung von Br 31	61
3.9.10	Ersatz der Nitro- durch eine Tetrazolgruppe.....	62
3.10	Biochemische Untersuchungen mit den Inhibitoren	63
3.10.1	Inhibitionsmessungen.....	63
3.10.2	Reversibilitätstest	64
3.10.3	Wechselwirkung mit Jurkat-Tumorzellen	66
3.10.4	Einfluss auf den Zellzyklus	67
3.11	Arylindanylketone als Übergangszustandsanaloga.....	69
4	Zusammenfassung.....	71

5	Experimenteller Teil.....	77
5.1	Danksagung.....	77
5.2	Lösungsmittel und Reagenzien.....	78
5.3	Allgemeine Hinweise für die Arbeit unter Inertbedingungen.....	78
5.4	Bezugsquellen der verwendeten Chemikalien.....	78
5.5	Geräte.....	79
5.6	Darstellung von Indancarbonsäure und Derivaten.....	80
5.6.1	Inden-1-carbonsäure.....	80
5.6.2	Indan-1-carbonsäure.....	80
5.6.3	Indan-1-carbonsäurechlorid.....	81
5.6.4	Indan-1-carbonsäuremethylester.....	81
5.6.5	1-Methylindan-1-carbonsäure.....	82
5.6.6	Indan-1-carbonsäure-methoxy-methyl-amid (Weinreb-Amid).....	82
5.7	Arylierungen nach Hartwig / Buchwald.....	83
5.7.1	2-Bromphenyl-indan-1-carboxylat.....	83
5.7.2	Versuch der α -Arylierung nach Buchwald mit Xantphos (intramolekular)	84
5.7.3	Versuch der α -Arylierung nach Hartwig (intramolekular).....	84
5.7.4	Versuch der α -Arylierung nach Hartwig (intermolekular).....	84
5.8	Spiro-(indan-1,1'-5-methoxy-2,2'-benzofuran-3-on) [Br 19].....	85
5.9	Versuche zur Hydrolyse des Benzofuranons Br 10.....	86
5.9.1	Hydrolyse von Cumaranon.....	86
5.9.2	2-(2-Hydroxy-phenyl)-indan-2-carbonsäuremethylester [Br 20].....	86
5.9.3	Natrium-2-(2-hydroxyphenyl)-indan-2-carboxylat [Br 21].....	87
5.9.4	2-(2-Hydroxy-phenyl)-indan-2-carbonsäure [Br 23].....	88
5.10	Darstellung von Br 22.....	89
5.11	Synthese von Br 26 und Br 27 nach Beak.....	90
5.11.1	Spiro(5,7-Dimethoxyindan)-1,1'-isobenzofuran-3'-on [Br 26].....	90
5.11.2	Spiro(indan)-1,1'-isobenzofuran-3'-on [Br 27].....	91
5.11.3	2-(3 <i>H</i> -Inden-1-yl)-benzoesäuremethylester [Br 24].....	92
5.12	Darstellung neuer Derivate von Br 6.....	94
5.12.1	Darstellung von Br 29.....	94
5.12.2	Darstellung von Br 28, Br 36 und Br 37.....	97
5.12.3	Darstellung von Br 40.....	103
5.13	Darstellung der Arylindanylketone.....	107
5.13.1	(Indan-1-yl)(2-methoxyphenyl)methanon [Br 32] AAV2.....	107
5.13.2	(Indan-1-yl)(2-hydroxyphenyl)methanon [Br 31] AAV3.....	108
5.13.3	(Indan-1-yl)(2,5-dimethoxyphenyl)methanon [Br 13].....	110
5.13.4	(Indan-1-yl)(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)methanon [Br 18].....	111
5.13.5	Br 18 durch Friedel-Crafts-Reaktion.....	112
5.13.6	(5-Fluor-2-methoxyphenyl)(indan-1-yl)methanon [Br 33].....	112
5.13.7	(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)(indan-1-yl)methanon [Br 34].....	113
5.13.8	Darstellung von Br 38.....	114
5.13.9	Darstellung von Br 46.....	118
5.13.10	(4-(Dimethylamino)-2-methoxyphenyl)(indan-1-yl)methanon [Br 41].....	120
5.13.11	(4-(Dimethylamino)-2-hydroxyphenyl)(indan-1-yl)methanon [Br 42].....	121
5.13.12	(Indan-1-yl)(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)methanon [Br 44].....	122
5.13.13	(Indan-1-yl)(phenyl)methanon [Br 72].....	122
5.14	Pyridinderivate.....	123
5.14.1	Indan-1-yl-(2-methoxy-pyridin-3-yl)-methanon [Br 79].....	123
5.14.2	3-(Indan-1-carbonyl)-1 <i>H</i> -pyridin-2-on.....	124
5.14.3	Indan-1-yl-(3-methoxy-pyridin-2-yl)-methanon [Br 80].....	125

5.15	Derivate des Fluorketons Br 33.....	126
5.15.1	(5-Fluor-2-methoxy-phenyl)-(1-methyl-indan-1-yl)-methanon [Br 45]	126
5.15.2	(5-Fluor-2-methoxyphenyl)(indan-1-yl)methanol [Br 47].....	127
5.15.3	(1-Fluor-indan-1-yl)(5-fluor-2-methoxyphenyl)methanon [Br52].....	128
5.16	Darstellung von Br 48	129
5.16.1	1-Bromindan.....	129
5.16.2	2-Amino-4-(indan-1-yl)benzonnitril [Br 48]	130
5.17	Darstellung der Biphenylderivate Br 35, Br 39 und Br 43.....	131
5.17.1	(5'-Fluor-4,2'-dimethoxy-biphenyl-3-yl)-indan-1-yl-methanon [Br 39]	131
5.17.2	(5'-Fluor-4-hydroxy-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-indan-1-yl-methanon [Br35].....	133
5.17.3	(5'-Fluor-4,2'-dihydroxy-biphenyl-3-yl)-indan-1-yl-methanon [Br43].....	134
5.18	Br 50.....	136
5.19	Nitrierung und Reduktion der Aryl-Indanyl-Ketone.....	137
5.19.1	(Indan-1-yl)(2,5-dimethoxy-4-nitrophenyl)methanon [Br 55].....	137
5.19.2	(4-Amino-2,5-dimethoxyphenyl)(indan-1-yl)methanon [Br 53]	139
5.19.3	(2-Amino-3,6-dimethoxyphenyl)(indan-1-yl)methanon [Br 54]	139
5.19.4	Br 57 und Br 58	140
5.19.5	Herstellung einer Diazomethanolösung	143
5.19.6	(5'-Fluor-4-hydroxy-2'-methoxy-3'-nitro-biphenyl-3-yl)-indan-1-yl- methanon [Br 85].....	143
5.19.7	(5'-Fluor-4,2'-dimethoxy-5,3'-dinitro-biphenyl-3-yl)-indan-1-yl-methanon [Br 86].....	144
5.19.8	(3'-Amino-5'-fluor-4,2'-dihydroxy-biphenyl-3-yl)-indan-1-yl-methanon [Br 68].....	146
5.19.9	(5'-Fluor-4-hydroxy-2'-methoxy-5-nitro-biphenyl-3-yl)-indan-1-yl- methanon [Br 61]	147
5.19.10	(5-Amino-5'-fluor-4-hydroxy-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-indan-1-yl- methanon [Br 62].....	148
5.19.11	Br 87 und Br 88.....	149
5.20	Biotinylierung von Aminoderivaten.....	151
5.20.1	Br 53 – Biotin	151
5.20.2	Br 62 - Biotin.....	152
5.20.3	6-Aminohexansäure-(3-methoxy-phenyl)-amid.....	154
5.21	Synthese von Derivaten mit 4- und 6-gliedrigem Ring, Fluorenderivat, Amid.....	155
5.21.1	(1,2-Dihydrocyclobutabenzen-1-yl)(2-methoxyphenyl)methanon [Br 60]....	155
5.21.2	α -Tetrahydronaphtoesäure	156
5.21.3	(Indolin-1-yl)(2,4-dimethoxyphenyl)methanon [Br 63].....	157
5.21.4	(2,5-Dimethoxy-phenyl)-(9 <i>H</i> -fluoren-9-yl)-methanon [Br 84]	158
5.21.5	Cyclopentyl-(2-methoxy-phenyl)-methanon [Br 71]	159
5.22	Synthese von Aryl-Indanylketonen über das Weinrebamid.....	160
5.22.1	(5-Brom-2-methoxyphenyl)(indan-1-yl)methanon [Br 64] AAV4.....	160
5.22.2	2-Brom-1,4-dimethoxybenzol	162
5.22.3	Br 13 über das Weinrebamid.....	162
5.22.4	Br 32 über das Weinrebamid.....	162
5.22.5	Br 38 über das Weinrebamid.....	163
5.23	Darstellung von Biphenyl-Aryl-Ketonen durch Suzuki-Kupplung	163
5.23.1	(2',5'-Difluor-4-methoxy-biphenyl-3-yl)-indan-1-yl-methanon [Br 67] AAV5	163
5.23.2	Indan-1-yl-(4-methoxy-4'-trifluormethoxy-biphenyl-3-yl)-methanon [Br 66].....	164

5.23.3	Indan-1-yl-(4-methoxy-3',5'-bis-trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-methanon [Br 73].....	165
5.23.4	(4-Hydroxy-3',5'-bis-trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-indan-1-yl-methanon [Br 74].....	166
5.23.5	Indan-1-yl-(4-methoxy-2'-trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-methanon [Br 69].....	167
5.23.6	2,2,2-Trifluor- <i>N</i> -[3'-(indan-1-carbonyl)-4'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl]-acetamid [Br 78]	168
5.23.7	[5-(9 <i>H</i> -Carbazol-2-yl)-2-methoxy-phenyl]-indan-1-yl-methanon [Br 82]	170
5.24	Kupplung mit Pivalamiden.....	171
5.24.1	<i>N</i> -(3-methoxyphenyl)pivalamid.....	171
5.24.2	<i>N</i> -(4-methoxyphenyl)pivalamid.....	172
5.24.3	<i>N</i> -[2-(Indan-1-carbonyl)-3-methoxy-phenyl]-2,2-dimethyl-propionamid [Br 77]	172
5.24.4	<i>N</i> -[3-(Indan-1-carbonyl)-4-methoxy-phenyl]-2,2-dimethyl-propionamide und <i>N</i> -[2-(Indan-1-carbonyl)-4-methoxy-phenyl]-2,2-dimethyl-propionamid	173
5.25	Benzylaminoderivat	176
5.25.1	<i>N</i> -(4-Methoxy-benzyl)-2,2-dimethyl-propionamid.....	176
5.25.2	[3-(Indan-1-carbonyl)-4-methoxy-benzyl]-carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester [Br 81].....	176
5.25.3	(5-Aminomethyl-2-methoxy-phenyl)-indan-1-yl-methanon hydrochlorid [Br 83].....	177
5.26	Versuche zur Darstellung eines Triazolderivates.....	178
5.26.1	4-Methoxybenzonnitril.....	178
5.26.2	4-(Indan-1-carbonyl)-2,5-dimethoxy-benzonnitril.....	179
5.27	Darstellung von enantiomerenreinem Br 45	179
5.27.1	Veresterung von (1-Methyl-)indan-1-carbonsäure mit (<i>R</i>)- bzw. (<i>S</i>)-1,1,2-Triphenyl-ethan-1,2-diol.....	179
5.27.2	Methylierung der Ester und Diastereomerentrennung	181
5.27.3	Verseifung der diastereomerenreinen Ester	182
5.27.4	Umsetzung der enantiomerenreinen Methylindancarbonsäuren zu Br 45	183
5.27.5	(-)-(<i>R</i>)-Br 45 über das Weinreb-Amid	184
5.27.6	(+)-(<i>R</i>)-1-Methyl-indan-1-carbonsäuremethylester zur Bestimmung der absoluten Konfiguration	184
6	Spektrenanhang	186
6.1	Ausgewählte NMR-Spektren	186
6.2	Kristalldaten und Angaben zur Strukturuntersuchung von Br 18	198
6.3	Kristalldaten und Angaben zur Strukturuntersuchung von Br 45	200
6.4	Kristalldaten und Angaben zur Strukturuntersuchung von Br 35	202
6.5	Kristalldaten und Angaben zur Strukturuntersuchung von Br 85	204
7	Zusammenfassung der Br - Verbindungen	207
8	Abkürzungen	214
9	Literaturverzeichnis.....	215

1 Einleitung

1.1 Inhibitoren¹

Die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion wird durch Katalysatoren erhöht, indem diese sich vorübergehend mit den Reaktanden verbinden und so einen Übergangszustand schaffen, der eine geringere Aktivierungsenergie hat als der Übergangszustand der unkatalysierten Reaktion. Wenn die Reaktionsprodukte gebildet sind, wird der Katalysator wieder frei. Enzyme sind Proteine, die darauf spezialisiert sind, biologische Reaktionen zu katalysieren. Ihre katalytische Aktivität übertrifft bei weitem die künstlicher Katalysatoren.

Die Theorie der Enzymwirkung und Enzymkinetik wurde von L. Michaelis und M. L. Menten entwickelt. Nach ihrer Theorie verbindet sich das Substrat S mit dem Enzym E zu einem Enzym-Substrat-Komplex, der in einem zweiten Schritt in das freie Enzym sowie das Produkt P zerfällt.



Gleichung 1

Hieraus kann die Michaelis-Menten-Gleichung abgeleitet werden, die die Geschwindigkeitsgleichung für eine enzymkatalysierte Reaktion mit einem Substrat ist.

$$v_0 = \frac{[\text{S}] V_{\max}}{[\text{S}] + K_M}$$

Gleichung 2

Dabei ist v_0 die Anfangsgeschwindigkeit der Reaktion, V_{\max} die maximale Reaktionsgeschwindigkeit bei Substratsättigung, $[\text{S}]$ die Substratkonzentration und K_M die Michaelis-Menten-Konstante. Diese ist von der Enzymkonzentration unabhängig und gibt die Substratkonzentration an, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit halbmaximal ist.

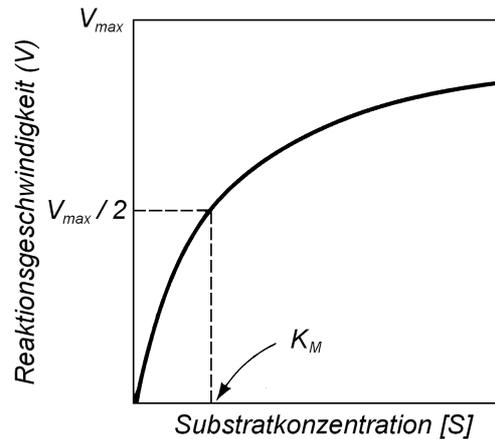
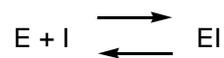


Abbildung 1

K_M ist somit ein Maß für die Stärke der Bindung zwischen Enzym und Substrat. Je kleiner K_M , desto größer ist die Affinität des Substrats. Trägt man die Reaktionsgeschwindigkeit gegen die Substratkonzentration auf, so ergeben sich Kurven wie in Abbildung 1. Bei niedrigen Substratkonzentrationen ist die Geschwindigkeit proportional zur Substratkonzentration. Bei hoher Konzentration ist das Enzym substratgesättigt und die Geschwindigkeit wird unabhängig von der Konzentration.

Substanzen, die Enzyme hemmen, werden Inhibitoren genannt. Es wird zwischen reversiblen und irreversiblen Inhibitoren unterschieden. Bei der reversiblen Hemmung nimmt der Inhibitor an einem Gleichgewicht mit dem Enzym oder dem Enzym-Substrat-Komplex teil. Eine wesentliche Eigenschaft von reversiblen Inhibitoren ist, dass die ursprüngliche Enzymaktivität nach Entfernen des Inhibitors wieder hergestellt ist. Irreversible Inhibitoren hingegen binden häufig kovalent an eine zur Katalyse benötigte funktionelle Gruppe und deaktivieren das Enzym auf diese Art und Weise permanent.

Es gibt drei Typen von reversiblen Inhibitoren: kompetitive, unkompetitive und nicht-kompetitive. Kompetitive Inhibitoren konkurrieren mit dem eigentlich Substrat um das aktive Zentrum des Enzyms, so dass eine höhere Substratkonzentration benötigt wird, um die maximale Reaktionsgeschwindigkeit zu erreichen. Es bildet sich ein Enzym-Inhibitor-Komplex (EI) analog dem Enzym-Substrat-Komplex.



Gleichung 3

Die Inhibitorkonstante K_i ist die Dissoziationskonstante des Enzym-Inhibitor-Komplexes.

$$K_i = \frac{[E][I]}{[EI]}$$

Gleichung 4

Nicht-kompetitive Inhibitoren binden nicht am aktiven Zentrum des Enzyms, sondern an einer anderen Stelle und deaktivieren dieses. Durch die teilweise Deaktivierung kann die ursprüngliche V_{\max} nicht mehr erreicht werden. K_M bleibt bei Gegenwart eines nicht-kompetitiven Inhibitors unverändert, weil die Aktivität des Teils des Enzyms, welches nicht inhibiert ist, unverändert ist.

Bei der sogenannten unkompetitiven Hemmung bindet der Inhibitor nicht an das freie Enzym, sondern an den Enzym-Substrat-Komplex und bildet einen inaktiven Enzym-Substrat-Inhibitor-Komplex, der nicht weiterreagieren kann.

Je kleiner also die Dissoziationskonstante K_i ist, desto stärker bindet der Inhibitor an das Enzym und desto effektiver ist dieser.

Eine andere Kenngröße für die Inhibitoraktivität ist der IC_{50} -Wert. Dieser gibt an, bei welcher Inhibitorkonzentration die Enzymaktivität um die Hälfte herabgesetzt ist.

1.2 Die Peptidyl-Prolyl-cis/trans-Isomerase Pin1

Peptidyl-Prolyl-*cis/trans*-Isomerasen (PPIasen) sind Enzyme, welche die *cis/trans*-Isomerisierung von Peptidbindungen vor einem Prolyrest katalysieren^{2, 3}. Eine Peptidbindung ist aufgrund ihres Doppelbindungscharakters planar. Für die Isomerisierung muß eine Aktivierungsenergie von 75-100 kJ/mol aufgebracht werden, die von PPIasen verringert wird⁴.

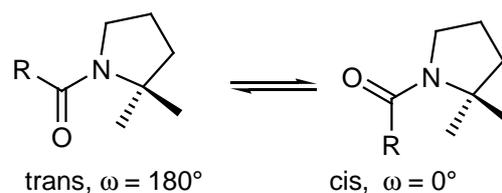


Abbildung 2

Die *cis/trans* - Isomerisierung ist bedeutsam für die Proteinfaltung und bei dieser häufig der geschwindigkeitsbestimmende Schritt⁵.

PPIasen werden in drei Familien, die Cyclophiline, die FK506 bindenden Proteine (FKBPs) und die Parvuline eingeteilt. Pin1, das zu den Parvulinen zählt, ist ein Protein, das aus 163 Aminosäuren besteht. Homologe von Pin1 finden sich konserviert in fast allen eukaryontischen Zellen. Eine Kristallstruktur wurde 1997 vorgestellt (Abbildung 3)⁶. Zu erkennen ist eine N-terminale WW-Domäne, die aus 39 Aminosäuren besteht und für Protein-

Protein Wechselwirkungen und somit für die Substratspezifität verantwortlich ist, sowie eine C-terminale PPIase-Domäne, welche die katalytische Aktivität bewirkt.

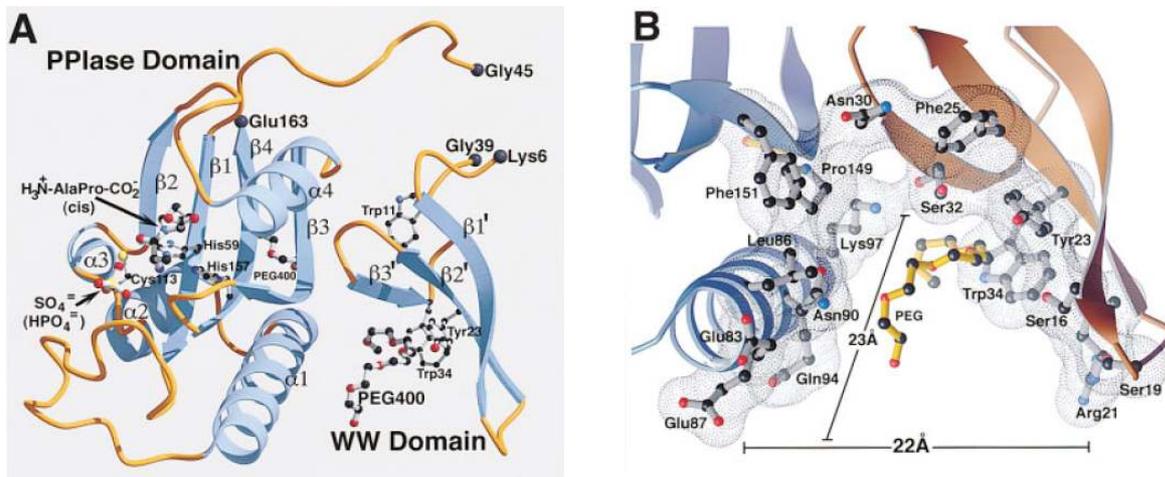


Abbildung 3

Pin1 ist spezifisch für phosphoryliertes Ser oder Thr vor einem Prolin (pSer/pThr-Pro)^{7, 8, 9} und spielt im Zellzyklus eine wichtige Rolle. Dieser wird in eukaryontischen Zellen in die Phasen G₁ (Chromosomenreplikation), S (DNA Replikation), G₂ (Vorbereitung der Mitose) und M (Mitose) unterteilt. Für einen reibungslosen Übergang zwischen diesen Stadien werden eine Reihe von Enzymen benötigt, welche evolutionär hochgradig konserviert sind. Pin1, das ausschließlich im Zellkern vorhanden ist, ist neben anderen Enzymen bedeutsam für den Übergang von der G₂- in die M-Phase.

Das Ausschalten von Pin1 bewirkt in HeLa Krebszellen oder in der Hefe das Anhalten des Zellzyklus in der Mitose. Demgegenüber wird der Zellzyklus in HeLa Zellen, in denen Pin1 überexprimiert wird, in der G₂-Phase gestoppt¹⁰. In mehreren menschlichen Tumorgeweben wie in Brustkrebszellen ist Pin1 überexprimiert. Auch in diesen Zellen bewirkt das Ausschalten von Pin1 Apoptose. Andererseits wurde festgestellt, dass Pin1 Knockout Varianten der Maus oder von *Drosophila* dennoch lebensfähig sind¹¹.

Deshalb hat sich Pin1 als vielversprechendes Ziel in der Wirkstoffentwicklung gegen verschiedene Krebsarten entwickelt. Pin1 ist zudem in andere biologische Prozesse involviert, genannt sei zum Beispiel die Wechselwirkung mit dem phosphorylierten tau Protein im Gehirn, das mit der Entstehung der Alzheimer-Krankheit in Verbindung gebracht wird. Die Verknüpfung dieser Tatsachen macht es interessant, nach Substanzen zu suchen, die Pin1 *in vivo* spezifisch inhibieren können.

1.3 Bekannte Inhibitoren für Pin1

Als erstes Molekül, welches Pin1 inhibiert, wurde Juglon, 5-Hydroxy-1,4-naphtochinon **1** beschrieben¹².

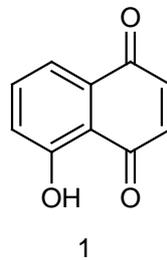


Abbildung 4

Juglon **1** ist ein irreversibler Inhibitor, der eine Michael-Reaktion mit den SH-Resten in Cys41 und Cys69 eingeht und spezifisch für die Parvuline ist; andere PPIasen werden nicht inhibiert. Allerdings ist auch eine Inhibierung anderer Enzyme wie der Pyruvatdecarboxylase beobachtet worden. Der K_i -Wert beträgt 55.9 ± 20.4 nM.

Von Uchida¹³ wurden polyaromatische reversible Inhibitoren durch Bibliotheksscreening identifiziert, als Beispiel sei PiB **2** mit einem IC_{50} Wert von 1.5 μ M genannt (Abb. 5).

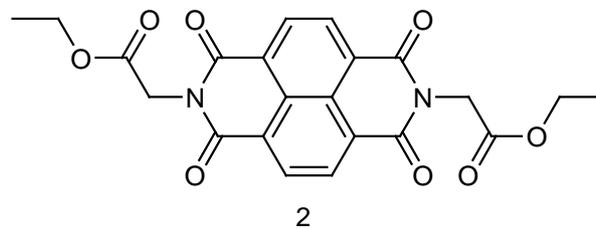
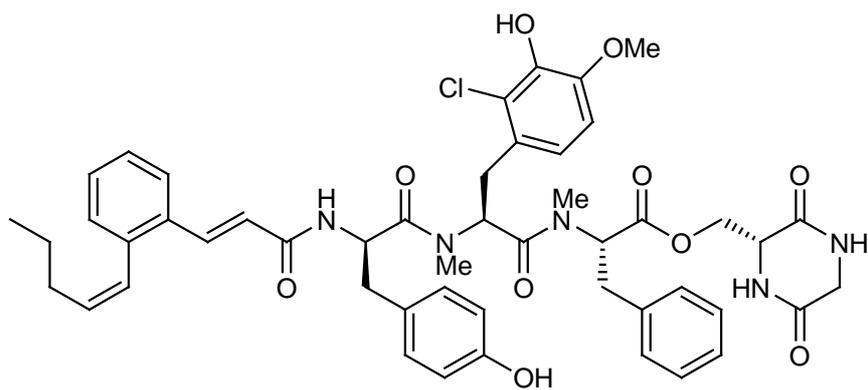


Abbildung 5

Es konnte gezeigt werden, dass Inhibitoren dieses Typs das Wachstum von Krebszellen, welche Pin1 überexprimieren, reduzieren können.

Von H. Waldmann¹¹ wurden Derivate des Naturstoffes Pepticinnamin E synthetisiert. Diese peptidanalogen Substanzen inhibieren Pin1 bis hinunter zu $K_i = 0.6$ μ M und führen in Krebszellen ebenfalls zur Apoptose.



Pepticinnamin E

Abbildung 6

Ein weiterer Ansatz für die Entwicklung von spezifischen Inhibitoren für Pin1 sind Substratmimetika, bei denen ein natürliches Substrat z.B. durch den Einbau von D-Aminosäuren modifiziert wird. Außerdem werden Modifikationen gemacht um einen raschen Abbau in der Zelle zu vermeiden. Nach diesem Konzept sind Inhibitoren bis $K_i = 1.2 \text{ nM}$ synthetisiert worden¹⁴. Eine Übersicht über diese Inhibitoren findet sich in der Literatur¹⁵. Der entscheidende Nachteil dieser Substanzen ist die fehlende Zellgängigkeit.

2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, die von A. Hessamian - Alinejad^{16,17} vorgestellten Inhibitoren zu verbessern. Dazu zählt es, die Synthese des potentesten Inhibitors **Br 6** ($K_i = 6 \mu\text{M}$) zu vereinfachen sowie durch Modifikation in der Struktur Verbesserungen hinsichtlich der Aktivität, der Wasserlöslichkeit sowie der Spezifität gegenüber Pin1 zu erreichen.

*Die Bestimmung der Aktivitäten der synthetisierten Verbindungen sowie andere biochemische Untersuchungen wurden von der Max-Planck-Forschungsstelle für Enzymologie der Proteinfaltung, Halle, durchgeführt. Alle dort untersuchten Substanzen tragen die Bezeichnungen **Br X** ($X=6-88$), welche auch im folgenden beibehalten werden. Eine Übersicht über diese Verbindungen findet sich in Kapitel 7.*

Außerdem wurde beobachtet, dass **Br 6** nicht stabil ist und im Reaktionsmedium hydrolysiert wird, wobei nur die hydrolysierte Form aktiv gegenüber Pin1 ist. Dieser Befund soll weiter untersucht werden.

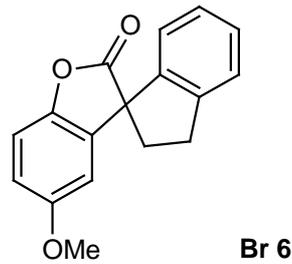


Abbildung 7

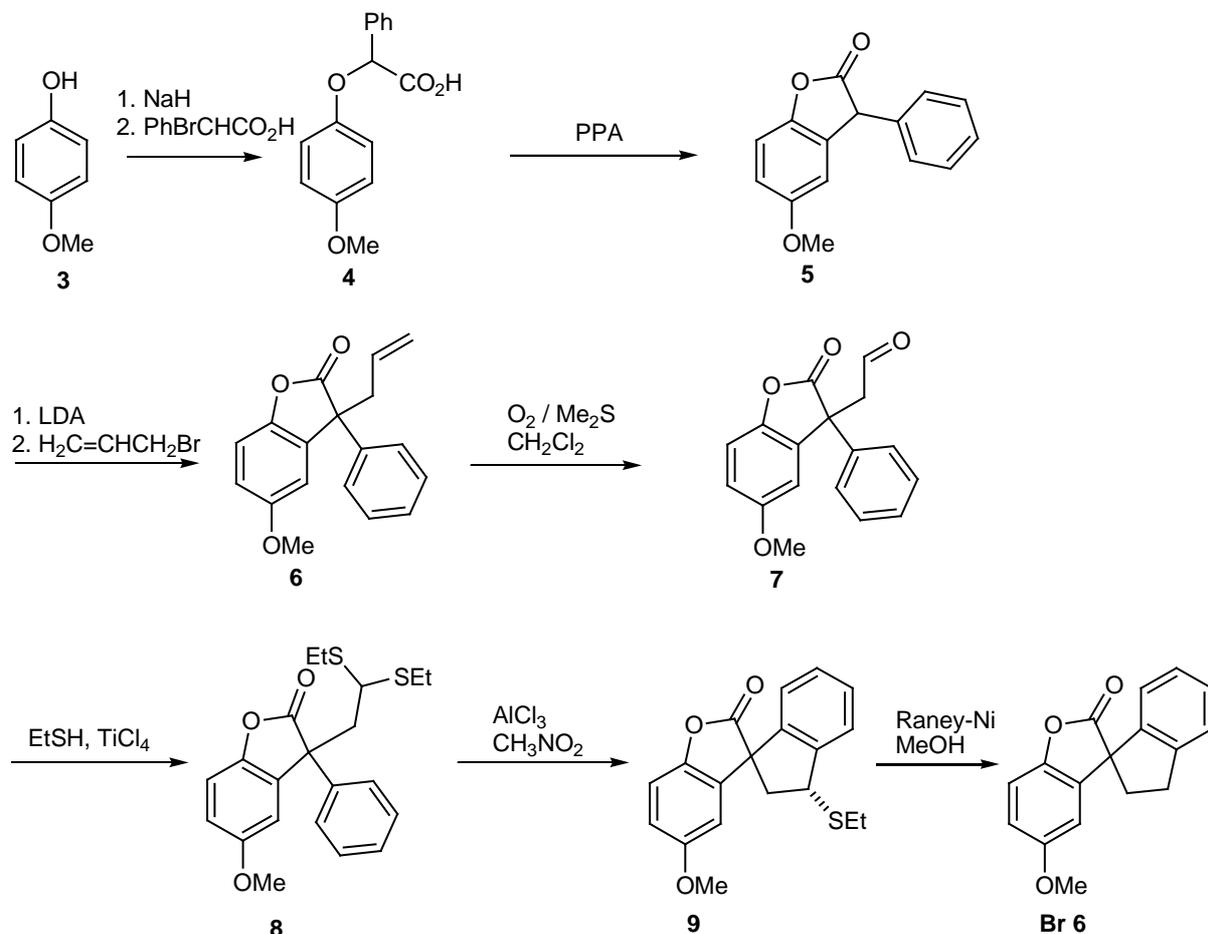
Ist ein Inhibitor gefunden worden, der den genannten Anforderungen genügt, so sollte außerdem versucht werden diesen – sofern er chiral ist – enantiomerenrein zu erhalten, da unterschiedlich hohe Inhibition der beiden Enantiomeren erwartet wurde.

Zudem soll versucht werden, einen biotinylierten Inhibitor zu synthetisieren, wodurch gezeigt werden könnte, dass die biologische Aktivität der erhaltenen Moleküle tatsächlich auf die Inhibierung von Pin1 zurückzuführen ist. Zudem könnte durch eine derartige Verbindung bewiesen werden, dass der Inhibitor reversibel an das Enzym bindet.

3 Hauptteil

3.1 Alternative Synthesen für Br 6

Zunächst sollte versucht werden eine verbesserte Synthese für **Br 6** zu entwickeln, um darauf aufbauend neue Derivate zu erhalten und die Struktur zu optimieren. **Br 6** wurde erstmalig von A. Hessamian – Alinejad¹⁶ in einer siebenstufigen Synthese dargestellt (Schema 1).



Schema 1

4-Hydroxyanisol **3** wird nach Williamson mit α -Bromphenyllessigsäure zu **4** verethert. Nach der Cyclisierung mit Polyphosphorsäure entsteht unter Umlagerung das Furanon **5**. Dieses wird mit LDA deprotoniert und mit Allylbromid zu der Allylverbindung **6** umgesetzt. Durch Ozonolyse erhält man den entsprechenden Aldehyd **7**, der unter TiCl₄-Katalyse in das Thioacetal **8** überführt wird. Durch eine Thia-Friedel-Crafts-Cyclisierung mit

Aluminiumtrichlorid wird die spiro-Verbindung **9** erhalten, die durch Behandlung mit Raney-Nickel schließlich zu **Br 6** entschwefelt wird.

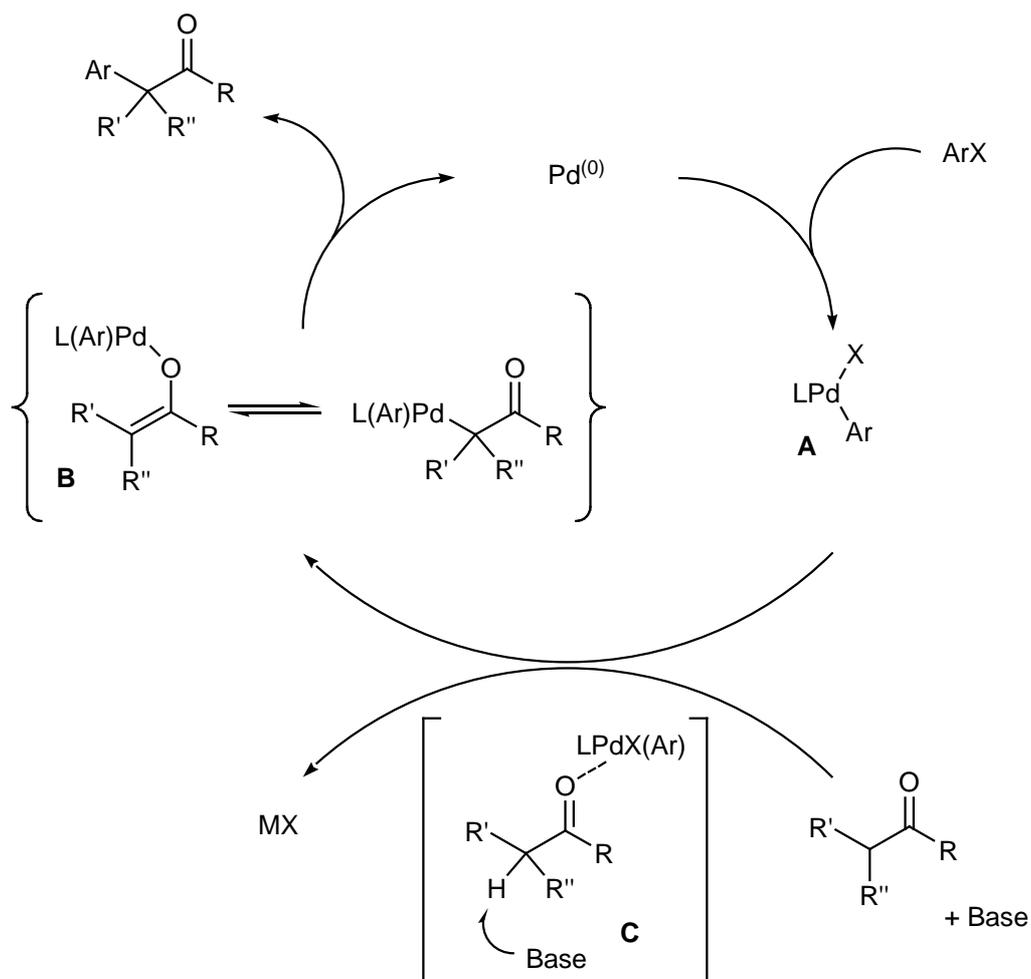
3.1.1 α - Arylierung von Indancarbonsäureestern nach Hartwig bzw. Buchwald

Eine Möglichkeit **Br 6** auf einfacherem Wege zu erhalten macht sich als Schlüsselschritt die von Hartwig^{18,19,20} und Buchwald²¹ entwickelte α -Arylierung von Estern und Ketonen zunutze (Schema 2).



Schema 2

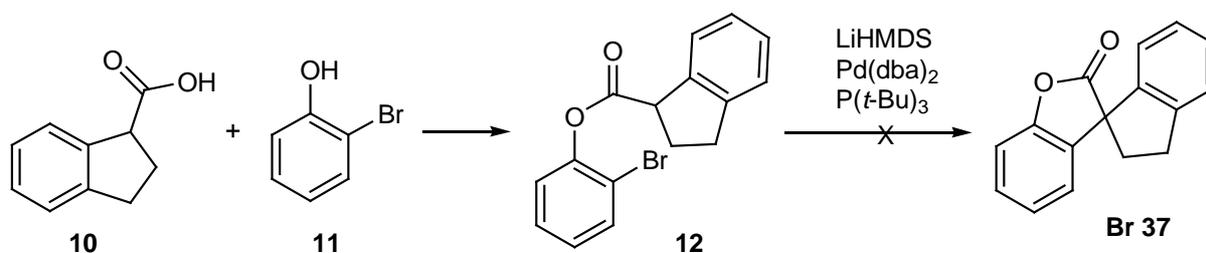
Der Mechanismus verläuft vermutlich über die oxidative Addition des Arylbromids ArX an Pd(0) zu **A**. Die Substitution des Bromids durch das Enolat-Anion **C** führt zu dem Intermediat **B**, welches nach reduktiver Eliminierung das arylierte Keton sowie den regenerierten Katalysator liefert (Schema 3).



Schema 3

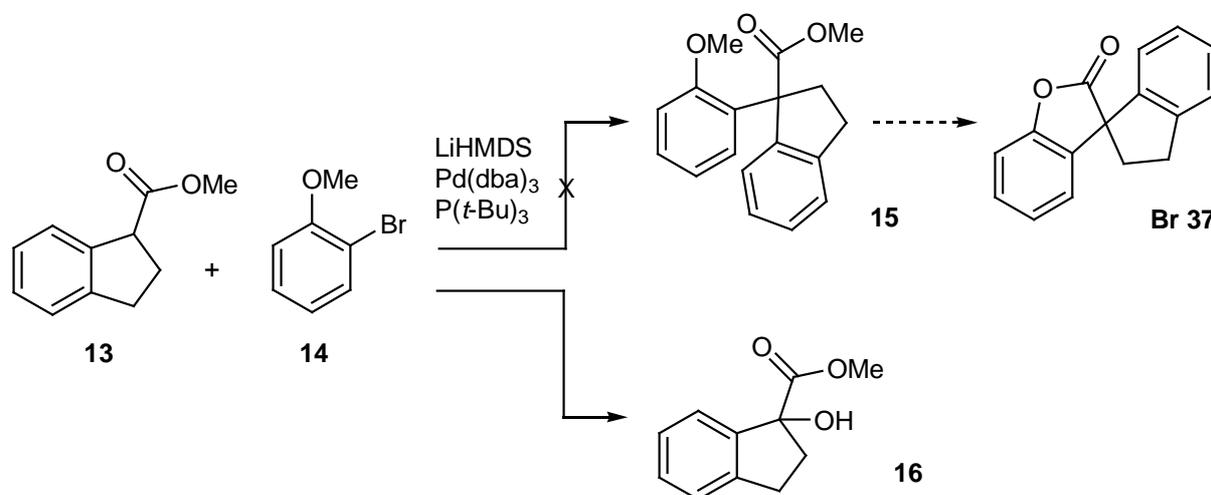
Als Palladiumquelle dient $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, als Liganden werden unter anderem BINAP, $\text{P}(t\text{Bu})_3$ oder Xantphos verwendet.

Angewendet auf die hier gegebene Zielsubstanz könnte einerseits intramolekular der aus Indancarbonsäure **10** und 2-Bromphenol **11** erhaltene Ester **12** cyclisiert werden um direkt zum gewünschten Produkt **Br 37**, das abgesehen von der fehlenden Methoxygruppe identisch zu **Br 6** ist, zu gelangen (Schema 4).



Schema 4

Alternativ ist auch eine intermolekulare Reaktion von Indancarbonsäuremethylester **13** mit 2-Bromanisol **14** zum Ester **15** denkbar, welcher anschließend noch entschützt werden müsste und schließlich zu Br **37** cyclisieren sollte (Schema 5).

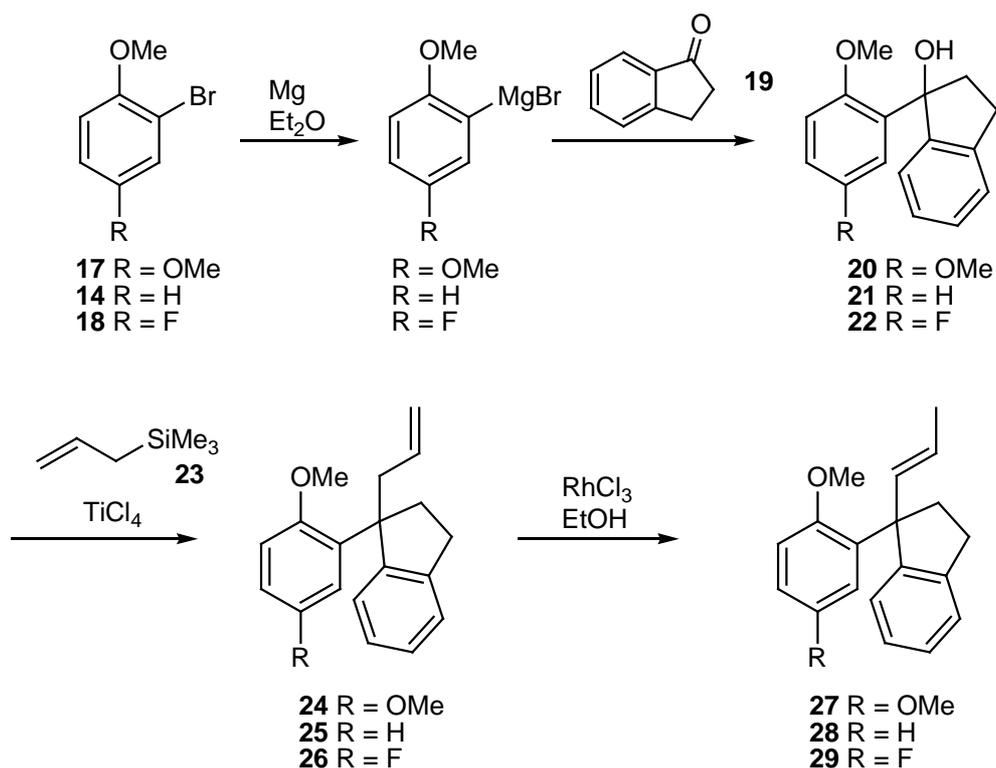


Schema 5

Beide Wege wurden verfolgt, allerdings konnte das jeweils gewünschte Produkt nicht nachgewiesen werden. Bei der intermolekularen Variante konnte lediglich der in α -Position hydroxylierte Indancarbonsäuremethylester **16** isoliert werden.

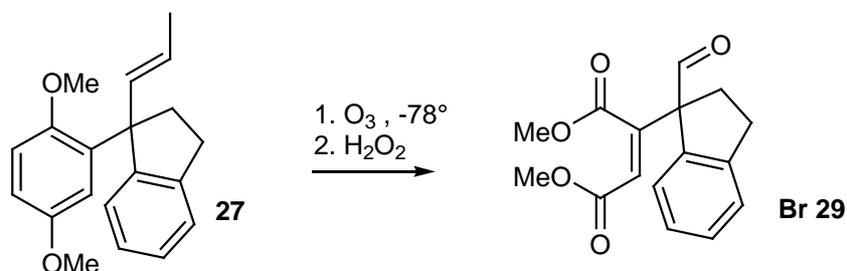
3.1.2 Synthese über die Allylierung der Alkohole 20-22

Eine weitere Synthesestrategie macht sich als Schlüsselschritt die von W. Kotter²² beschriebene Ti(IV) katalysierte Allylierung von Alkoholen mit Allyltrimethylsilan **23** zunutze (Schema 6).



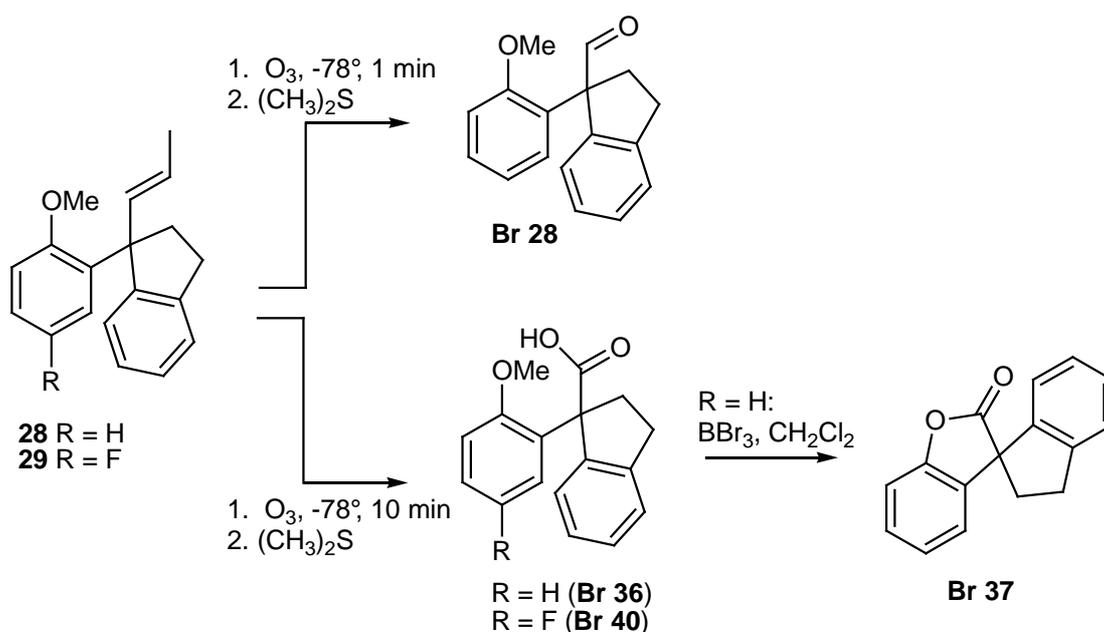
Schema 6

Hierzu wurde ein *o*-Bromanisol (**14**, **17** bzw. **18**) mit Magnesium zu dem entsprechendem Grignard-Reagens umgesetzt. Dieses wurde an Indanon **19** addiert um den Alkohol **20-22** zu erhalten. Dieser wird dann allyliert (**24-26**) und die neu eingeführte Doppelbindung mit RhCl_3 verschoben (**27-29**). Geplant war nun die Doppelbindung durch Ozonolyse zu spalten, um die entsprechenden Säuren zu erhalten. Beim *p*-Methoxyderivat **27**, das zuerst synthetisiert wurde, wurde trotz kurzer Reaktionsdauer lediglich **Br 29** erhalten, bei dem zwar die Doppelbindung zum Aldehyd gespalten wurde, aber gleichzeitig die Oxidation des Aromaten zum Diester als unerwünschte Nebenreaktion auftrat (Schema 7).



Schema 7

Um diese Reaktion zu vermeiden wurde außerdem das *para*-Fluorderivat **29** und das in *para*-Position unsubstituierte Derivat **28** dargestellt. In beiden Fällen gelang die Ozonolyse zu den Säuren **Br 36** und **Br 40**, ohne dass eine Oxidation des Aromaten beobachtet wurde. Bei Verbindung **28** und kurzer Reaktionsdauer wurde der Aldehyd **Br 28** gebildet und isoliert (Schema 8).

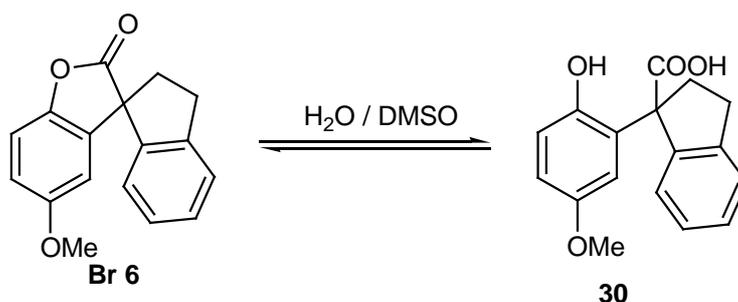


Schema 8

Als letzter Schritt wurde nun die Methylschutzgruppe mit BBr_3 entfernt, die entstandene Hydroxysäure cyclisierte spontan zu **Br 37**.

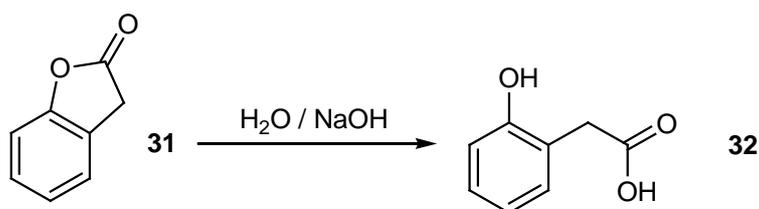
3.2 Untersuchungen zur Hydrolyse von Br 6

Eine spätere Analyse der von A. Hessamian – Alinejad¹⁶ synthetisierten Probe von **Br 6** mittels HPLC ergab, dass das Benzofuranon in dem $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$ Messmedium teilweise zu der offenkettigen Hydroxysäure **30** hydrolysierte. Nach Auftrennung der beiden Komponenten zeigte sich, dass nur die offenkettige Verbindung **30** gegenüber Pin1 aktiv war (Schema 9).

**Schema 9**

Um diesen Sachverhalt zu verifizieren sollte **30** gezielt dargestellt werden.

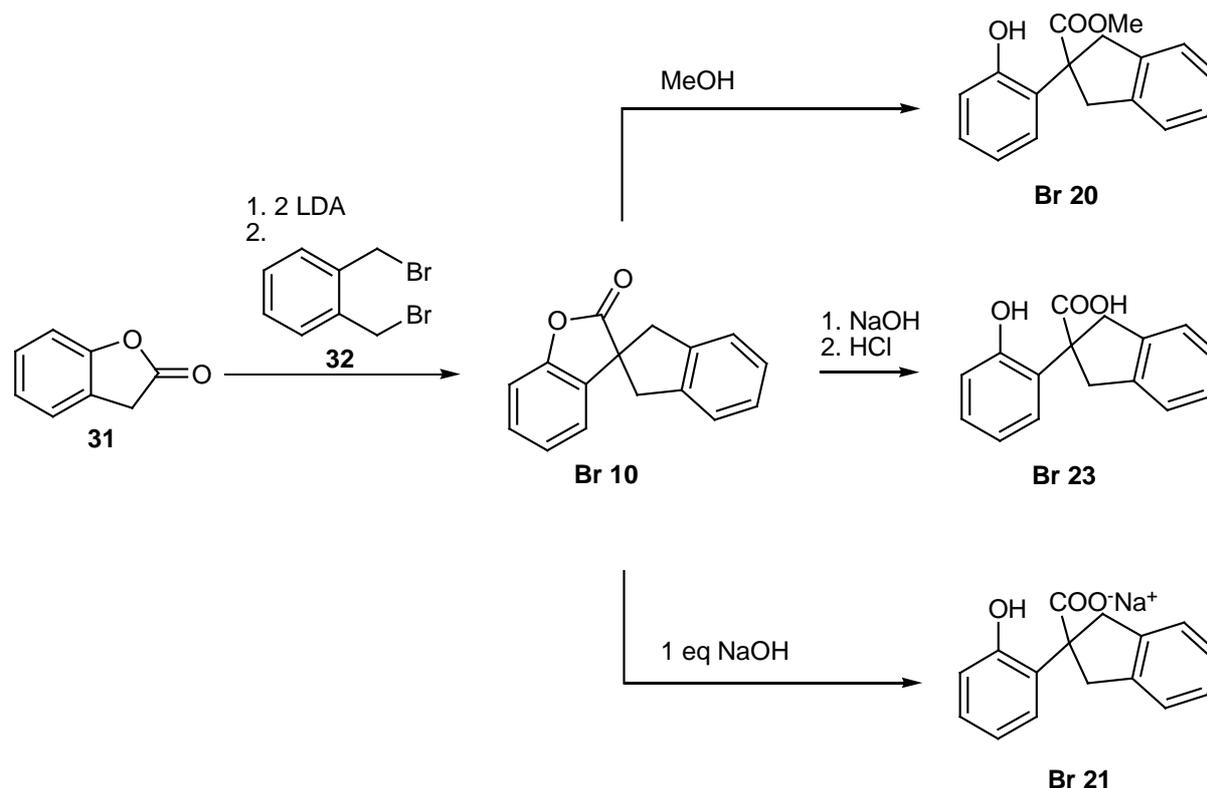
Literaturbekannt²³ ist die basenkatalysierte Hydrolyse von *3H*-Benzofuran-2-on **31** (Schema 10).

**Schema 10**

Die Hydrolyse dieser Substanz mit Natronlauge zur Hydroxysäure **32** konnte reproduziert werden und die offenkettige Verbindung konnte durch unterschiedliche Verschiebungen im ¹H-NMR und durch IR-Spektroskopie nachgewiesen werden. Das Absorptionsmaximum der Carbonylgruppe des Esters liegt bei 1799.9 cm⁻¹, während das der Säure bei 1716.1 cm⁻¹ liegt.

Für einen direkten Vergleich der biologischen Aktivität beider Komponenten wurde nicht **Br 6**, sondern das leichter zugängliche und ebenfalls bereits von A. Hessamian - Alinejad dargestellte **Br 10** ausgewählt.

Br 10 wird durch Deprotonierung von *3H*-Benzofuran-2-on **31** mit LDA und anschließender Reaktion mit α,α' -Dibrom-*o*-xylol **32** dargestellt (Schema 11).



Schema 11

Die Hydrolyse von **Br 10** zu **Br 23** konnte wieder durch Reaktion mit wässriger Natronlauge durchgeführt werden. Nach vorsichtigem Ansäuern auf $\text{pH} = 4$ konnte das hydrolysierte Produkt mit Diethylether extrahiert werden. Bei der Untersuchung des Produkts durch NMR-Spektroskopie zeigte sich aber, dass nach dem Lösen der Substanz in Deuteriochloroform bereits nach wenigen Stunden eine Rückreaktion einsetzt und schließlich nur noch **Br 10** nachgewiesen werden kann.

Auch im IR-Spektrum gelang der Nachweis der hydrolysierten Substanz. Das Absorptionsmaximum der Carbonylgruppe verschiebt sich von 1802 cm^{-1} nach 1703 cm^{-1} .

Um die Rückreaktion zu **Br 10** bei den Messungen der Aktivität auszuschließen, wurde auch noch das Natriumsalz **Br 21** sowie der Methylester **Br 20** dargestellt. Das Natriumsalz wurde durch Reaktion von **Br 10** mit einem Äquivalent Natriumhydroxid in einem Wasser/Ethanol-Gemisch und anschließendem Entfernen des Lösungsmittels erhalten, der entsprechende Methylester **Br 20** konnte durch Veresterung von **Br 10** mit Methanol erhalten werden.

Die Inhibitionskonstante von **Br 10** beträgt, je nach Messung, $K_i = 6.5\text{ }\mu\text{M}$ oder $K_i = 30\text{ }\mu\text{M}$. Bei der Vermessung einer Probe war sogar überhaupt keine Aktivität festzustellen.

Ein Vergleich der Inhibitionskonstanten von **Br 10**, **Br 20** ($K_i = 96\text{ }\mu\text{M}$), **Br 21** ($K_i = 45\text{ }\mu\text{M}$) und **Br 23** ($K_i = 23\text{ }\mu\text{M}$) zeigt, dass Pin1 ausschließlich von den offenkettigen Verbindungen inhibiert wird, während bei einer Probe von **Br 10** keinerlei Aktivität festzustellen war. Diese

Ergebnisse untermauern die Vermutung, dass bei dieser Substanzklasse im Messmedium ein Hydrolysegleichgewicht vorliegen muss, welches eine reproduzierbare Ermittlung der Inhibitionskonstanten unmöglich macht und es nahe legt, die weitere Entwicklung in Richtung von Molekülen zu lenken, bei denen dieses Problem nicht in Erscheinung tritt.

3.3 Isomere von Br 6

Von der bislang aktivsten Verbindung **Br 6** bzw. **Br 37** existieren 2 spirocyclische Konstitutionsisomere, **Br 27** und **33**, welche ebenfalls vielversprechende Inhibitoren sein könnten und deshalb synthetisiert werden sollten (Abb. 8).

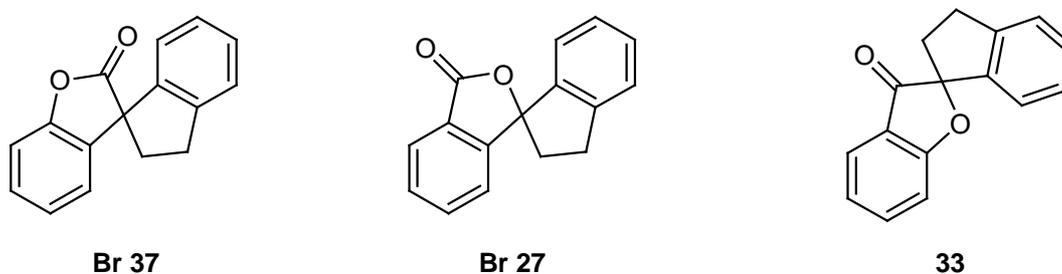
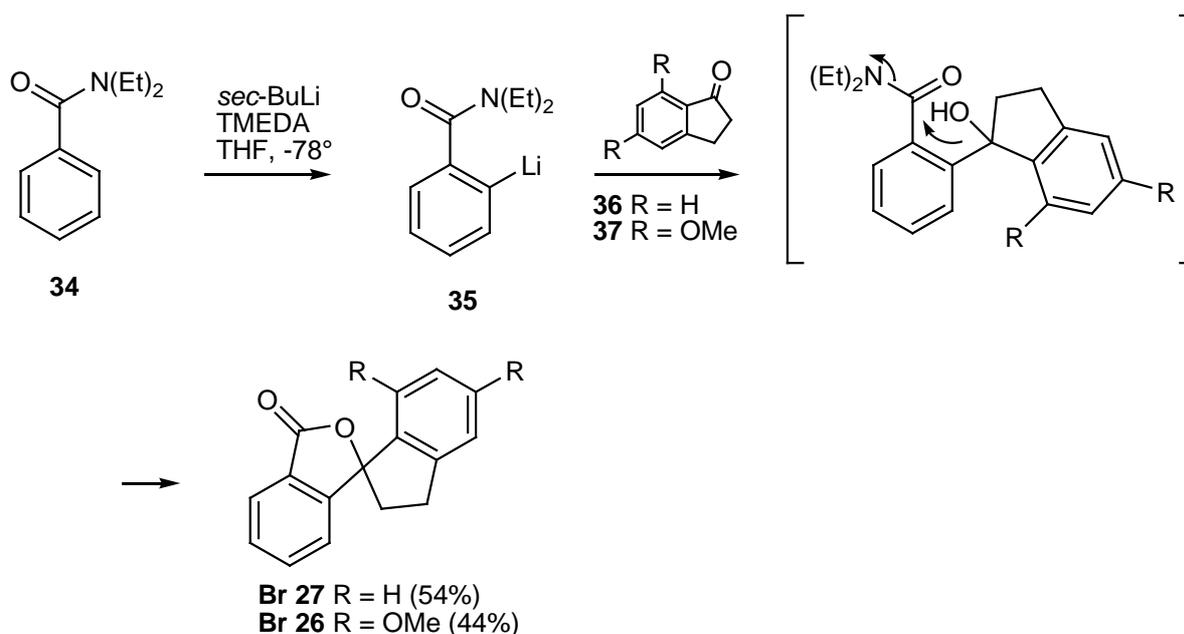


Abbildung 8

3.3.1 Spiroisomer A: Spiro(indan-1,1'-isobenzofuran-3'-on) [Br 27]

Für die Darstellung von **Br 27**, welches bereits literaturbekannt ist^{24,25}, wurde eine von Beak^{26,27} beschriebene Methode gewählt. *N,N*-Diethylbenzamid **34** wird mit *sec*-BuLi selektiv *o*-lithiiert. Daran wird anschließend Indanon **36** als Elektrophil addiert. Der intermediäre Alkohol geht schließlich eine Ringschlussreaktion zu dem Phtalid **Br 27** ein (Schema 12).

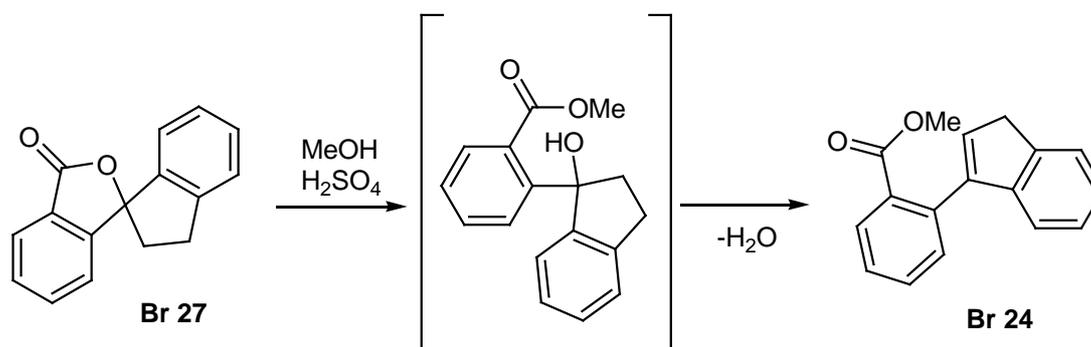


Schema 12

Da **Br 27** (R = H) nur schlecht löslich ist und so eine Messung der Inhibition unmöglich war wurde außerdem **Br 26** aus 5,7-Dimethoxyindanon **37** synthetisiert (R = OMe).

Da aber auch bei dieser Verbindung vermutet werden muß, dass nicht das Benzofuranon sondern die entsprechende Hydroxysäure aktiv ist, wurde versucht, auch diese durch Behandlung mit Natronlauge zu erhalten, jedoch konnte diese Komponente nicht nachgewiesen werden.

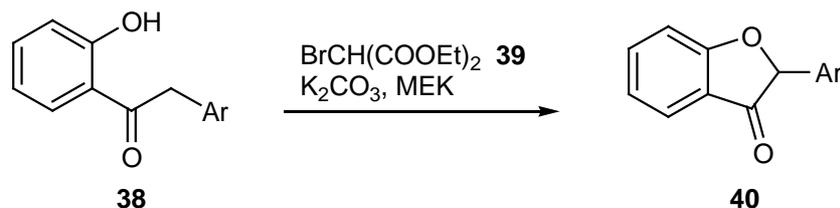
Bei dem Versuch, den Methylester von **Br 27** zu erhalten, wurde spontan Wasser eliminiert, so dass **Br 24** entstand (Schema 13).



Schema 13

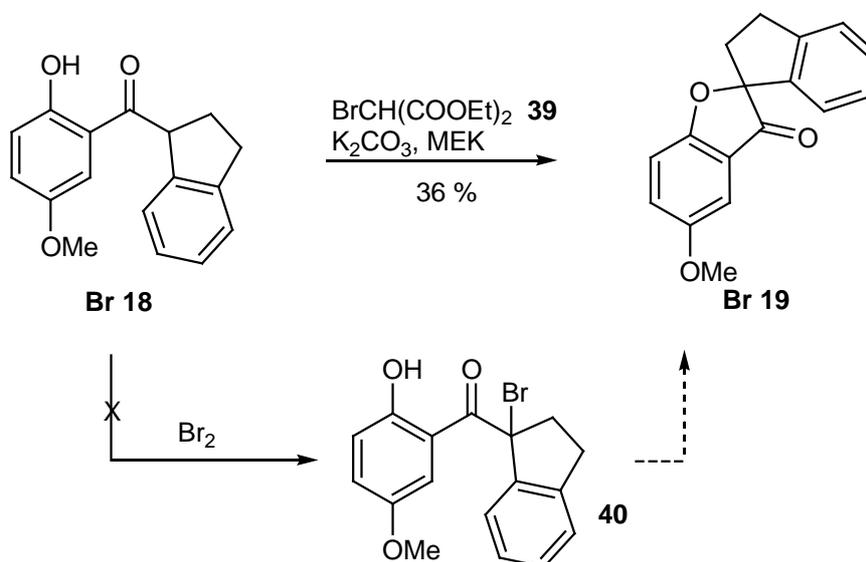
3.3.2 Spiroisomer B: Br 19

Der Schlüsselschritt bei der Synthese von **33** ist eine Cyclisierungsreaktion, von der M.V. Paradkar²⁸ berichtet. Dieser erhielt 2-Aryl-3(2*H*)benzofuranon **40** aus der Umsetzung von 2-Hydroxydesoxybenzoinen **38** mit Diethylbrommalonat **39** in Gegenwart von Kaliumcarbonat und Methyläthylketon (Schema 14).



Schema 14

Aus praktischen Gründen wurde das Methoxyderivat **Br 19** für die Synthese ausgewählt. Um nach dieser Methode die gewünschte Verbindung zu erhalten, wurde **Br 18** mit Diethylbrommalonat **39** umgesetzt. Das als Edukt benötigte **Br 18** kann durch verschiedene Methoden gewonnen werden, worauf noch im folgenden Kapitel eingegangen wird (Schema 15).



Schema 15

Diese Umsetzung verlief erfolgreich, aber mit einer unbefriedigenden Ausbeute von 36 %. Der Mechanismus dieser Reaktion muß über das intermediäre Bromid **40** verlaufen²⁹. Deshalb wurde versucht durch Bromierung in α -Position gezielt das Bromid zu synthetisieren um

dieses anschließend zu **Br 19** zu cyclisieren. Bei der Bromierung konnte aber kein Produkt erhalten werden.

3.3.3 Aktivitäten

Betrachtet man alle bisher synthetisierten Inhibitoren, so kann man feststellen, dass **Br 19** ($K_i = 77 \mu\text{M}$) und **Br 26** ($K_i = 54 \mu\text{M}$) weit weniger aktiv sind als **Br 6**. Diese Verbindung selbst weist eine recht hohe Aktivität auf, allerdings ist die Synthese auch mit der beschriebenen alternativen Methode über die Allylierung sehr aufwendig. Zudem sind die Ergebnisse nicht zuverlässig reproduzierbar, weil nicht festzustellen ist, ob die geschlossene oder die offenkettige Verbindung im Messmedium vorliegt und sich das Verhältnis mit der Zeit ändern kann. Das neu synthetisierte Derivat **Br 37** ist trotz der ähnlichen Struktur deutlich weniger aktiv als **Br 6**.

Substanz	K_i [μM]	IC 50 [μM]	Substanz	K_i [μM]	IC 50 [μM]
Br 13	50		Br 27	unlöslich	
Br 18	12 / 8.7	17 / 5.8	Br 28	87.4	87.0
Br 19	77	100	Br 29	8.2	7.9
Br 20	96	104	Br 36	615.4	617.6
Br 21	45	35	Br 37	30.8	15.9
Br 22	unlöslich		Br 40	149.5	149.4
Br 23	23	21	Br 49	85.3	84.2
Br 26	54.7	54.3			

Tabelle 1

Erstaunlich ist jedoch, dass **Br 18**, das als Edukt für die Synthese von **Br 19** diente, mit einer Aktivität von $K_i = 8.7 \mu\text{M}$ fast ebenso gut inhibiert wie **Br 6**. Zudem ist dieses Ergebnis problemlos reproduzierbar, da das Molekül stabil ist und keine Isomerisierung oder sonstige Reaktionen im Messmedium zu erwarten sind. Das methyl-geschützte **Br 18**, nämlich **Br 13**, war bereits von A. Hessamian – Alinejad¹⁶ synthetisiert und untersucht worden, zeigte allerdings lediglich eine Aktivität von $K_i = 50 \mu\text{M}$, und die Entwicklung dieses Strukturtyps wurde nicht weiter verfolgt. Wie sich im Folgenden noch herausstellen wird, ist in der Substanzklasse der Arylindanylketone gerade **Br 13** eine der am schlechtesten inhibierenden Verbindungen.

Der Vergleich von **Br 13** und **Br 18** zeigt, dass hier kleine Veränderungen im Molekül recht große Unterschiede in der Aktivität hervorrufen können. Nicht zuletzt ist die Synthese dieser Arylindanylketone – wie im nächsten Kapitel gezeigt wird – deutlich einfacher als die des Lactons **Br 6**, so dass hier mit weniger Aufwand neue Derivate erhalten werden können. Deshalb wurde die Weiterentwicklung des Lactontyps von **Br 6** fallengelassen, statt dessen sollte durch die Optimierung der Arylindanylketone wie **Br 18** ein Inhibitor entwickelt werden, der mindestens ebenso aktiv ist.

3.4 Arylindanylketone

Arylindanylketone sind eine wenig untersuchte Substanzklasse. In der Literatur finden sich nur wenige Beispiele für einfache Arylindanylketone, nämlich die Strukturen **A**³⁰, **B**^{31,32,33}, **C**^{34,35}, **D**³⁶, **E**³⁷ und **F**³⁸ sowie jeweils Derivate davon (Abb 9).

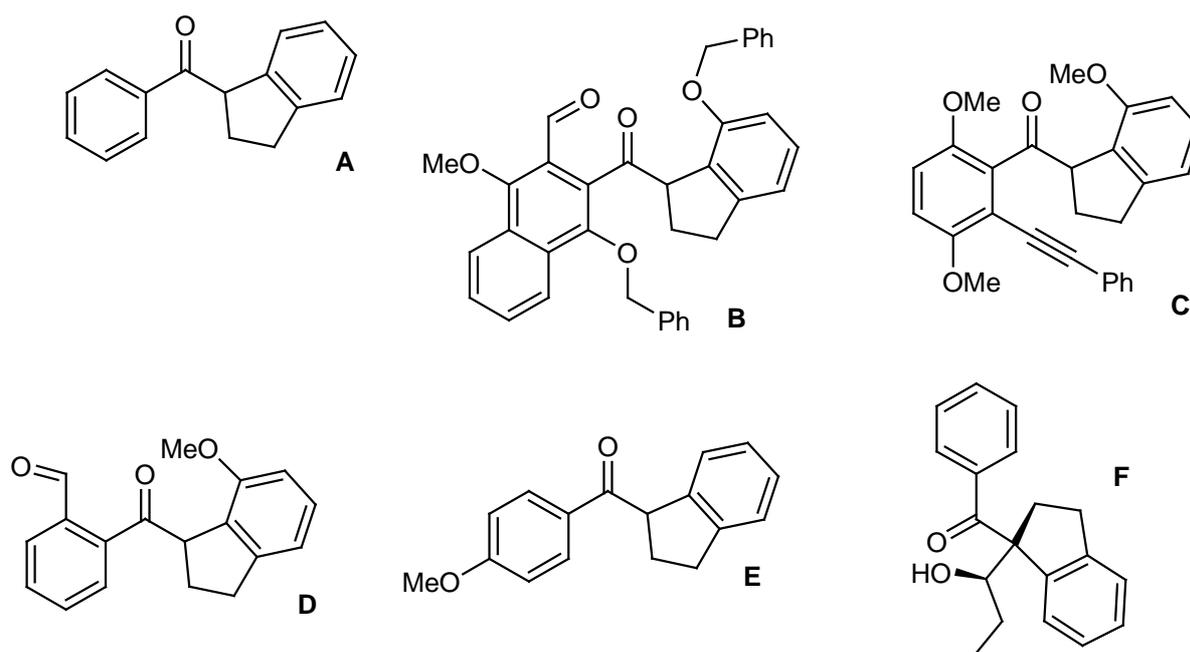
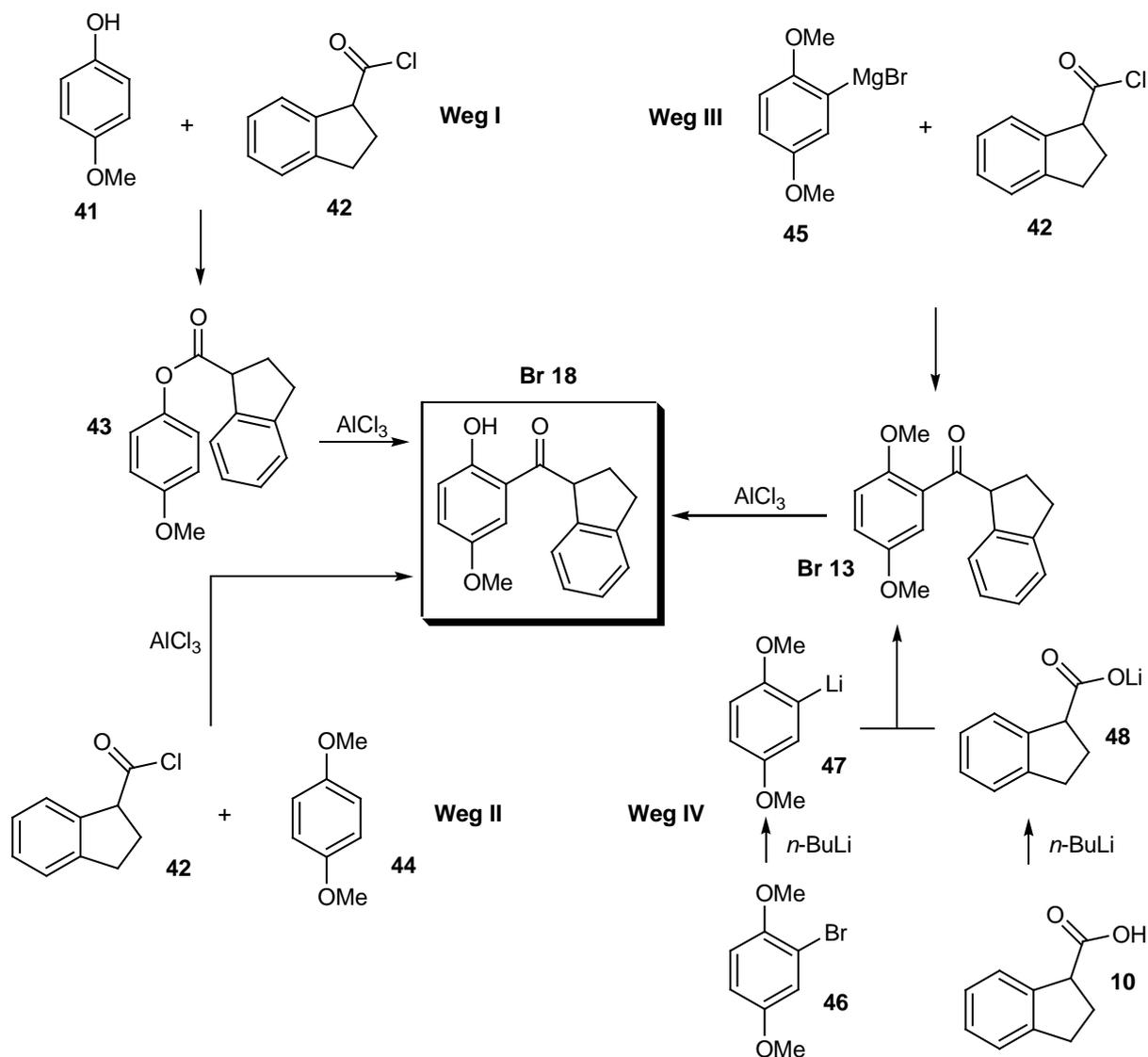


Abbildung 9

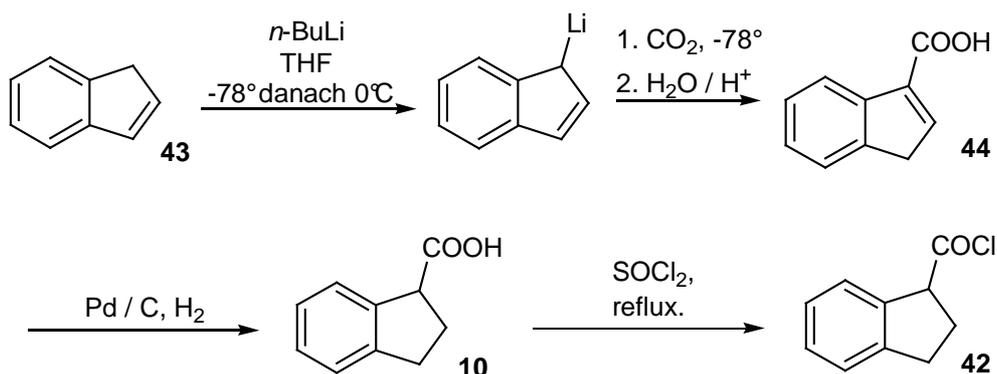
Für die Synthese von **Br 18** bieten sich mehrere gängige Ketonsynthesen an, wie Schema 16 zeigt.



Schema 16

Zum einen könnte **Br 18** durch eine Fries-Verschiebung des Esters **43** erhalten werden, der durch Reaktion von *p*-Hydroxyanisol **41** mit Indancarbonsäurechlorid **42** gebildet werden kann (Weg I). Weg II beschreibt die Friedel-Crafts-Reaktion von Indancarbonsäurechlorid **42** mit 1,4-Dimethoxybenzol **44**. Die beiden anderen Wege führen über das Keton **Br 13**, aus welchem durch Umsetzung mit Aluminiumchlorid **Br 18** erhalten werden kann. **Br 13**, das von A. Hessamian – Alinejad¹⁶ bereits durch Negishi-Kupplung von 2-Brom-1,4-dimethoxybenzol **46** mit Indancarbonsäurechlorid **42** dargestellt wurde, könnte einfacher durch Grignard-Reaktion von Indancarbonsäurechlorid **42** mit 2,5-Dimethoxybenzylmagnesiumbromid **45** (Weg III) oder durch Reaktion von 2,5-Dimethoxyphenyllithium **47** mit Indancarboxylat **48** (Weg IV) gewonnen werden.

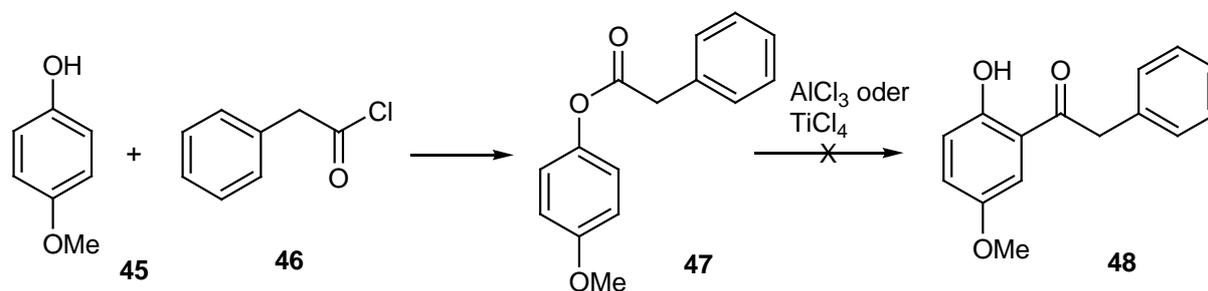
Für alle Reaktionswege wird als Edukt die Indancarbonsäure **10** bzw. deren Säurechlorid **42** benötigt. Indancarbonsäure kann durch Reaktion des Indanylanions, welches durch Deprotonierung von Inden **43** erhalten wird, mit Kohlendioxid erhalten werden. Die zunächst entstandene Indancarbonsäure **44** wird anschließend katalytisch zur Indancarbonsäure hydriert. Das Säurechlorid wird aus der Säure durch Reaktion mit Thionylchlorid erhalten (Schema 17)³⁹.



Schema 17

3.4.1 Weg I: Fries-Verschiebung⁴⁰

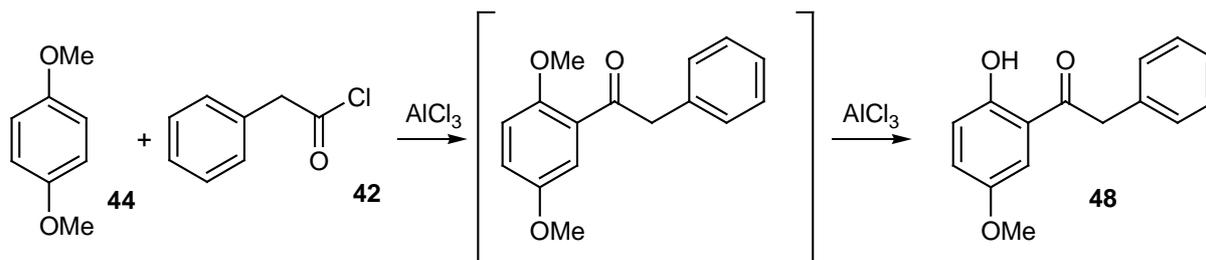
Als Modellsubstanz für die Untersuchung dieses Reaktionsweges wurde 4-Methoxyphenyl-2-phenylacetat **47** gewählt. Dieser konnte leicht durch Veresterung von Phenylacetylchlorid **46** mit *p*-Hydroxyanisol **45** erhalten werden. Die anschließende Fries-Verschiebung zum Keton **48** gelang jedoch nicht (Schema 18).



Schema 18

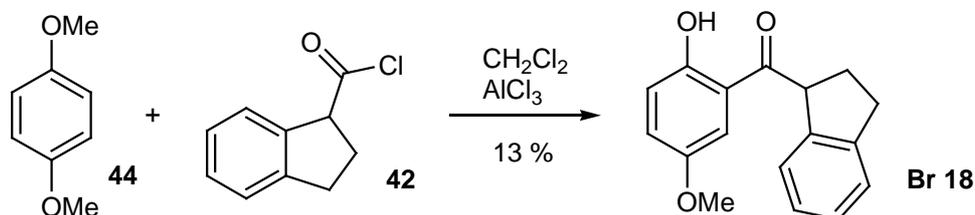
3.4.2 Weg II: Friedel-Crafts-Reaktion

Für die Friedel-Crafts-Reaktion wurde dasselbe Modellsystem wie bei Weg I verwendet. Durch Umsetzung von Phenylacetylchlorid **42** mit Dimethoxybenzol **44** unter Zugabe von Aluminiumtrichlorid in Diethylether wurde das Keton **48** erhalten⁴¹. Die *ortho* zur Ketogruppe stehende Methoxygruppe wird im selben Reaktionsschritt entschützt (Schema 19).



Schema 19

Deshalb erschien es aussichtsreich diese Reaktion auch für die Synthese von **Br 18** anzuwenden (Schema 20).



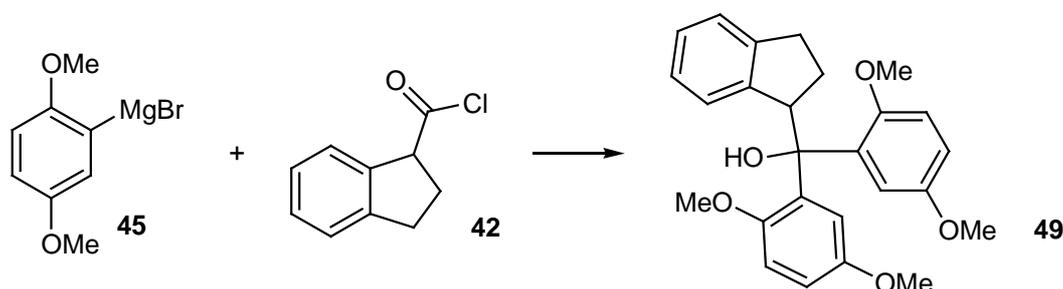
Schema 20

Tatsächlich konnte **Br 18** auf diesem Weg mit einer Ausbeute von 13 % erhalten werden. Allerdings war die Methode nicht immer reproduzierbar. Auch Abwandlungen wie die Verwendung von Schwefelkohlenstoff anstelle von Dichlormethan als Lösungsmittel⁴² oder Titantrichlorid als Lewis-Säure brachten keine Verbesserung, so dass weiter nach einer ergiebigeren Synthese gesucht wurde.

3.4.3 Weg III: Grignard-Reaktion

Die Synthese von 1-Benzoylindan aus Indancarbonsäurechlorid **42** und Phenylmagnesiumbromid wird von Stille⁴³ beschrieben.

Das Keton **Br 18** könnte in Anlehnung an diese Synthese auch durch eine Grignard-Reaktion von 2,5-Dimethoxybenzyl-1-magnesiumbromid **45** mit Indancarbonsäurechlorid **42** erhalten werden. Allerdings konnte das gewünschte Produkt nicht isoliert werden, sondern es fand, auch bei Einsatz eines Überschusses des Säurechlorids, eine Weiterreaktion zum Alkohol **49** statt (Schema 21).



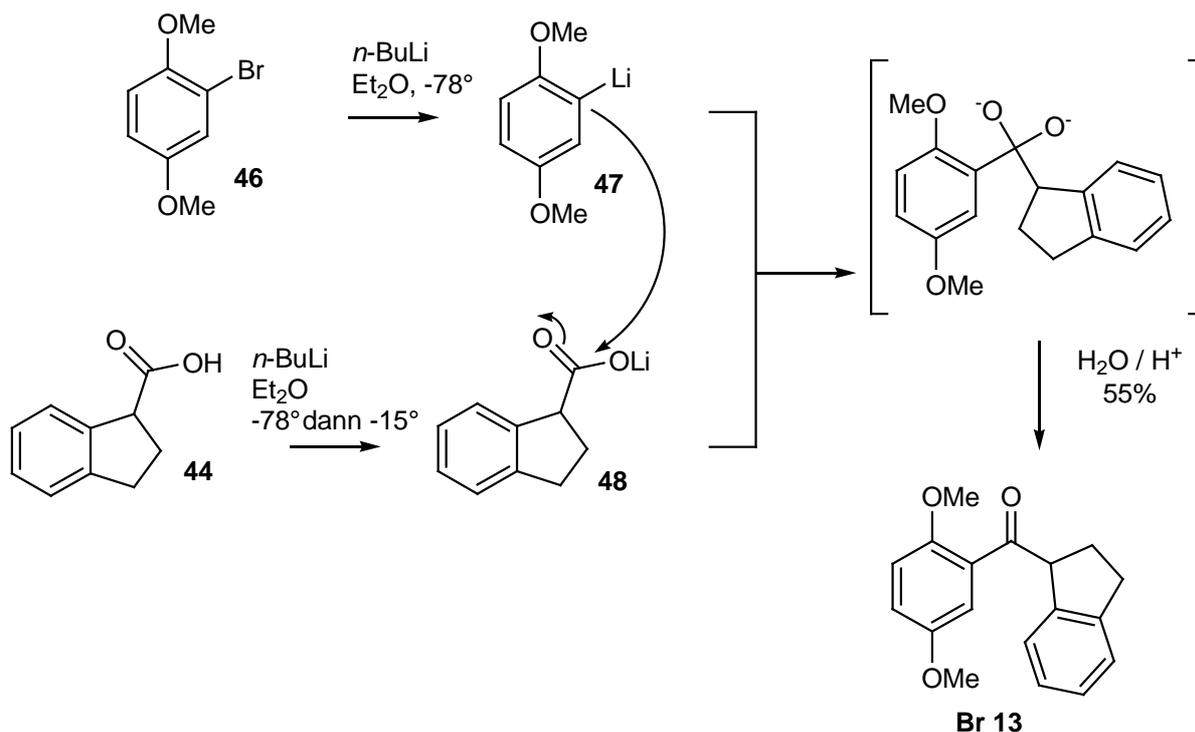
Schema 21

Analog zur Addition des Grignard-Reagenz an das Säurechlorid wäre auch die Addition der lithiierten Verbindung denkbar. Bei diesem Versuch wurde statt des Ketons nur Dimethoxybenzol erhalten, woraus deutlich wird, dass zwar ein Brom-Lithium-Austausch, nicht aber die Reaktion mit dem Säurechlorid stattgefunden hat.

3.4.4 Weg IV: Addition von Aryllithiumverbindungen an Indancarboxylat

Die Synthese von Alkylarylketonen durch die Kupplung von Phenyllithium mit Carboxylaten ist literaturbekannt und wird beispielsweise von House⁴⁴ beschrieben.

Angewendet auf das Syntheseziel **Br 18** muß 2,5-Dimethoxyphenyllithium **47**, welches durch Brom-Lithium-Austausch von 1-Brom-2,5-dimethoxybenzol **46** erhalten wird, mit dem Lithiumsalz der Indancarbonsäure **48** umgesetzt werden (Schema 22).

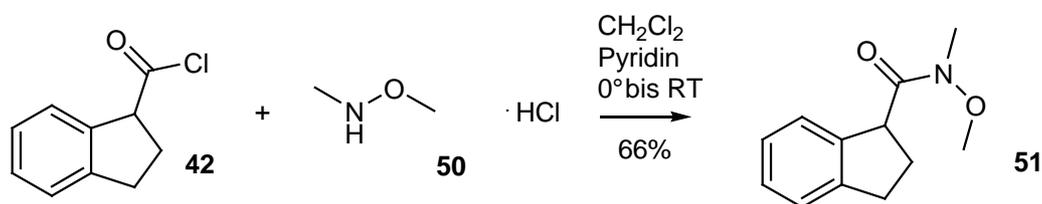


Schema 22

Das Produkt ist **Br 13**, die zur Ketogruppe *ortho*-ständige Methoxygruppe sollte anschließend mit Aluminiumtrichlorid entschützt werden können.

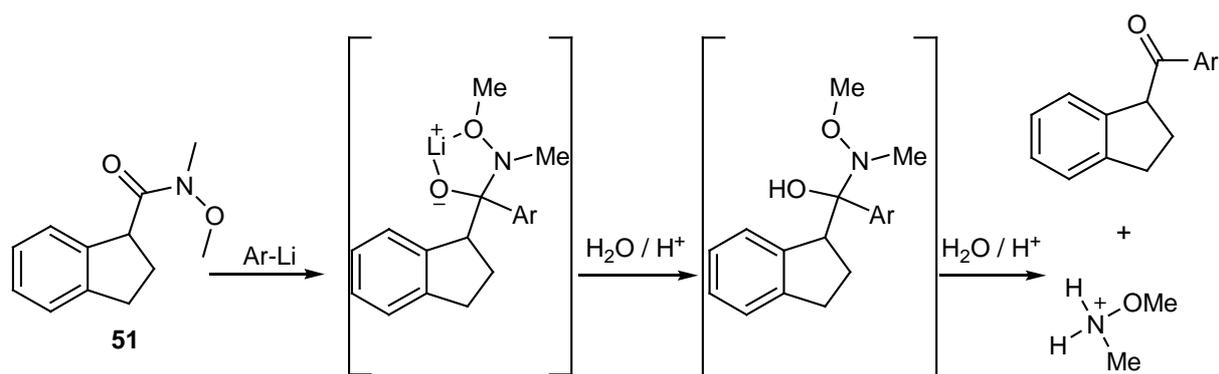
Die Reaktion konnte tatsächlich wie beschrieben durchgeführt werden, die Ausbeute betrug 55 % für die 1. Stufe und 52 % für das anschließende Entschützen.

Eine deutliche Verbesserung der Ausbeute auf 68 % konnte durch die Verwendung des Weinreb-Amids **51** statt des Indancarboxylates als Elektrophil erreicht werden. Das Weinreb-Amid^{45,46} der Indancarbonsäure konnte durch Umsetzung des Säurechlorids **42** mit *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid **50** erhalten werden (Schema 23).



Schema 23

Die Weinreb-Methode, bei der nach Addition des Lithiumorganyls an die Ketogruppe ein stabiler Chelatkomplex gebildet wird, lieferte höhere Ausbeuten (Schema 24).



Schema 24

3.5 Derivate des Arylindanylketons **Br 18**

Ausgehend von dem Arylindanylketon **Br 18** mit einer Aktivität von $K_i = 8.7 \mu\text{M}$ soll nun die Struktur optimiert werden um eine Verbesserung der Inhibition zu erreichen. Dazu werden die verschiedenen Molekülteile getrennt betrachtet (Abb. 10).

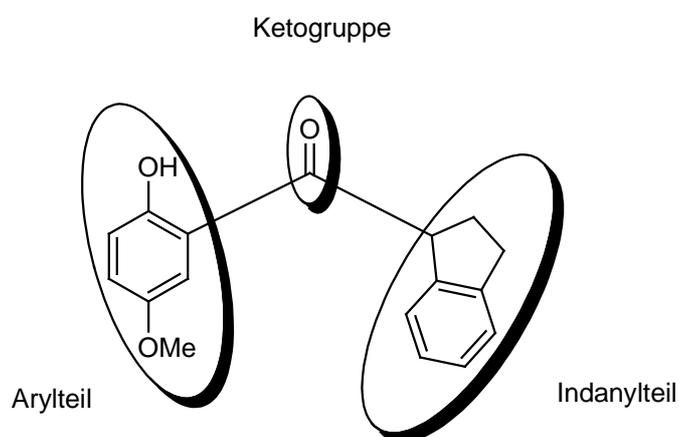


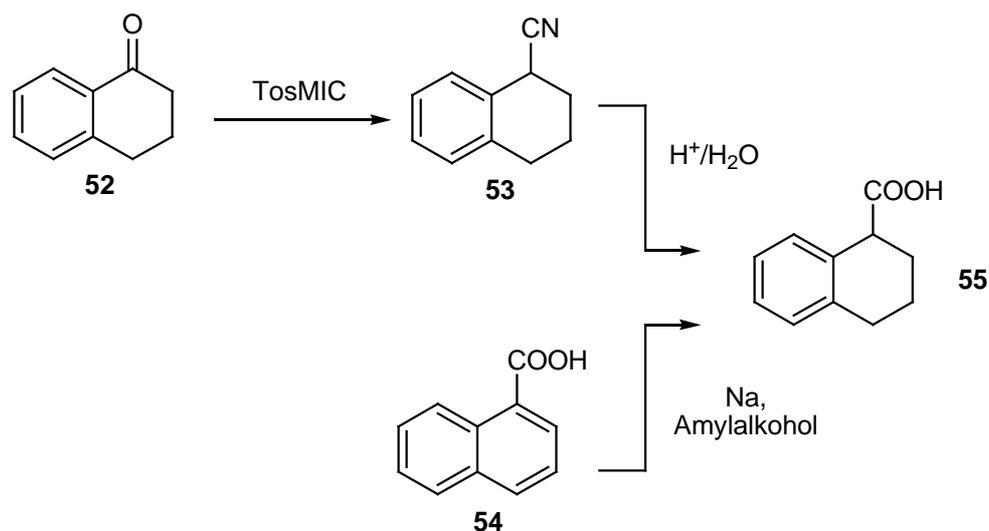
Abbildung 10

3.5.1 Optimierung des Indanylteils

3.5.1.1 Variation der Ringgröße

Zunächst sollte untersucht werden, inwieweit eine andere Ringgröße im Indanylteil des Inhibitors einen Einfluss auf die Aktivität hat.

Für die Darstellung der Derivate nach Weg IV in Kapitel 3.4.4 werden die entsprechenden Carbonsäuren benötigt. Um ein Derivat mit einem Cyclohexan- statt des Cyclopentanringes in der Indancarbonsäure zu erhalten, wird 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-1-carbonsäure **55** benötigt. Diese kann entweder ausgehend von Tetralon **52** oder von 1-Naphtoesäure **54** synthetisiert werden (Schema 25).

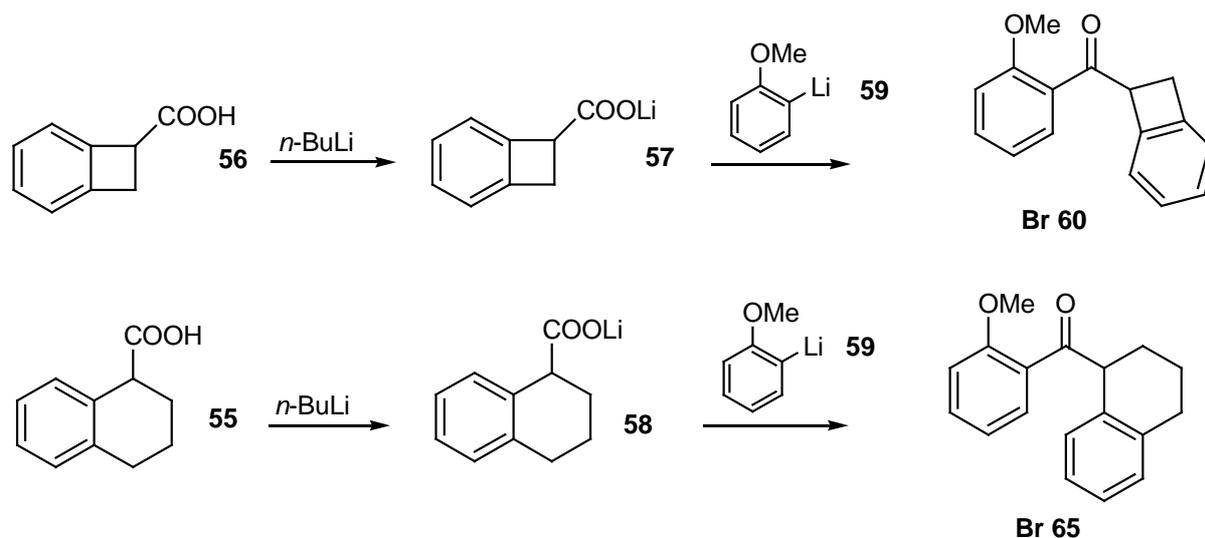


Schema 25

Tetralon **52** wurde einerseits mit TosMIC zu dem Nitril **53** umgesetzt, welches im nächsten Schritt zur Carbonsäure **55** verseift wurde. Die Ausbeute dieses Schrittes war aber nicht ausreichend, um die Synthese fortsetzen zu können.

Als bessere Methode erwies sich die Reduktion von kommerziell erhältlicher 1-Naphtoesäure **54**, die nach einer Vorschrift von Sowinski⁴⁷ zur 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-1-carbonsäure **55** mit Natrium in siedendem Amylalkohol in guter Ausbeute reduziert werden konnte.

Für ein Derivat mit einem Cyclobutanring wird 1,2-Dihydrocyclobutabenzen-1-carbonsäure **56** eingesetzt, welche kommerziell erhältlich ist. Die Synthese der Ketone **Br 60** und **Br 65** aus den Säuren erfolgte gemäß der in Abschnitt 3.4.4 beschriebenen Methode (Schema 26).

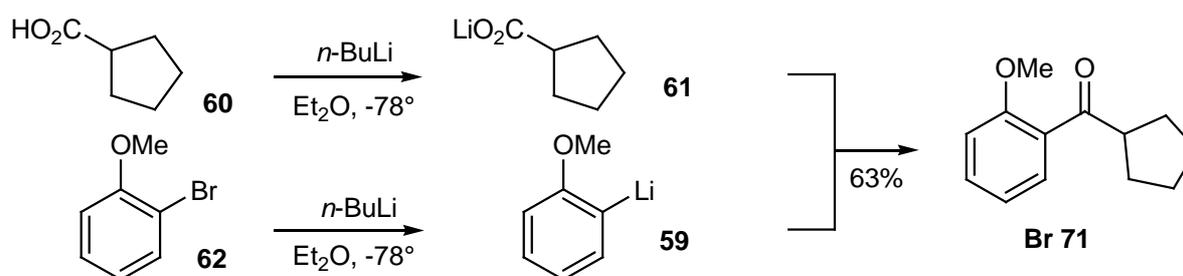


Schema 26

3.5.1.2 Cyclopentanylderivat / Fluorenylderivat

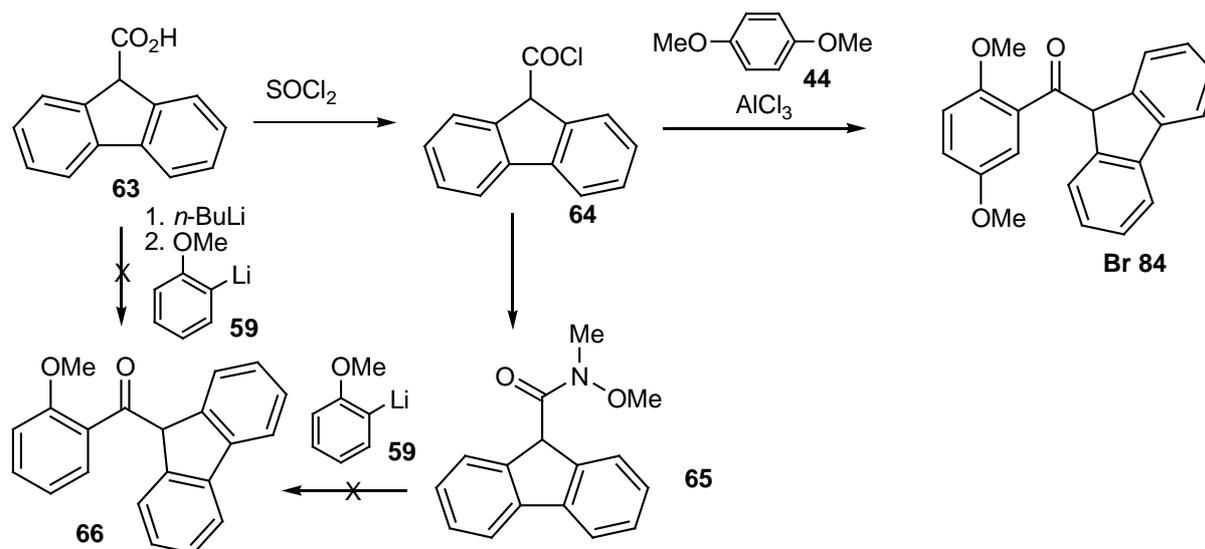
Um festzustellen, inwieweit der Aromat im Indanteil für die Inhibierung bedeutsam ist, wurden zwei weitere Derivate dargestellt. Dies ist einmal **Br 71** mit einem Cyclopentanylrest sowie **Br 84** mit einem Fluorenylrest.

Das Cyclopentanylderivat **Br 71** konnte aus der kommerziell erhältlichen Cyclopentancarbonsäure **60** erhalten werden (Schema 27).



Schema 27

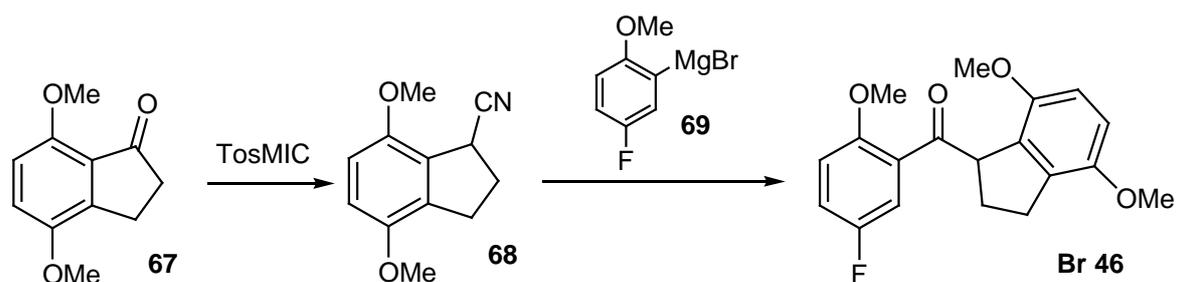
Die Synthese des Fluorenylderivates **66** bzw. **Br 84** aus der ebenfalls käuflichen Fluorencarbonsäure **63** gelang weder durch direkte Umsetzung des Carboxylats mit **59** noch aus Reaktion des Weinrebamids **65** mit **59**. Erst durch eine Friedel-Crafts-Reaktion des Säurechlorids **64** mit *p*-Dimethoxybenzol **44** konnte das gewünschte Derivat erhalten werden (Schema 28).



Schema 28

3.5.1.3 4,7-Dimethoxyindanonderivat Br 46

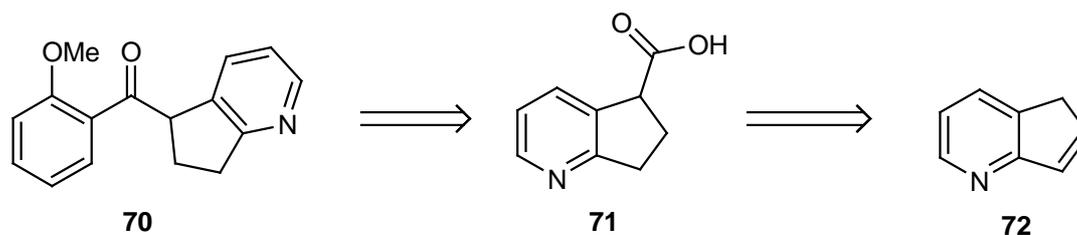
Desweiteren wurde untersucht, inwieweit zusätzliche Methoxysubstituenten am Indanylrest einen Einfluss auf die Aktivität haben. Hierzu wurde 4,7-Dimethoxyindanon **67** mit TosMIC zu dem entsprechenden Nitril **68** umgesetzt, welches mit 3-Fluor-6-methoxyphenylmagnesiumbromid **69** zu **Br 46** reagierte (Schema 29).



Schema 29

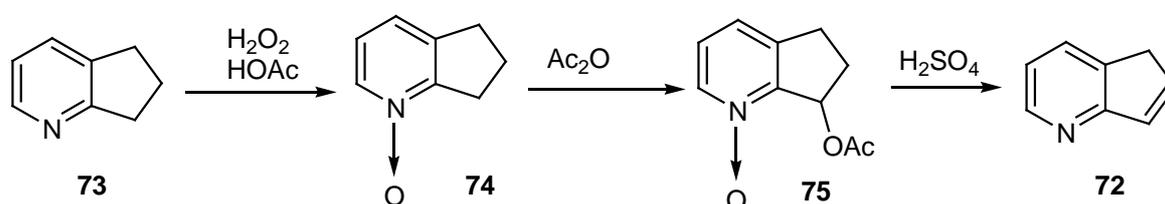
3.5.1.4 Versuch der Darstellung eines Pyrindinderiates

Die Synthese eines Ketons mit einem Pyrindan- anstelle eines Indanrestes sollte ebenso über die entsprechende Säure **71** möglich sein (Schema 30).



Schema 30

Die Säure **71** wiederum sollte analog der Darstellung von Indancarbonsäure aus dem literaturbekannten Pyridin **72** synthetisiert werden⁴⁸ (Schema 31).



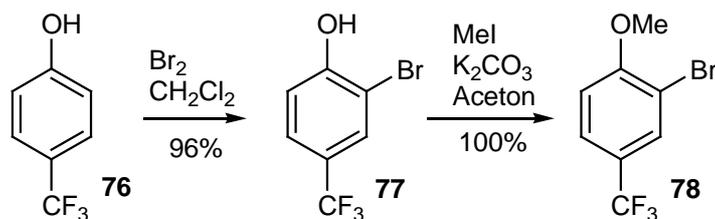
Schema 31

Hierzu wurde Pyridan **73** mit Wasserstoffperoxid zum entsprechenden *N*-Oxid **74** oxidiert und mit Essigsäureanhydrid acetyliert. Durch Umsetzung mit Schwefelsäure erhielt man das gewünschte Produkt **72** unter Eliminierung von Essigsäure.

Als nächstes sollte Pyridin durch eine Base deprotoniert und nach Umsetzung mit Kohlendioxid die Säure gewonnen werden. Hier konnte weder durch Umsetzung mit *n*-BuLi noch mit LDA das gewünschte Produkt erhalten werden, so dass dieses Syntheseziel nicht weiter verfolgt wurde.

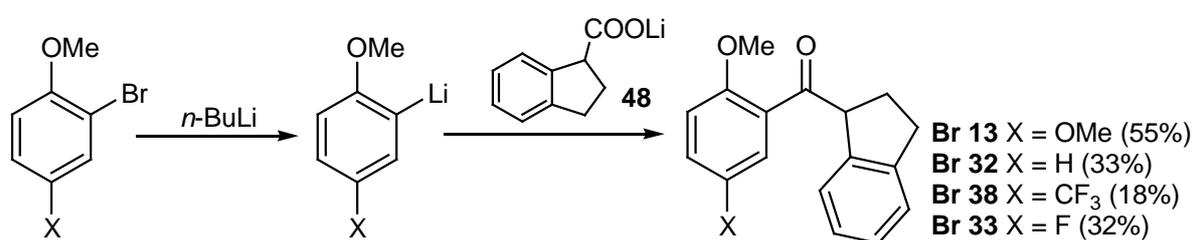
3.5.2 Optimierung des Arylteils

Für eine Variation der Substituenten im Phenylteil kann auf eine Reihe kommerziell erhältlicher 2-Bromanisole zurückgegriffen werden. Das 2-Brom-4-trifluormethylanisol **78** konnte durch Bromierung⁴⁹ und Methylierung⁵⁰ aus *p*-Trifluormethylphenol **76** gewonnen werden (Schema 32).



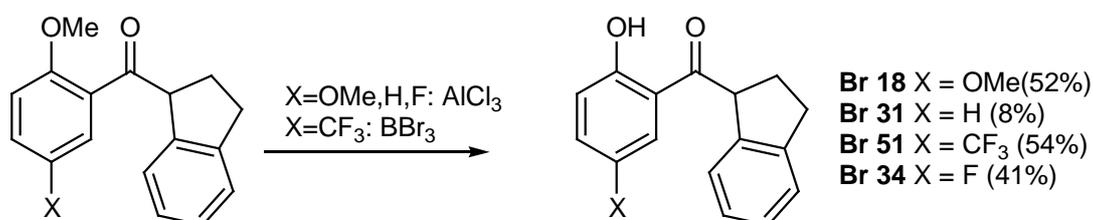
Schema 32

Nach Brom-Lithium-Austausch erfolgte dann die Umsetzung mit Indancarboxylat zu den Ketonen wie in Kapitel 3.4.4 beschrieben wurde (Schema 33).



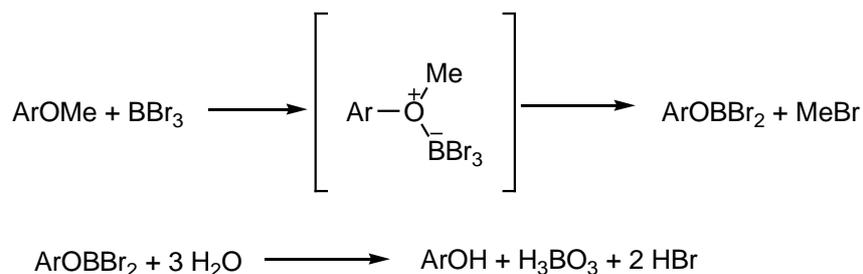
Schema 33

Die Methoxygruppe konnte dann im Allgemeinen mit AlCl_3 ⁵¹ entschützt werden, nur bei X = CF_3 gelang dies nur unter Verwendung von BBr_3 ⁵² (Schema 34).



Schema 34

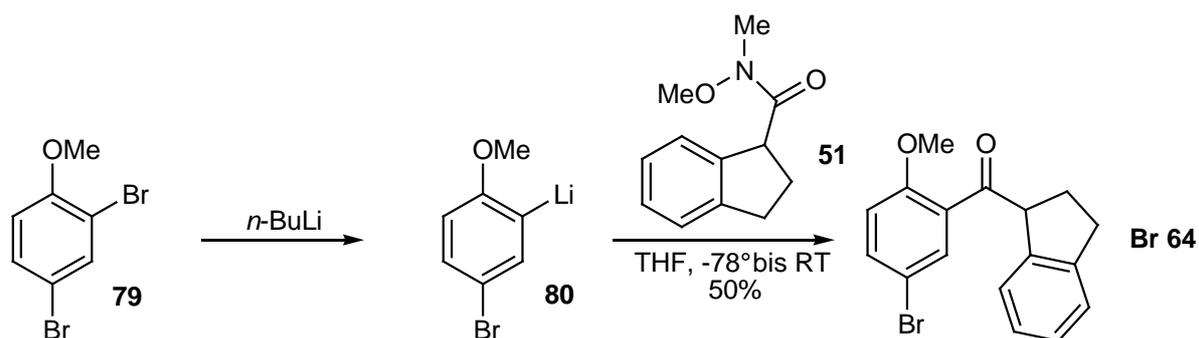
Das Entschützen eines Methylethers durch BBr_3 verläuft über einen Komplex, der zwischen dem etherischem Sauerstoff und dem Reagens gebildet wird. Nach einer $\text{S}_{\text{N}}2$ – Reaktion an der Methylgruppe wird nach Hydrolyse der Alkohol freigesetzt (Schema 35).



Schema 35

3.5.2.1 Keton Br 64 über das Weinreb-Amid

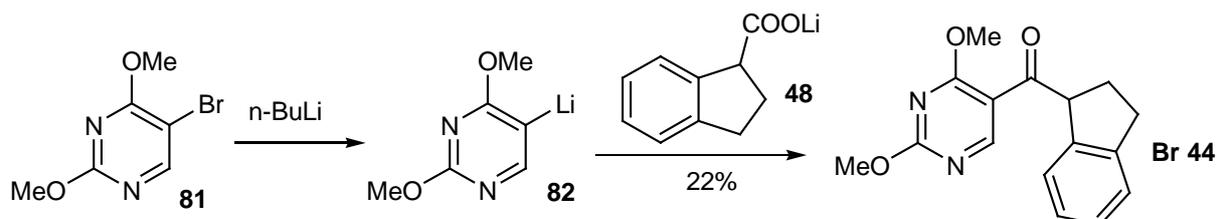
Das Bromid **Br 64** konnte durch selektiven einfachen Brom-Lithium-Austausch⁵³ an 2,4-Dibromanisol **79** und anschließende Addition an das Weinreb-Amid der Indancarbonsäure **51** synthetisiert werden. Die Synthese über das Indancarboxylat gelang in diesem Fall nicht (Schema 36).



Schema 36

3.5.2.2 Pyrimidinderivat

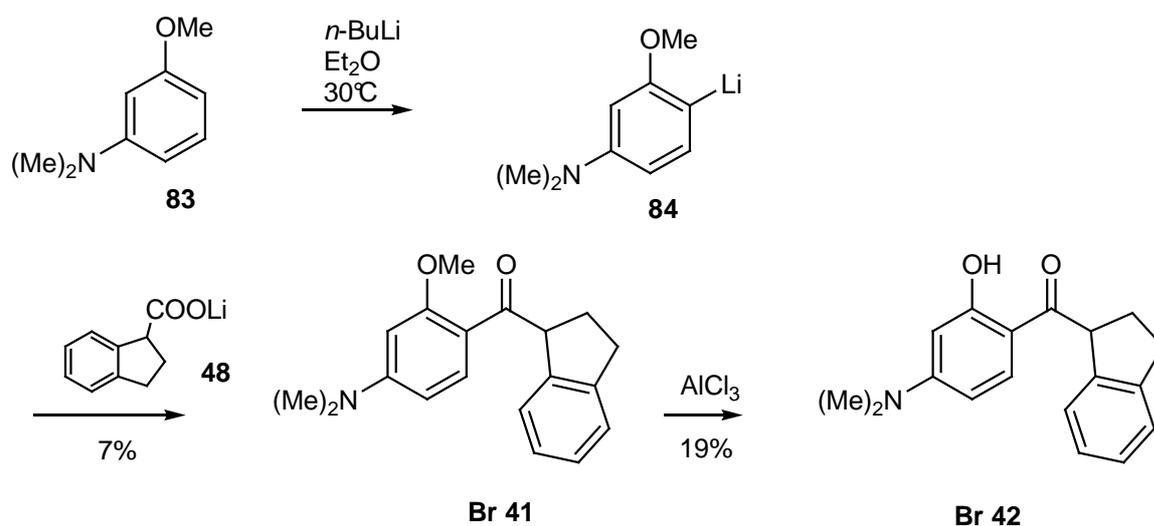
Das Pyrimidinderivat **Br 44** konnte durch Brom-Lithium-Austausch an 5-Brom-2,4-dimethoxypyrimidin **81** und anschließende Addition an Indancarboxylat **48** erhalten werden (Schema 37).



Schema 37

3.5.2.3 Dimethylaminderivate

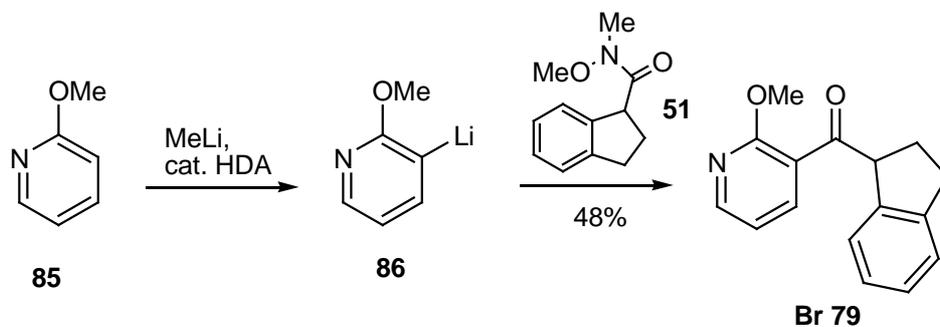
Die Dimethylaminoderivate **Br 41** und **Br 42** konnten durch *o*-Lithiierung von *N,N*-Dimethyl-*m*-anisidin⁵⁴ **83** und anschließende Addition an Indancarboxylat erhalten werden. Die Methoxygruppe wurde erneut durch AlCl₃ entschützt (Schema 38).



Schema 38

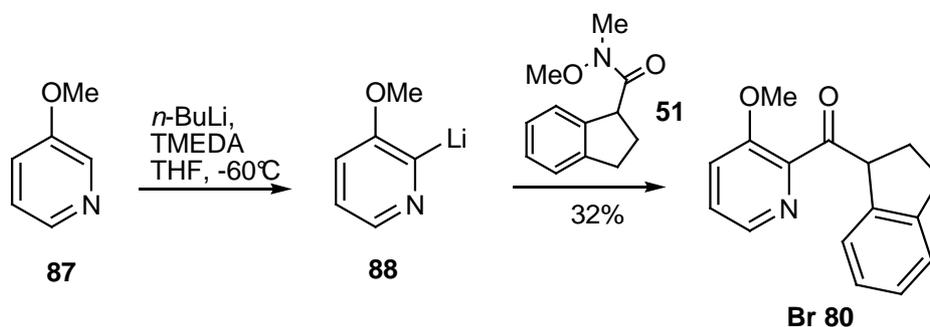
3.5.2.4 Pyridinderivate

Die Lithiierung von 2-Methoxypyridin **85** mit Methylolithium und katalytischen Mengen Diisopropylamin wird von C. Queguiner⁵⁵ beschrieben. Nach dieser Methode konnte die *o*-lithiierte Verbindung **86** erhalten und mit dem Weinreb-Amid der Indancarbonsäure **51** zu **Br 79** umgesetzt werden (Schema 39).



Schema 39

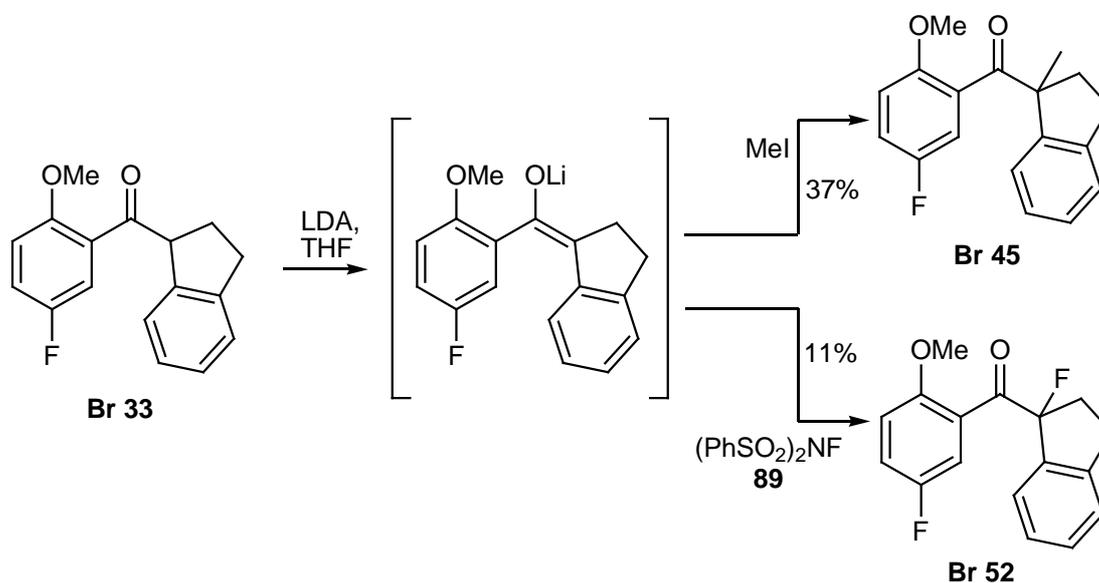
Auch die Lithiierung von 3-Methoxypyridin **87** mit *n*-BuLi/TMEDA ist bekannt⁵⁶, nach Umsetzung mit dem Weinreb-Amid **51** konnte der Inhibitor **Br 80** erhalten werden (Schema 40).



Schema 40

3.5.2.5 Methylierung und Fluorierung der α -Carbonylposition im Indanring

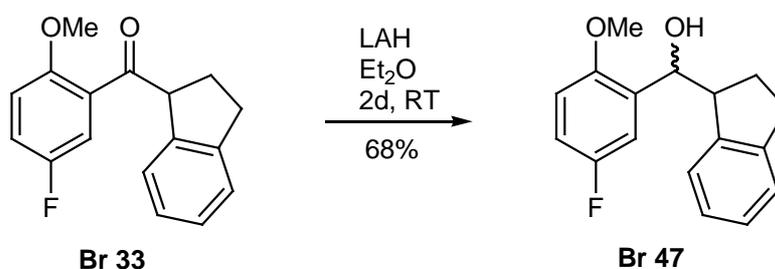
Um Substituenten α -ständig zur Ketogruppe einzuführen wurde aus **Br 33** mit LDA das entsprechende Lithiumenolat erzeugt, welches dann mit Methyljodid bzw. N-Fluordibenzolsulfonimid **89** zu **Br 45** bzw. **Br 52** umgesetzt wurde (Schema 41).



Schema 41

3.5.2.6 Reduktion der Ketogruppe

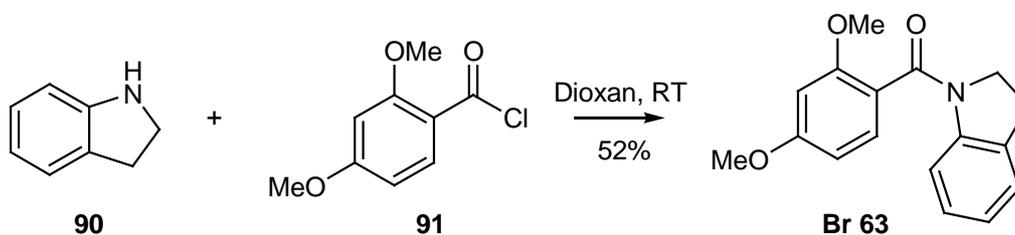
Durch Umsetzung von **Br 33** mit LAH konnte die Ketogruppe zum Alkohol reduziert werden. Wie erwartet besteht das Produkt **Br 47** aus zwei Diastereomeren in gleichen Anteilen, welche allerdings nicht getrennt werden konnten (Schema 42).



Schema 42

3.5.3 Amid

Das Amid **Br 63** konnte durch Reaktion von Indolin **90** mit 2,4-Dimethoxybenzoesäurechlorid **91** synthetisiert werden (Schema 43).

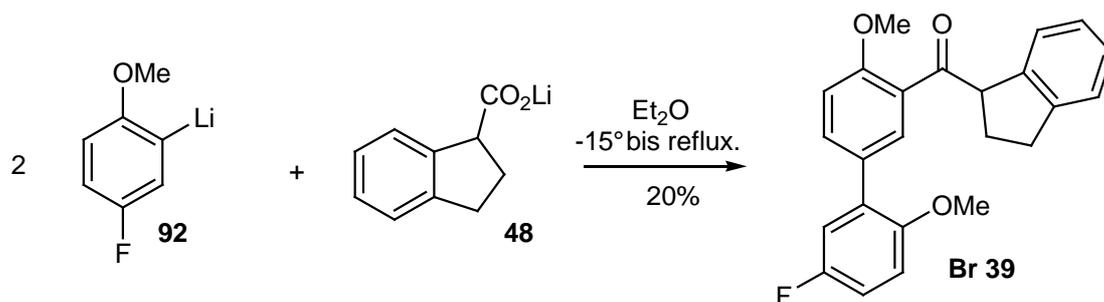


Schema 43

3.6 Biphenylindanylketone

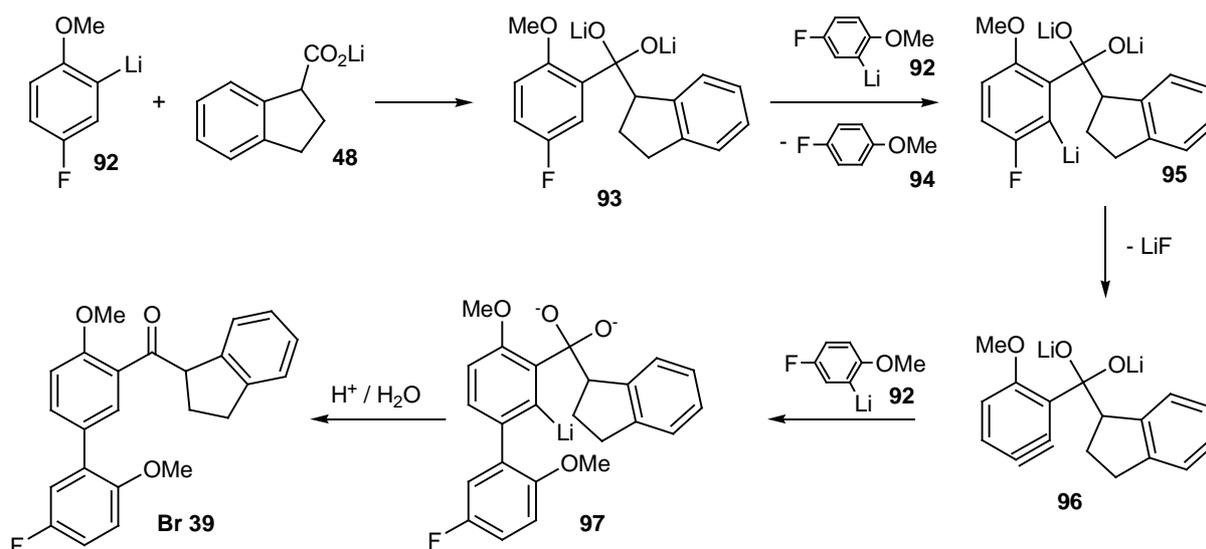
3.6.1 Synthese über Domino-Reaktion

Bei der Synthese des Fluorids **Br 33** wurde beobachtet, dass bei Reaktion von 2 Äquivalenten 2-Lithium-4-fluoranisol **92**, das nach Brom-Lithium-Austausch an 2-Brom-4-fluoranisol gebildet wird, mit Indancarboxylat **48** ein Biphenylindanylketon (**Br 39**) entsteht (Schema 44).



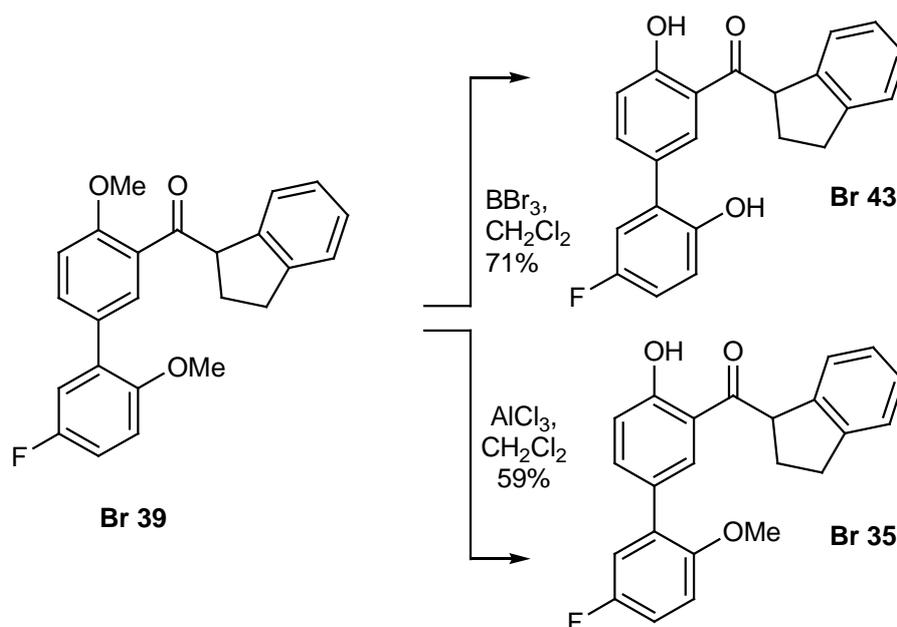
Schema 44

Die Struktur dieses Produkts läßt darauf schließen, dass der Mechanismus der Reaktion über ein intermediäres Arin **96** verlaufen könnte (Schema 45).



Schema 45

Durch nachfolgende Umsetzung mit AlCl_3 konnte selektiv die zur Ketogruppe *ortho*-ständige Methoxygruppe entschützt werden. Durch Reaktion mit BBr_3 konnten beide Methylgruppen entfernt werden. Auf diese Weise waren die beiden Ketone **Br 35** bzw. **Br 43** zugänglich (Schema 46).



Schema 46

Die Struktur der so erhaltenen Biphenylindanylketone konnte sowohl durch $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie als auch durch eine Kristallstruktur von **Br 35** bewiesen werden (Abbildung 11).

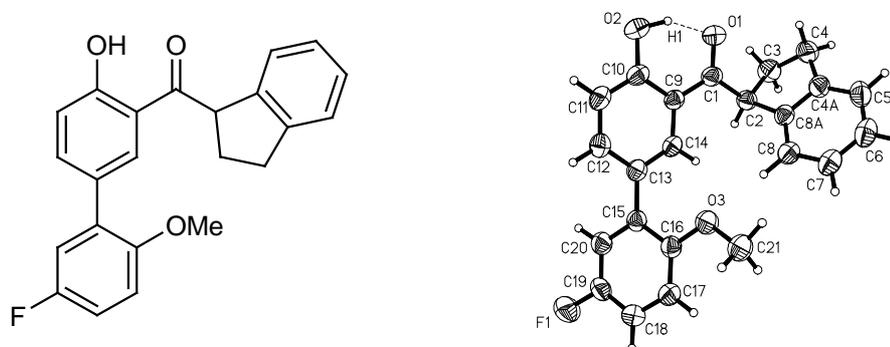
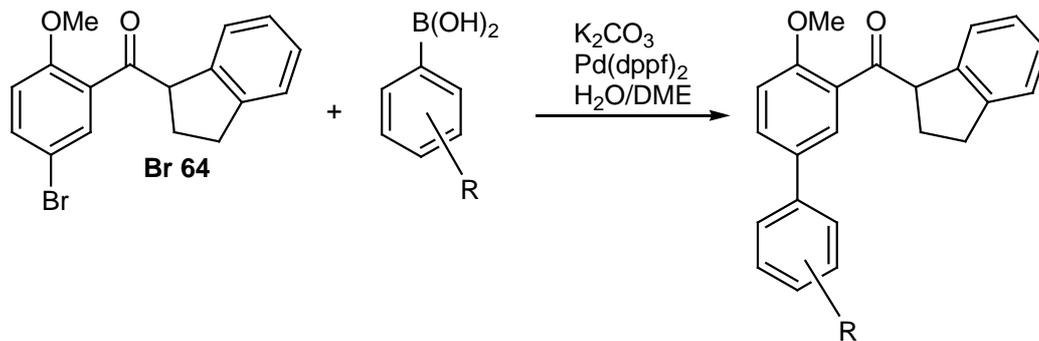


Abbildung 11

Der Nachteil der gezeigten Synthese ist, dass das Substitutionsmuster im Biphenylteil durch den Verlauf der Domino-Reaktion vorgegeben ist. Lediglich eine nachträgliche Einführung von Substituenten wäre möglich, eine gezielte Synthese von neuen Derivaten ist auf diesem Weg allerdings nicht durchführbar.

3.6.2 Synthese über Suzuki-Kupplungen

Als Alternative bietet sich hier eine Suzuki-Kupplung an. Das Bromid **Br 64** kann mit unterschiedlichen Boronsäuren, von denen viele kommerziell erhältlich sind, zu neuartigen Biphenylindanylketonen gekuppelt werden (Schema 47).



Schema 47

Auf diese Weise wurden die Inhibitoren **Br 66**, **Br 67**, **Br 69**, **Br 82** sowie **Br 73** dargestellt. Bei letzterem konnte die Methoxygruppe mit Bortribromid zu **Br 74** entschützt werden (Abb. 12).

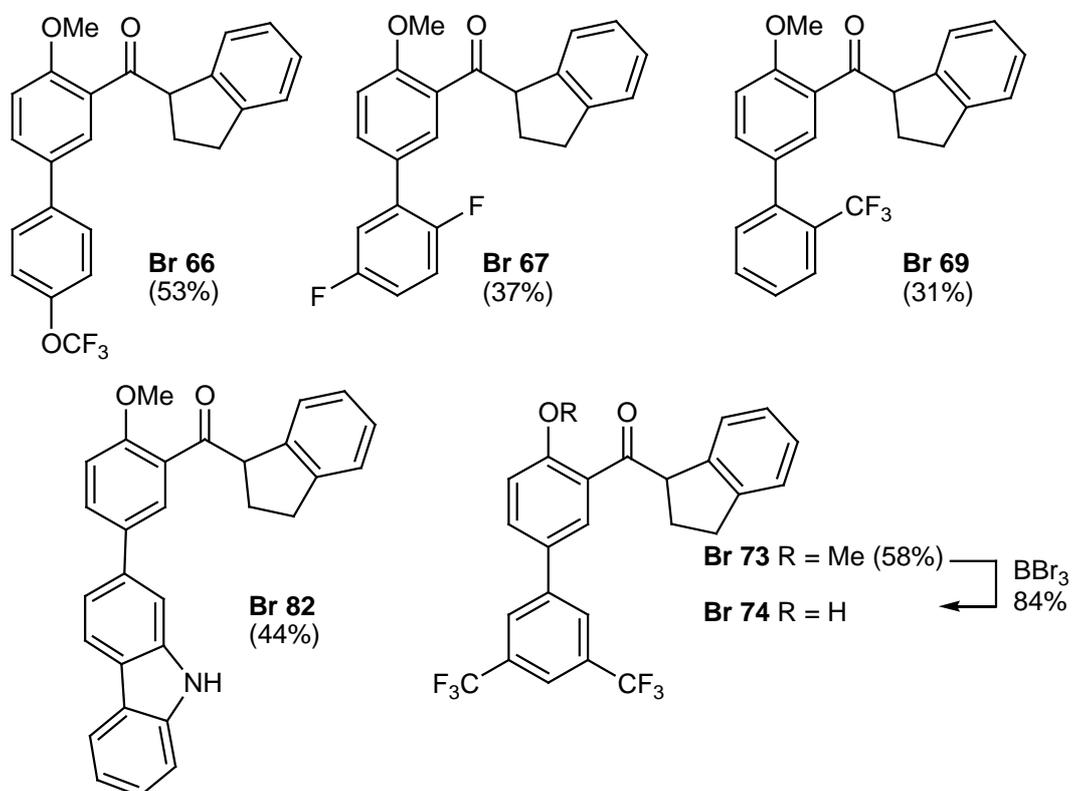


Abbildung 12

3.7 Inhibierung von Pin1 durch Arylindanylketone

In Tabelle 2 sind die K_i - Werte und IC_{50} - Werte der bisher synthetisierten Arylindanylketone zusammengestellt.

Substanz	K_i [μ M]	IC_{50} [μ M]	Substanz	K_i [μ M]	IC_{50} [μ M]
Br 18	12 / 8.7	17 / 5.8	Br 51	6.0	6.0
Br 25	33.4	33	Br 52	23.3	23.1
Br 31	5.1	4.4	Br 60	34.9	28.7
Br 32	6.2	4.5	Br 63	>> 100	
Br 33	8.7	8.2	Br 64	12.5	
Br 34	14.8	8.6	Br 65	>> 100	
Br 35	1.7	1.3	Br 66	1.44	1.44
Br 38	4.0	3.3	Br 67	3.91	3.64
Br 39	4.9	4.9	Br 71	>> 100	
Br 41	54.5	57.0	Br 73	3.54	3.21
Br 42	44.5	45.0	Br 74	1.38	1.10
Br 43	3.1	3.1	Br 79	inakt	
Br 44	146.3	79.5	Br 80	7.86	
Br 45	18.9	18.1	Br 82	1.90	1.34
Br 46	21.6	14.2	Br 84	>> 30	
Br 47	78.3	77.9			

Tabelle 2

Es ist zu erkennen, dass die aktivsten Vertreter dieser Verbindungsklasse K_i - Werte von 1.38 μ M (**Br 74**) bis ca. 10 μ M aufweisen. Damit konnten mehrere Verbindungen identifiziert werden, die deutlich besser inhibieren als **Br 6**.

Die Optimierung der Struktur des ursprünglichen **Br 18** ($K_i = 8.7 \mu$ M) brachte jedoch keine substantiellen Verbesserungen. Die Variationen am Indanylteil des Moleküls konnten die Bindungskonstanten nicht senken. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass der Indan-Fünfring für die biologische Aktivität zwingend erforderlich ist, wie der Vergleich von **Br 33** ($n = 5$, $K_i = 8.7 \mu$ M), **Br 60** ($n = 4$, $K_i = 34.0 \mu$ M) und **Br 65** ($n = 6$, $K_i > 100 \mu$ M) zeigt. Auch scheint der Geometrie des Moleküls an dieser Stelle eine entscheidende Bedeutung zuzukommen. Ersetzt man den in α -Position zur Carbonylgruppe gelegenen Kohlenstoff durch ein Stickstoffatom (**Br 63**), sinkt die Aktivität auf $K_i > 100 \mu$ M ab (Abb. 13).

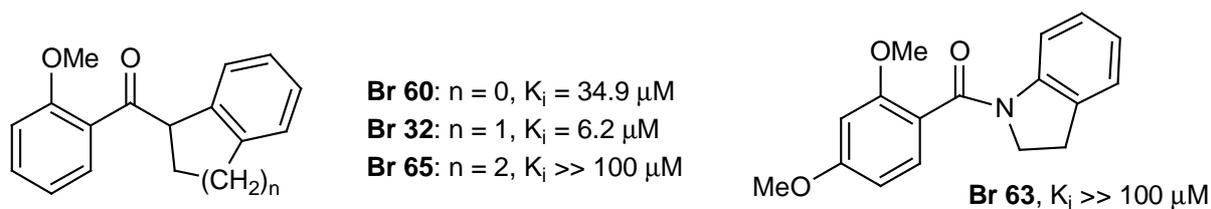


Abbildung 13

Der aromatische Teil des Indanylrestes ist ebenso erforderlich. Ersetzt man den Indanylrest durch einen einfachen Cyclopentanrest bei **Br 71** ($K_i > 100 \mu\text{M}$) oder einen Fluorenrest in **Br 84** ($K_i > 30 \mu\text{M}$) sinkt die Aktivität deutlich. Auch die Reduktion der Carbonylgruppe zum Alkohol in **Br 47** ($K_i = 78.3 \mu\text{M}$) vermindert die Aktivität gegenüber dem Vergleichsmolekül **Br 33** ($K_i = 8.2 \mu\text{M}$) drastisch. Die Einführung einer Methylgruppe α -ständig zur Carbonylgruppe bei **Br 45** ($K_i = 18.9 \mu\text{M}$) verändert hingegen die Hybridisierung des Kohlenstoffatoms und damit die Bindungswinkel nicht und hat einen nur vergleichsweise geringen Einfluß auf die Aktivität.

Die Einführung von Heteroatomen im Arylteil verschlechterte die Aktivitäten durchweg deutlich. Die Einführung von Methoxy-, Fluor- oder Trifluormethylgruppen ergaben nur kleine Veränderungen. Auch scheint es bei den meisten Derivaten nicht bedeutsam zu sein, ob die phenolische Hydroxygruppe methylgeschützt ist oder nicht, auch wenn der Vergleich von **Br 18** ($K_i = 8.7 \mu\text{M}$) mit **Br 13** ($K_i = 50 \mu\text{M}$) dies zunächst nahelegte.

Eine deutliche Verbesserung der Bindungskonstanten zeigen die Biphenylindanylketone, die mit Aktivitäten von bis zu $K_i = 1.3 \mu\text{M}$ fast durchweg besser sind als die Monoaryl-Derivate, aber immer noch in derselben Größenordnung liegen.

3.8 Synthese von enantiomerenreinen Derivaten

Alle bisher dargestellten Inhibitoren haben gemeinsam, dass diese als Racemate angefallen sind. Da aber die Wechselwirkung mit einem chiralen Enzym untersucht wird, ist zu erwarten, dass die beiden Enantiomeren der Inhibitoren unterschiedliche Aktivitäten aufweisen. Wenn gezeigt werden kann, dass beide Enantiomeren unterschiedlich aktiv sind, wäre dies zudem ein deutlicher Hinweis darauf, dass tatsächlich die Wechselwirkung mit einem spezifischen Teil des Enzyms für die Inhibierung verantwortlich ist.

Der naheliegendste Weg zu einem enantiomerenreinen Arylindanylketon führt über die enantiomerenreine Indancarbonsäure.

3.8.1 Kristallisation der Alkaloidsalze

In der Literatur⁵⁷ ist beschrieben, dass die beiden Enantiomere der Indancarbonsäure über die Kristallisation des Brucin- bzw. des Chinchoninsalzes erhalten werden können.

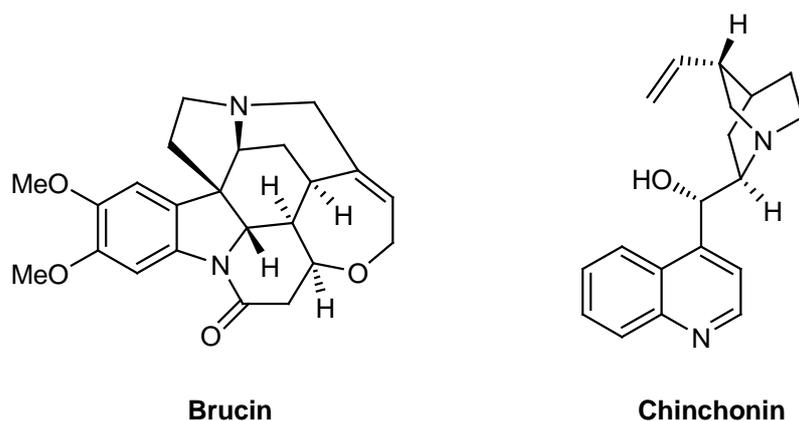


Abbildung 14

Die Kristallisation des Brucinsalzes sollte die (+)-Säure mit einem Drehwert von $\alpha_D^{20} = +41^\circ$, die Kristallisation über das Chinchoninsalz das (-)-Enantiomer mit einem Drehwert von $\alpha_D^{20} = -41^\circ$ ergeben. In der Literatur⁵⁸ wird der (+)-Indancarbonsäure die (*R*)-Konfiguration zugewiesen.

Das (*R*)-Enantiomer aus dem Brucinsalz konnte auf diese Weise tatsächlich erhalten werden, während die Kristallisation des Chinchoninsalzes nicht gelang.

Die (*R*)-Säure konnte auch weiter zu (**R**)-**Br 39** umgesetzt werden, auf eine Messung der Inhibition wurde allerdings verzichtet weil der Vergleich mit dem anderen Enantiomer nicht möglich war.

Die Enantiomerenreinheit des erhaltenen Enantiomers konnte durch eine ¹H-NMR Messung mit dem chiralen Shift-Reagens Europium(III)-tris-[3-(heptafluoropropyl-hydroxymethylen)-*d*-camphorat (Eu(hfc)₃) bewiesen werden. Die folgende Abbildung 15 zeigt das Signal der Methoxygruppe im 500 MHz ¹H-NMR von **Br 39**. Es ist zu erkennen, dass nach Zugabe von Eu(hfc)₃ zu einer racemischen Probe das Singulett einer Methoxygruppe nach tiefem Feld verschoben wird und in zwei Linien aufspaltet. Das Singulett der enantiomerenreinen Probe wird ebenfalls verschoben, allerdings ist hier keine Aufspaltung zu erkennen.

Abbildung 16 zeigt in einem anderen Ausschnitt der Spektren einige aromatische Protonen, bei denen der Effekt ebenfalls gut zu erkennen ist.

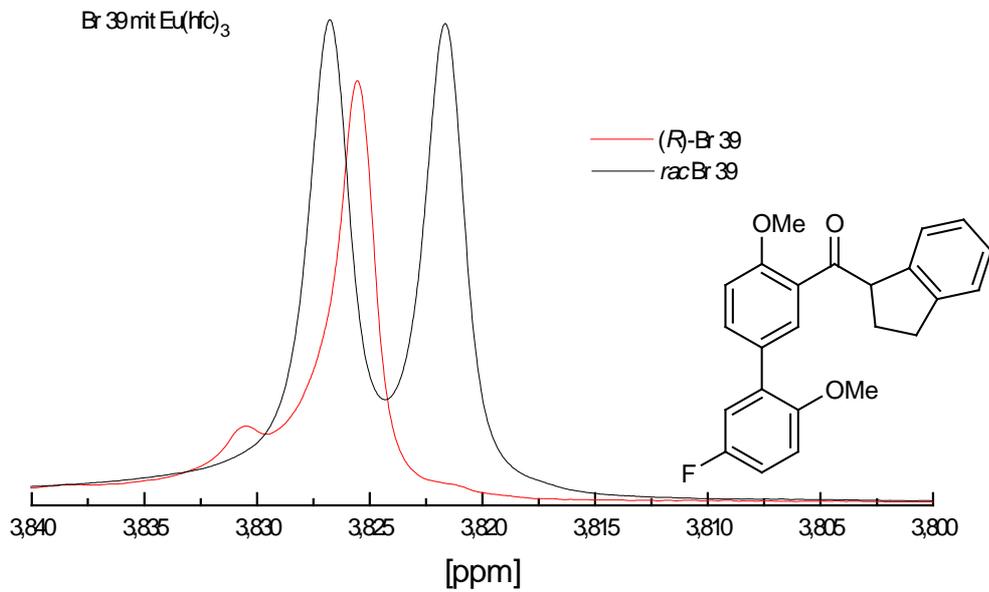


Abbildung 15

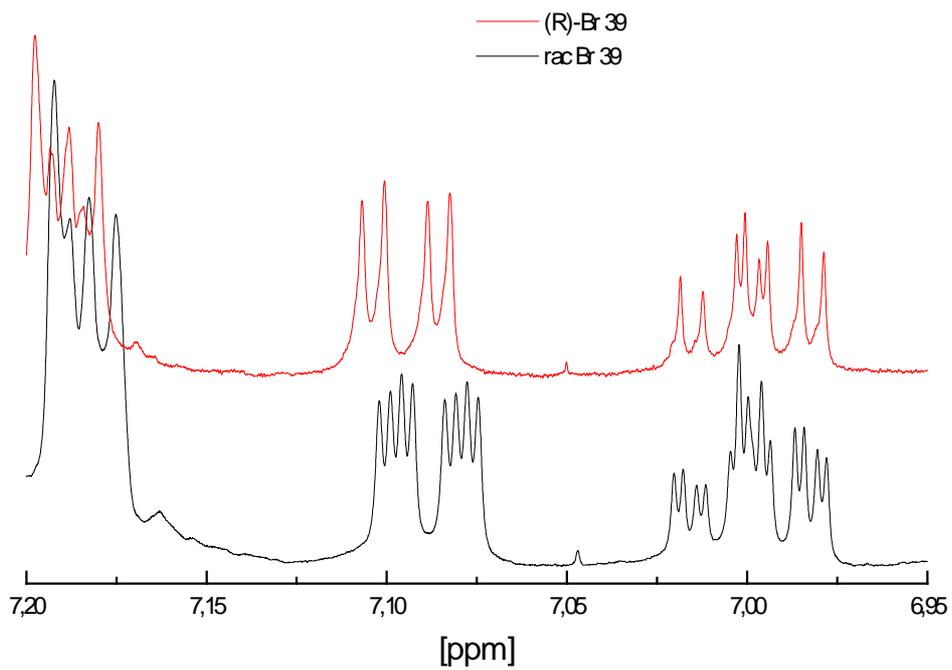
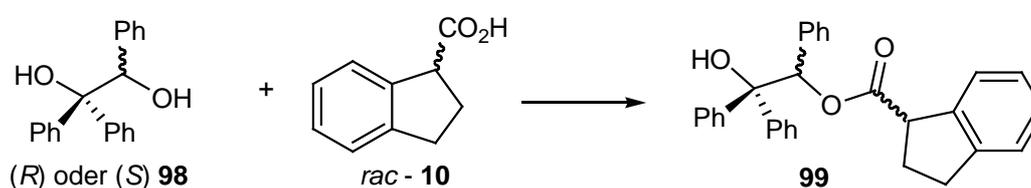


Abbildung 16

3.8.2 Darstellung von (*R*)- und (*S*)-Br 45

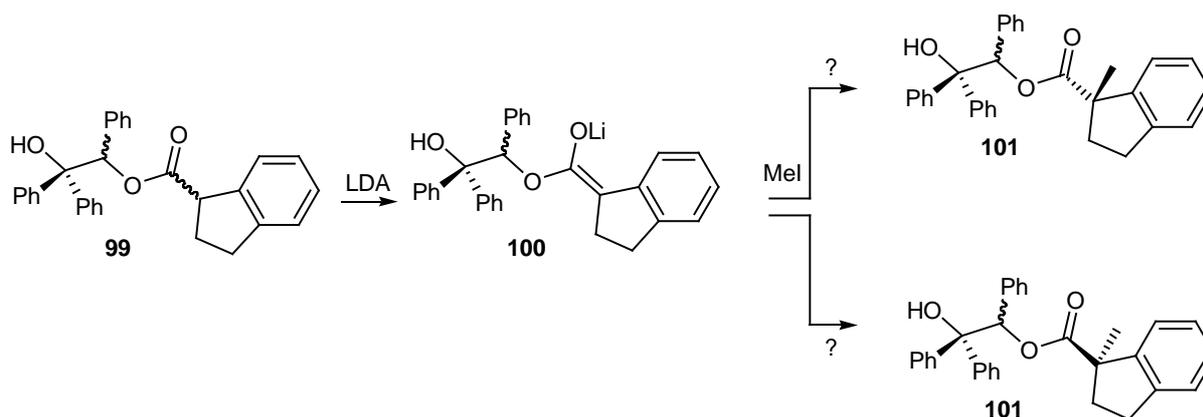
Als bessere Alternative bietet sich eine stereoselektive Synthese der Säure an. Eine denkbare Synthese würde zur Methylandancarbonsäure führen, welche schließlich weiter zu dem methylierten Derivat **Br 45** umgesetzt werden könnte. Das Racemat von **Br 45** hat zwar eine eher mäßige Aktivität von $K_i = 18.9 \mu\text{M}$, allerdings würde dies für eine vergleichende Betrachtung völlig ausreichen.

Geplant war, die racemische Indancarbonsäure *rac* - **10** mit einem Enantiomer des Triphenylethandiols **98** zu verestern (Schema 48).



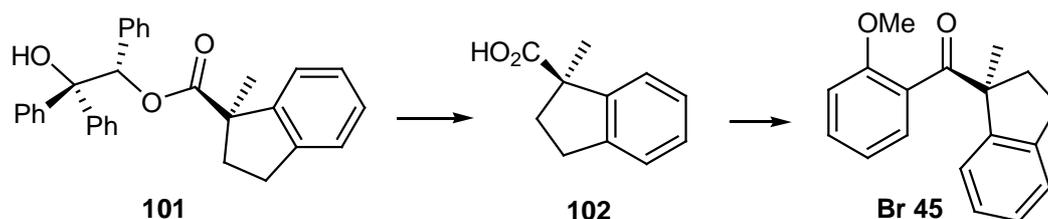
Schema 48

Aus den erhaltenen diastereomeren Estern **99** könnte dann nach deprotonierung mit LDA ein identisches Lithiumenolat erhalten werden, welches von elektrophilen Reagenzien von zwei Seiten angegriffen werden kann, wobei eine Seite bevorzugt sein könnte (Schema 49).



Schema 49

Wenn ein einheitliches Produkt gebildet werden sollte, könnte daraus nach Verseifung des Esters eine enantiomerenreine Säure **102** erhalten werden, welche dann weiter zum entsprechenden Arylindanylketon **Br 45** umgesetzt werden könnte (Schema 50).



Schema 50

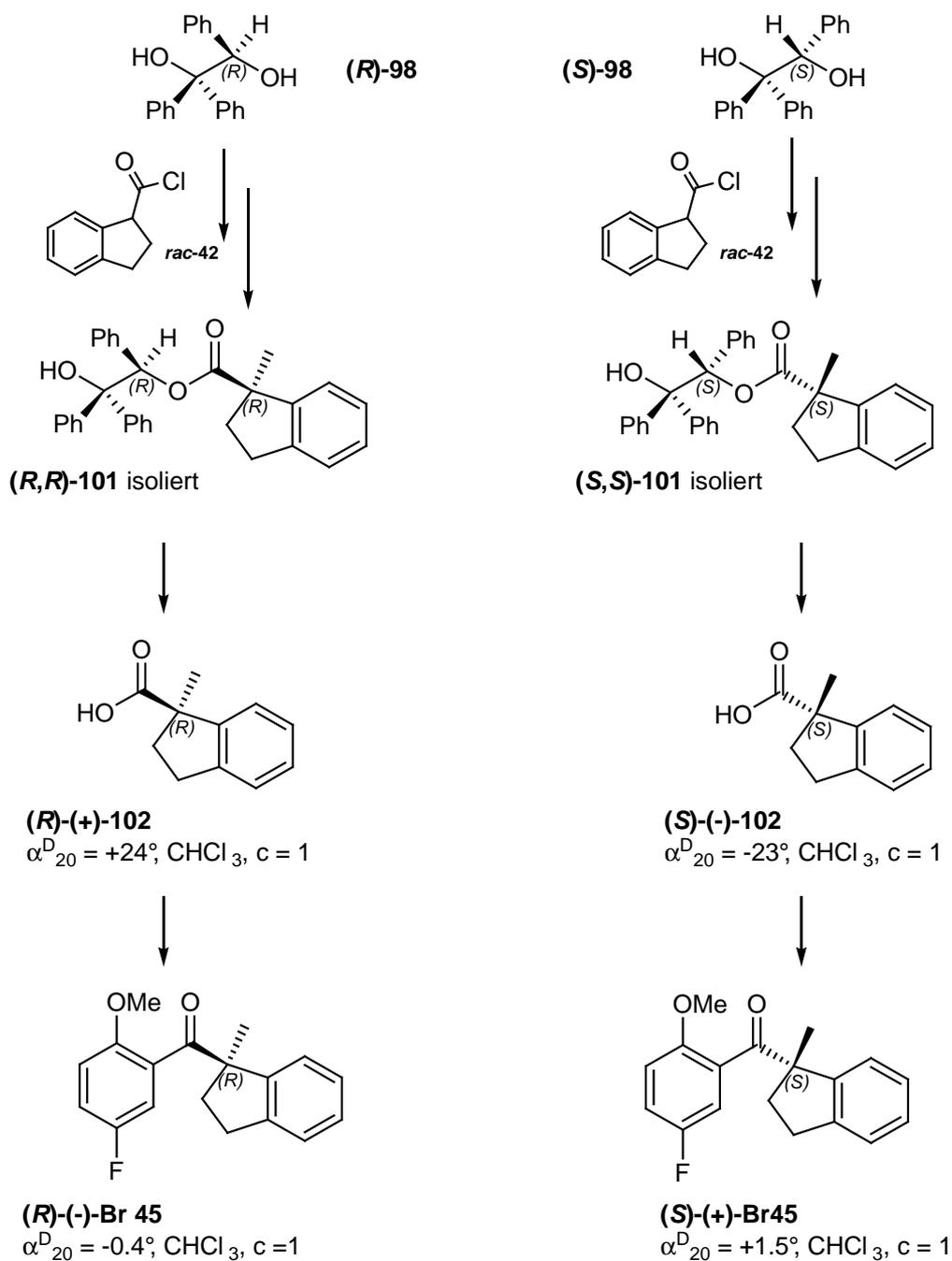
Führt man diese Reaktionsfolge ausgehend von beiden Enantiomeren des chiralen Diols **98** durch, wären beide Enantiomeren von **Br 45** zugänglich.

Zunächst erhält man nach Veresterung von (*S*)-Triphenylethandiol mit Indancarbonsäure wie erwartet ein Diastereomeregemisch der Ester (*R,S*) **99** und (*S,S*) **99**. Erzeugt man daraus mit LDA das entsprechende (*S*)-Lithiumenolat **100** und setzt dieses mit Methyljodid um, so wird nicht wie gewünscht ein Produkt bevorzugt gebildet, sondern es wird, wie aus dem NMR des Rohprodukts geschlossen werden kann, eine 50:50 Mischung der methylierten Ester (*R,S*) **101** und (*S,S*) **101** erhalten.

Es gelang aber, aus der Mischung durch Chromatographie oder durch Kristallisation ein Diastereomer rein zu erhalten. Dieses war nach beiden Methoden – wie sich später herausstellen sollte – (*S,S*) konfiguriert.

Nach der Verseifung mit KOH wurde die enantiomerenreine Methylindancarbonsäure (*S*)-**102** gewonnen, welche mit 2-Brom-4-fluoranisol zu dem entsprechenden enantiomerenreinen Inhibitor (*S*)-**Br 45** umgesetzt werden konnte.

Die analoge Reaktionsfolge wurde auch ausgehend von (*R*)-Triphenylethandiol durchgeführt um (*R*)-**Br 45** zu erhalten (Schema 51).

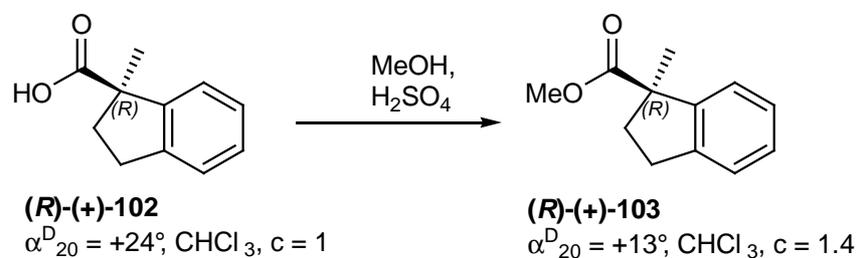


Schema 51

Da bei der Methylierung von **99** keine Selektivität erreicht wurde, konnte das Triphenylethandiol auch direkt mit der racemischen Methylindancarbonsäure verestert werden um ein 50:50 Diastereomengemisch von **101** zu erhalten.

Die Umsetzung der enantiomerenreinen Methylindancarbonsäure **102** zu **Br 45** wurde entweder nach der Weinreb-Methode oder über das Carboxylat durchgeführt (s. Exp. Teil).

Der Nachweis der Konfiguration gelang durch Derivatisierung der Methylindancarbonsäure **102** zum Methylindancarbonsäuremethylester **103**, dessen absolute Konfiguration 1976 von H. des Abbayes⁵⁹ bestimmt wurde. Durch diese Korrelation ergeben sich automatisch die Konfigurationen aller anderen Derivate (Schema 52).



Schema 52

Der Drehwert der so erhaltenen Enantiomeren von **Br 45** beträgt ca. $\alpha_D^{20} = 1^\circ$. Aufgrund des niedrigen Betrages ist diese Methode ungeeignet, um den Enantiomerenüberschuss der Proben zu belegen.

Die in Abbildung 17 dargestellten CD-Spektren von **(R)-Br 45** und **(S)-Br 45** zeigen qualitativ durch den spiegelbildlichen Verlauf der Kurven, dass es sich tatsächlich um Enantiomere handeln muss.

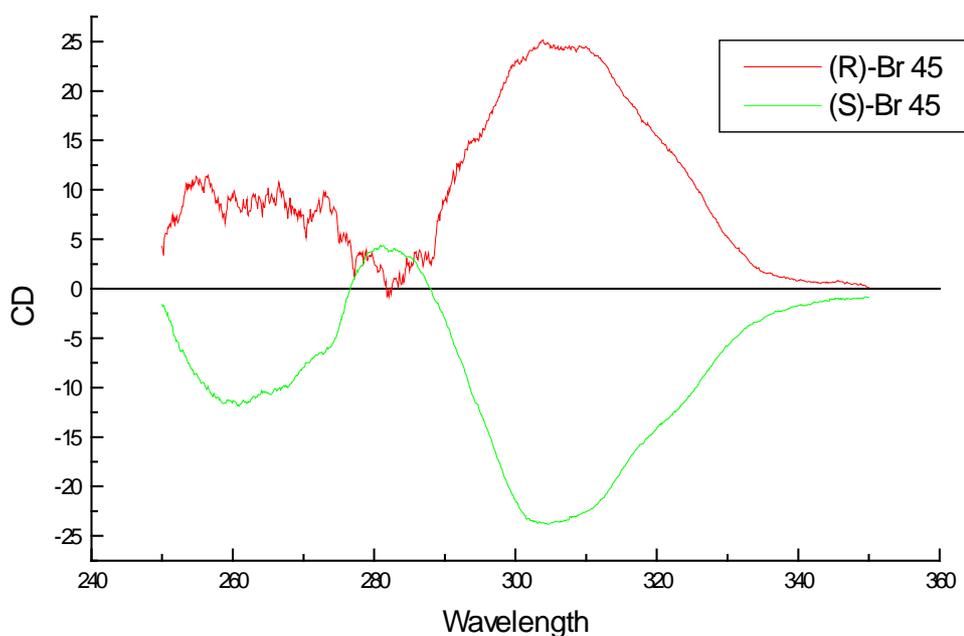


Abbildung 17

Durch NMR-Shift-Messungen mit $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ konnte zudem die Enantiomerenreinheit quantitativ bewiesen werden. In Abbildung 18 ist zu erkennen, dass beim Racemat das Singulett der Methoxygruppe von 3.61 ppm zu tiefem Feld verschoben wird und dabei in zwei Linien aufspaltet. Das Signal der enantiomerenreinen Proben wird ebenfalls verschoben, es findet aber keine Aufspaltung statt.

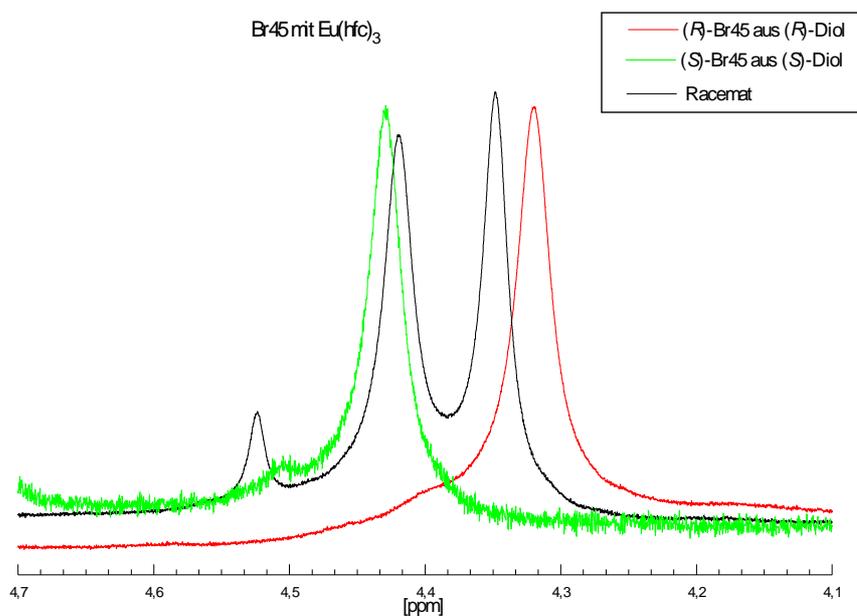


Abbildung 18

Dieser Effekt ist auch bei den aromatischen Protonen zu erkennen (Abbildung 19).

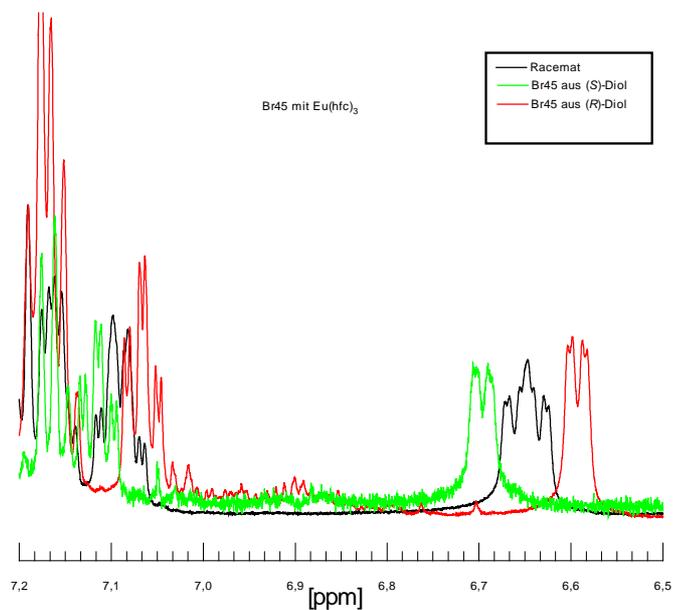


Abbildung 19

Außerdem gelang es vom racemischen **Br 45** eine Kristallstruktur zu erhalten, welche in Abbildung 20 wiedergegeben ist.

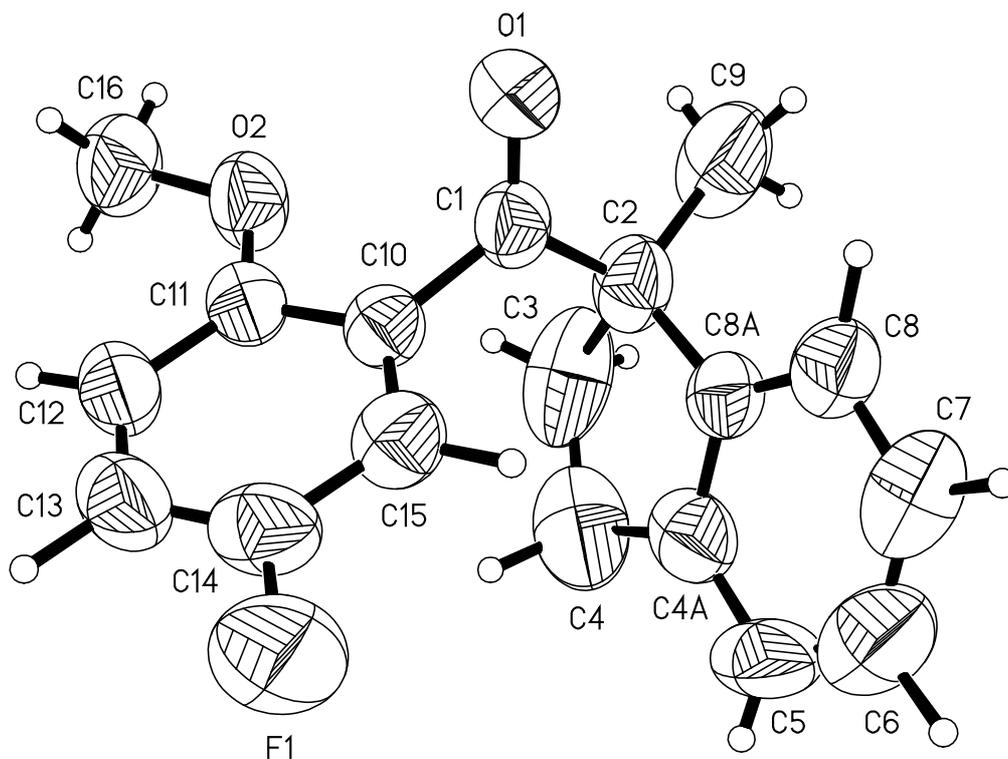


Abbildung 20

3.8.3 Aktivitäten

(R)-(-)-Br 45 hat einen K_i -Wert von 5.63 μM , während **(S)-(+)-Br 45** einen K_i – Wert von 51.29 μM hat. Das Racemat **rac-Br 45** liegt mit $K_i = 18.9 \mu\text{M}$ dazwischen. Wie erwartet unterscheiden sich also die Aktivitäten deutlich, nämlich nahezu um den Faktor 10.

3.9 Biotin-Derivat

Alle Inhibitionsmessungen wurden *in vitro* mit dem isolierten Enzym durchgeführt. Allerdings wurde im Einklang mit diesen Ergebnissen auch eine *in vivo* Aktivität beobachtet. So wird z.B. die Teilung von Hela-Krebszellen unterdrückt.

Um Beweisen zu können, dass die *in vivo* Aktivität tatsächlich mit der Inhibierung von Pin1 zusammenhängt, sollte ein Inhibitor mit einem Biotinrest synthetisiert werden.

Biotin wird spezifisch und mit einer sehr hohen Bindungskonstante von dem Protein (Strept-) Avidin gebunden⁶⁰. Behandelt man nun eine Zellpräparation, die mit dem biotinylierten Inhibitor inkubiert wurde, mit Avidin, so wird der Inhibitor, der voraussichtlich an Pin1 gebunden ist, seinerseits an das Avidin gebunden, woran dieser zusammen mit dem Enzym schließlich nachgewiesen werden kann.

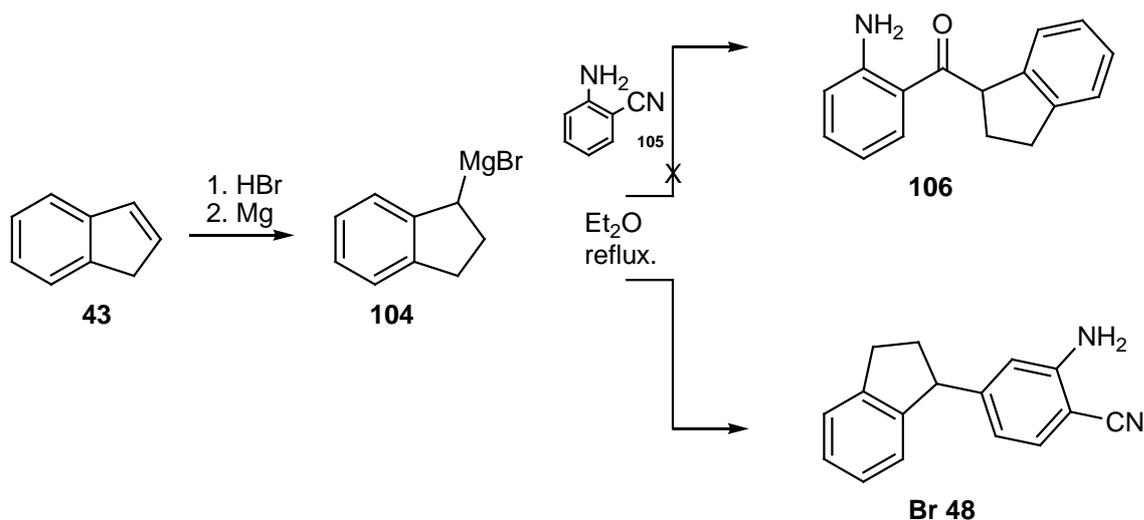
Bei der Synthese einer solchen Derivates ist es wünschenswert eine stabile Bindung zwischen Inhibitor und Biotin zu haben. Hierfür bietet sich die Amidbindung an, also muß die Carboxylgruppe des Biotins an eine freie Aminogruppe am Inhibitor gebunden werden.

Ziel war es also zunächst, einen Inhibitor mit einer freien Aminogruppe darzustellen.

3.9.1 Aminoderivat aus 2-Aminobenzonitril

Zunächst wurde die Synthese eines Derivates, in dem die Methoxy- durch eine Aminogruppe ersetzt ist, in Angriff genommen. Literaturbekannt⁶¹ ist die Darstellung von *o*-Aminobutyrophenon aus *o*-Aminobenzonitril **105** und 1-Propylmagnesiumbromid.

Also sollte die Darstellung der gewünschten Verbindung **106** aus 1-Bromindan und *o*-Aminobenzonitril **105** möglich sein. 1-Bromindan konnte durch Addition von Bromwasserstoffgas an Inden **43** erhalten werden (Schema 53).



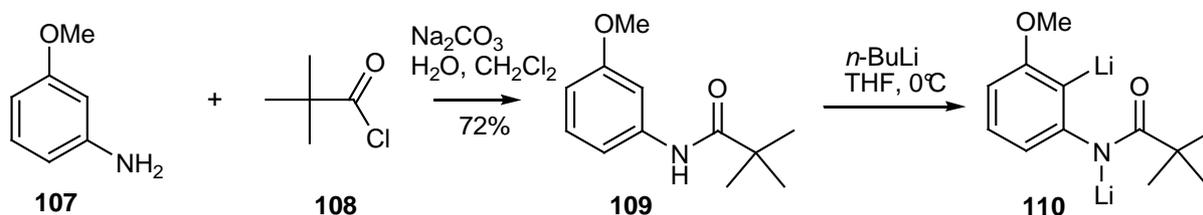
Schema 53

Aus der Reaktionsansatz konnte allerdings nur das unerwünschte Produkt **Br 48** isoliert werden.

3.9.2 Kupplung von geschützten Anilinen an Indancarbonsäure⁶²⁶³

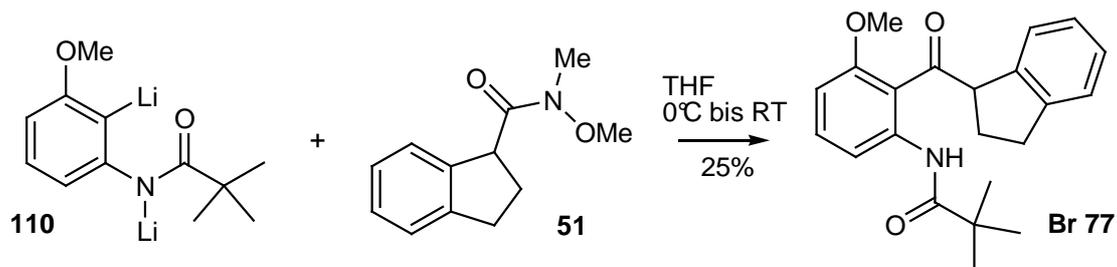
Eine andere Methode um ein Aminoderivat zu erhalten ist die Kupplung eines geschützten Methoxyanilins an Indancarbonsäure. Die *o*-Lithiierung von *N*-Pivaloylanilinen wurde von W. Fuhrer⁶⁴ beschrieben.

Das mit Pivalinsäure geschützte *m*-Anisidin **109** wird durch Umsetzung von *m*-Anisidin **107** mit Pivaloylchlorid **108** erhalten. Die anschließende Lithiierung mit *n*-BuLi zu **110** erfolgt selektiv in *ortho* Position zu den beiden Substituenten (Schema 54).



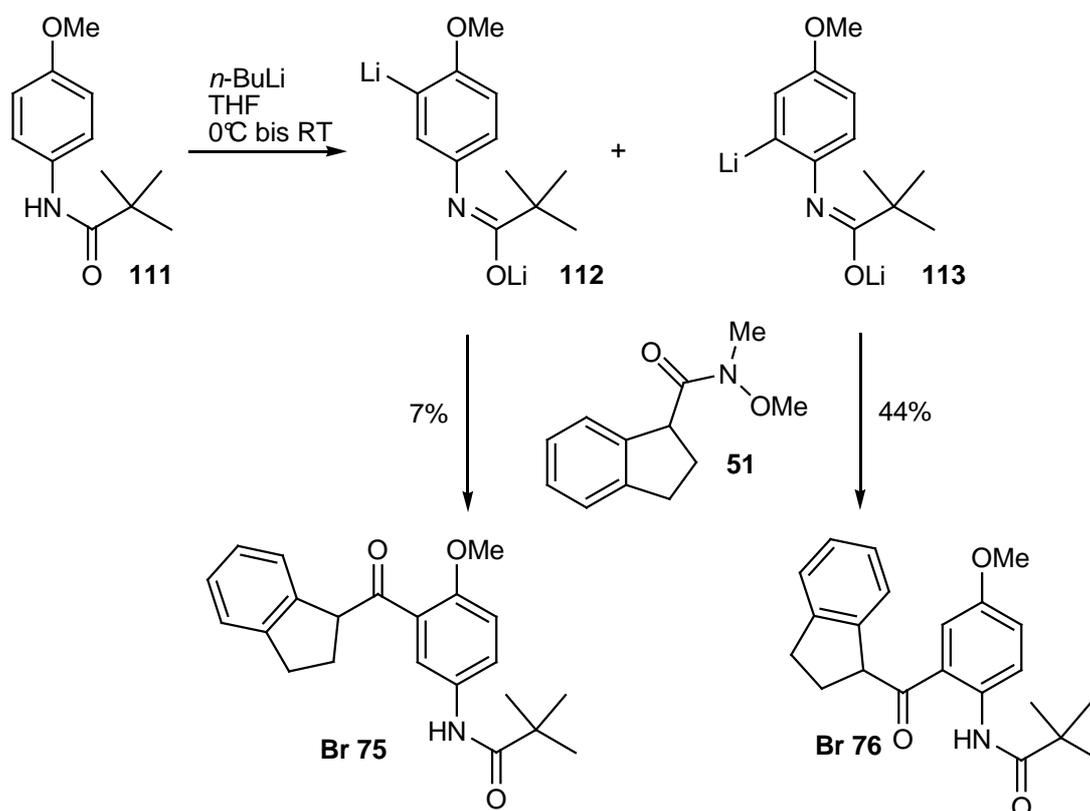
Schema 54

Das Lithiierte Amid **110** konnte mit dem Weinreb-Amid **51** der Indancarbonsäure zum Keton **Br 77** umgesetzt werden (Schema 55).



Schema 55

Die analoge Reaktion wurde auch mit *p*-Anisidin durchgeführt, das mit Pivaloylchlorid zu **111** geschützt wurde. Die Lithiierung erfolgte hier nicht regioselektiv. Das Produktgemisch aus **Br 75** und **Br 76** zeigt, dass die Lithiierung sowohl *ortho*-ständig zum Amid (**113**) als auch *ortho*-ständig zur Methoxygruppe (**112**) erfolgt sein muß (Schema 56).



Schema 56

Die beiden Produkte konnten chromatographisch getrennt und rein erhalten werden.

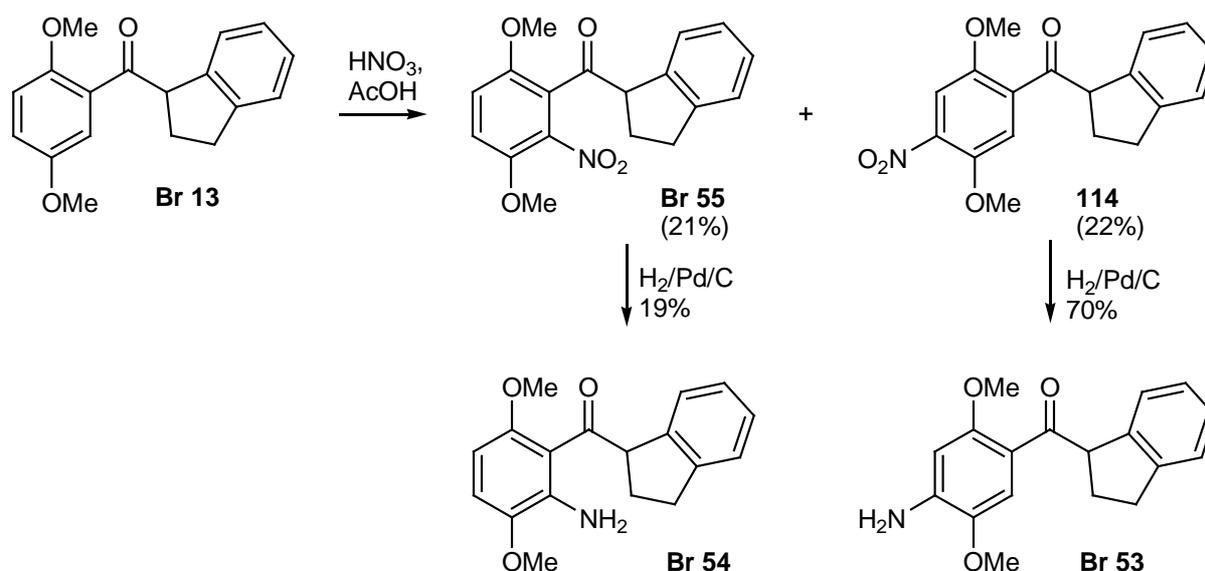
Um die erhaltenen Amide weiter umsetzen zu können, muß zunächst die Schutzgruppe entfernt werden, um wieder die freien Amine zu erhalten. In der Literatur^{65, 66} sind Vorschriften hierzu mit halbkonzentrierter Salzsäure beschrieben. Dies wurde mit **Br 77**

versucht, jedoch zersetzte sich die Verbindung bei dieser Reaktion, so dass dieser Ansatz nicht weiter verfolgt wurde.

3.9.3 Nitrierung und Reduktion

Eine weitere Methode ein Aminoderivat zu erhalten ist die Nitrierung eines vorhandenen Inhibitors und anschließende Reduktion der Nitro- zur Aminogruppe.

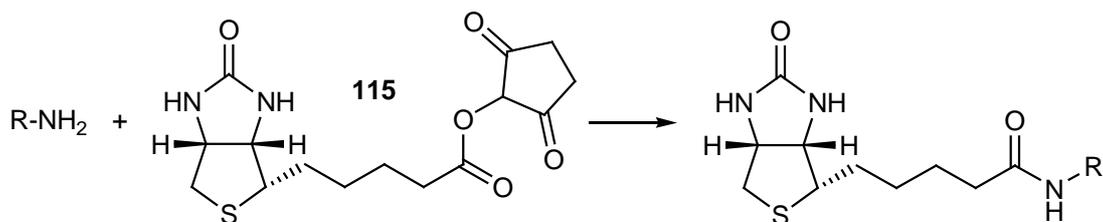
Dies wurde mit **Br 13** durchgeführt. Die Nitrierung, welche in Anlehnung an eine Literaturvorschrift⁶⁷ durchgeführt wurde, ergab ein Gemisch der beiden Regioisomeren **Br 55** und **114**, welche mit H₂/Pd/C zu den entsprechenden Aminoverbindungen reduziert werden konnten. Eine Aufreinigung von **114** vor der Hydrierung gelang nicht (Schema 57).



Schema 57

3.9.4 Biotinierung von Br 53

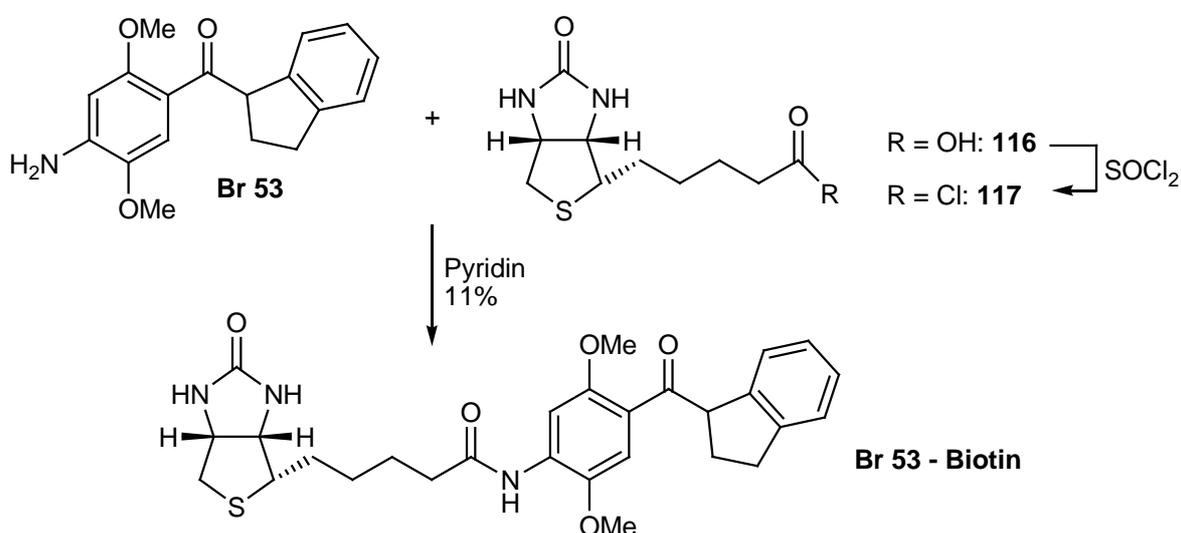
Als einfachste Möglichkeit **Br 53** mit Biotin zu koppeln bot sich die Veresterung mit kommerziell erhältlichem Biotin-N-hydroxysuccinimidester⁶⁸ **115** an (Schema 58).



Schema 58

Allerdings konnte bei dieser Reaktion kein Produkt nachgewiesen werden.

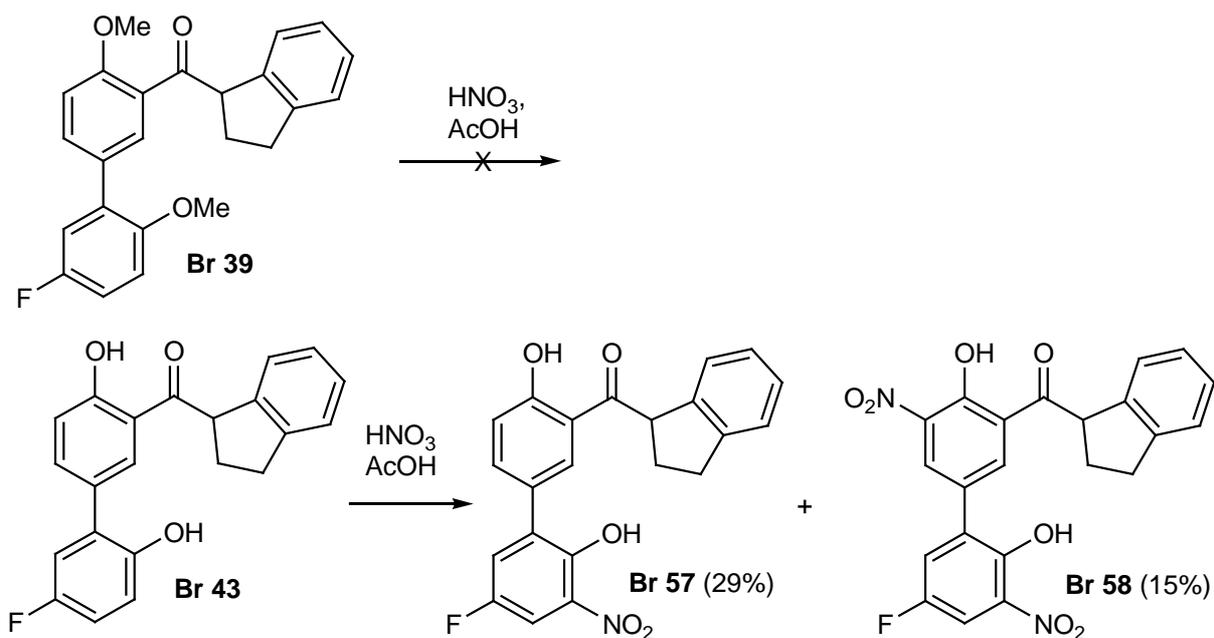
Eine andere Möglichkeit ist die Veresterung über das Biotinsäurechlorid **117**⁶⁹, das aus der Umsetzung von Biotin **116** mit Thionylchlorid gewonnen wurde.



Schema 59

Nach dieser Methode (Schema 59) gelang die Synthese zum Biotinderivat **Br 53 - Biotin** dessen K_i - Wert zu $45.2 \mu M$ bestimmt wurde. Diese Aktivität ist für das geplante Experiment zu gering, weil die Bindung zwischen Inhibitor und Pin1 nicht stark genug ist, um das Enzym isolieren zu können.

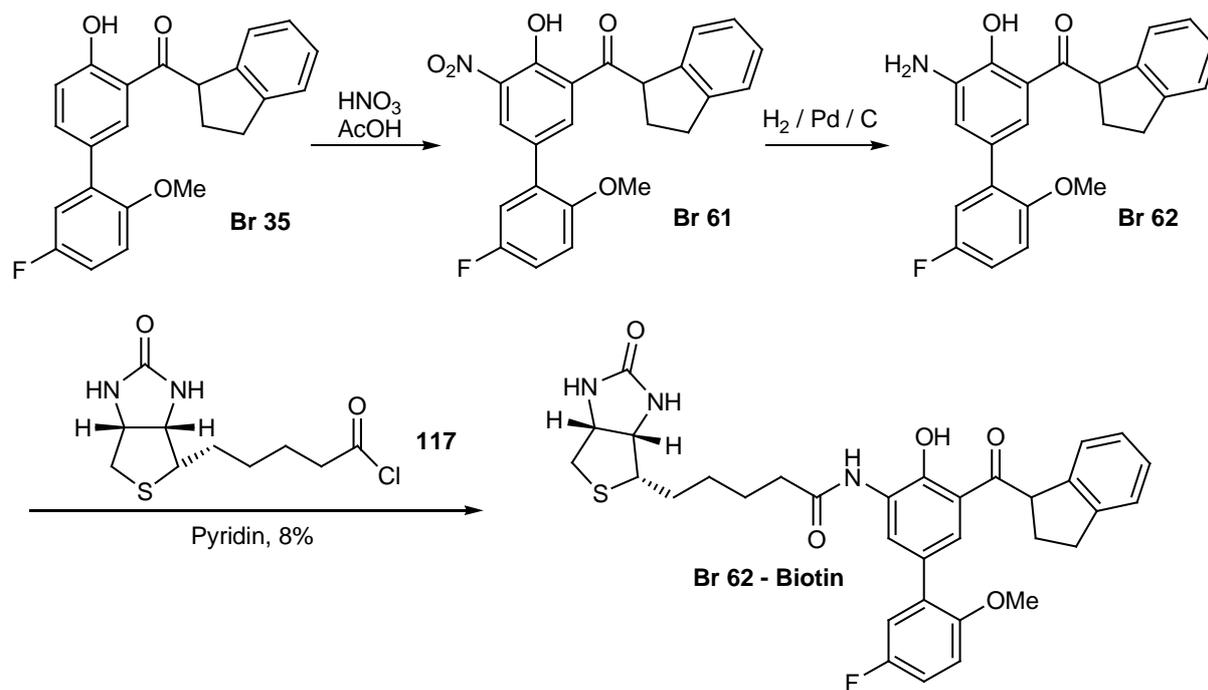
Um einen biotinylierten Inhibitor mit einer höheren Aktivität zu erhalten, bietet sich die Nitrierung und anschließende Reduktion eines Biphenylderivates an. Dies gelang nicht mit **Br 39**, weil die Aromaten durch die Methoxygruppe nicht stark genug aktiviert sind.



Schema 60

Bei der Nitrierung des Biphenols **Br 43** wurde eine Mischung aus dem mono- und dem dinitrierten Produkt **Br 57** und **Br 58** erhalten (Schema 60). Diese konnten zwar getrennt werden und auch die Reduktion der Mononitroverbindung zu **Br 68** gelang. Die Umsetzung mit Biotin schlug dann allerdings fehl.

Schließlich wurde noch die Nitrierung von **Br 35** versucht. Hierbei wurde wie erwartet ein einheitliches Mononitroprodukt **Br 61** erhalten, das mit Wasserstoff zur entsprechenden Aminoverbindung **Br 62** reduziert und schließlich mit Biotinsäurechlorid **117** zum Amid **Br 62 - Biotin** umgesetzt wurde (Schema 61).



Schema 61

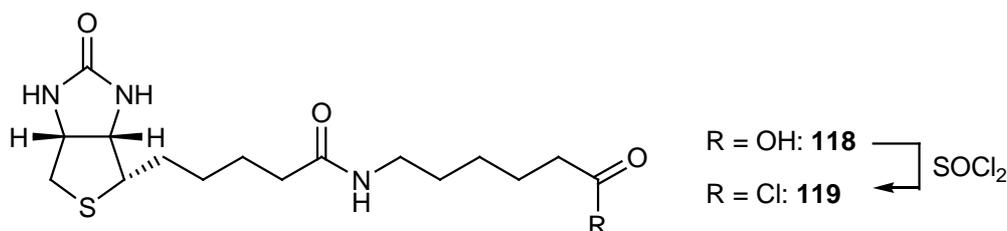
Das erhaltene Biotinderivat **Br 62 - Biotin** hat mit einem K_i von $1.42 \mu\text{M}$ eine für das Experiment ausreichende Aktivität. Allerdings gelang es auch hiermit nicht, Pin1 zu isolieren. Zudem wurde beobachtet, dass die Aktivität des Inhibitors verschwindet, wenn wasserlösliches Avidin zu der Probe gegeben wird. Eine plausible Erklärung für diese Befunde ist, dass der Abstand zwischen Biotin und dem eigentlichen Inhibitor in diesem Molekül zu gering ist, so dass bei der Zugabe von Avidin das ganze Molekül eng am Avidin gebunden ist und die zusätzliche Bindung von Pin1 aus sterischen Gründen unmöglich ist.

Diese Beobachtung eröffnet aber eine weitere Möglichkeit, die Reversibilität des Inhibitors zu beweisen (s. Kap. 3.10.2.2).

Die Lösung für das Problem könnte ein längerer Spacer zwischen Biotin und Inhibitor sein, damit genug Raum zur Verfügung steht, um gleichzeitig Pin1 und Avidin am Inhibitor zu binden.

3.9.4.1 Einbau eines längeren Spacers

Die naheliegendste Methode einen längeren Spacer zwischen Biotin und Inhibitor einzuführen ist die Verwendung der kommerziell erhältlichen Biotinyl-6-aminohexansäure **118** anstelle des Biotins und Reaktion von dieser mit **Br 62**.



Schema 62

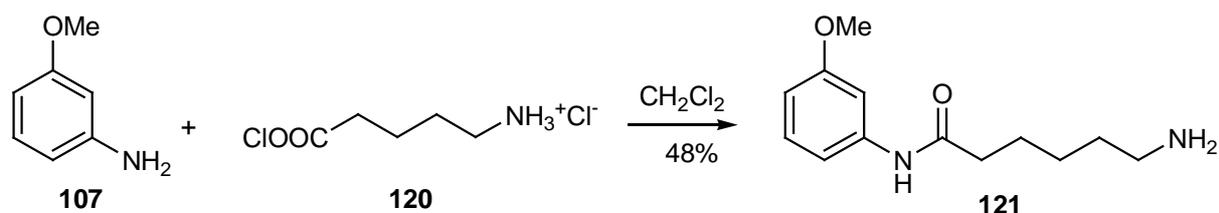
Diese Reaktion konnte nicht durchgeführt werden, da das Säurechlorid **119** nicht in Analogie zu **117** erhalten werden konnte. Beim Versuch, die Säure **118** mit Thionylchlorid umzusetzen, wurde nur Zersetzungsprodukt erhalten (Schema 62).

Eine Alternative wäre das Amid nicht über das Säurechlorid, sondern mit hinlänglich bekannten Kupplungsreagentien wie DCC oder PyClop zu erhalten. Diese Versuche waren ebenso erfolglos, vermutlich weil die Aminogruppe durch den Aromaten zu sehr deaktiviert ist.

Deshalb sollte versucht werden, umgekehrt erst einen Spacer mit einer freien Aminogruppe an den Inhibitor zu binden, um an diesen anschließend Biotin zu knüpfen.

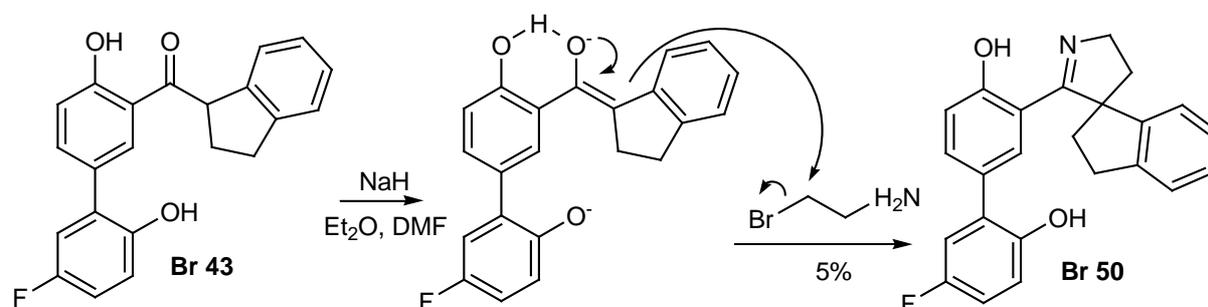
Dazu wurde Aminocaprinsäure mit Thionylchlorid in das entsprechende Säurechlorid **120** überführt^{70,71} und damit versucht **Br 62** zu amidieren. Hierbei konnte allerdings kein Produkt erhalten werden.

Ein Versuch das Säurechlorid **120** an *m*-Anisidin **107** zu koppeln gelang dennoch (Schema 63). Dies zeigt, dass diese Methode prinzipiell für die Einführung eines Spacers geeignet ist, allerdings ist die Aminogruppe bei **Br 62** zu stark deaktiviert.



Schema 63

Ein weiteres Konzept für die Einführung eines Spacers ist die Veretherung einer phenolischen Hydroxygruppe mit einem langkettigem Bromamin nach Williamson. Besonders geeignet wäre die zweite Hydroxygruppe von **Br 43**, weil die Derivatisierung der *ortho* zur Ketogruppe gelegenen Hydroxygruppe vermutlich ein Absinken der Aktivität hervorrufen würde. Die zweite Hydroxygruppe sollte aber ohnehin bevorzugt reagieren, weil die erste eine Wasserstoffbrückenbindung zur *ortho*-ständigen Ketogruppe ausbildet und weniger sauer ist. So wurde in Anlehnung an eine Literaturvorschrift⁷² versucht, **Br 43** mit Natriumhydrid zu deprotonieren um das Alkoholat mit 2-Bromethylaminhydrobromid zu verethern. Überraschenderweise wurde als Produkt aber nicht der gewünschte Ether, sondern **Br 50** isoliert. **Br 39** enolisierte also durch einen Überschuß an Natriumhydrid, das Enolatanion substituierte das Brom im 2-Bromethylamin und das intermediär entstandene Aminoketon kondensierte intramolekular zum Imin **Br 50** (Schema 64).



Schema 64

3.9.5 Suzuki-Kupplung mit 4-Aminomethylphenylboronsäure

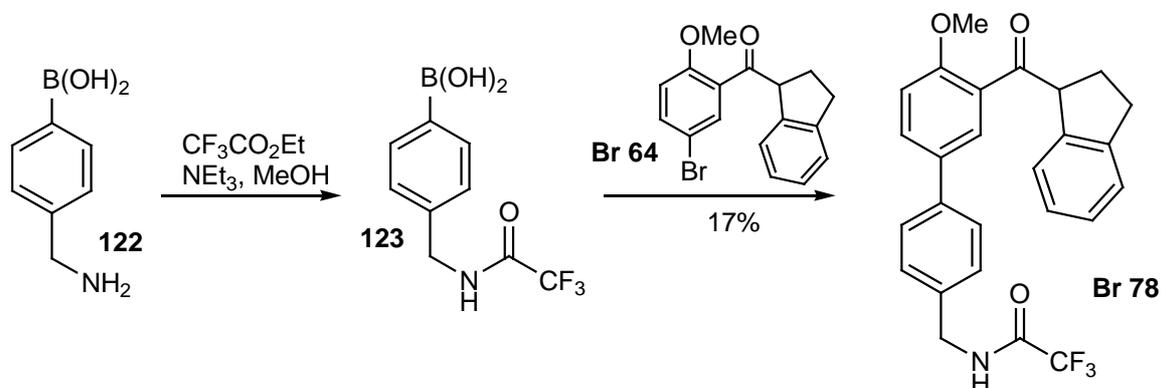
Eine weitere Synthesemöglichkeit für eine Aminoverbindung ist die Suzuki-Kupplung einer Boronsäure mit einer Aminofunktion an das Bromid **Br 64** gemäß Schema 47. Geeignet für diese Synthese wäre die 4-Aminomethylphenylboronsäure **126**, welche zusätzlich den Vorteil hat, dass die Aminogruppe nicht direkt am Aromaten gebunden und somit reaktiver ist.

Zudem könnte durch den zusätzlichen Benzolring der Abstand zwischen Biotin und Inhibitor auch ohne zusätzlichen Spacer bereits groß genug sein.

Der Versuch die ungeschützte Aminoborsäure **126** unter Suzuki-Bedingungen umzusetzen scheiterte, also mußte die Aminogruppe vorher geschützt werden.

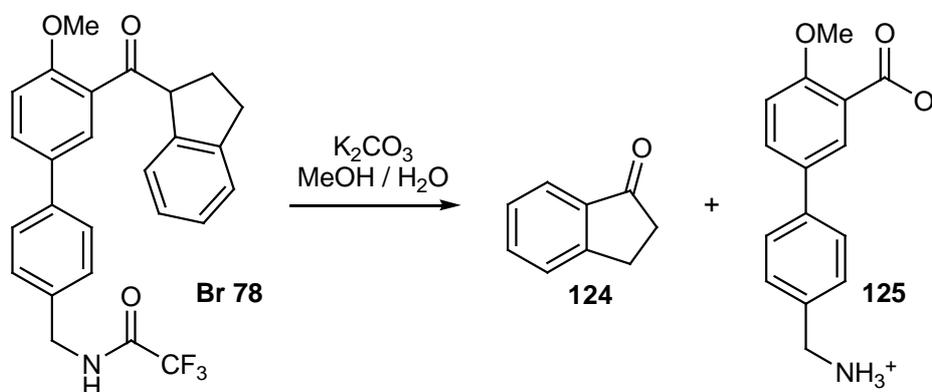
Literaturbekannt⁷³ ist die Suzuki-Kupplung der Trifluoracetyl-geschützten Boronsäure **127**. Die Schutzgruppe konnte hier auch anschließend wieder entfernt werden und das Amin zu einem Amid umgesetzt werden.

Also sollte die Reaktion auch auf das hier betrachtete Molekül übertragbar sein. So konnte die Trifluoracetyl-geschützte Boronsäure **123** an **Br 64** zu **Br 78** gekuppelt werden (Schema 65).



Schema 65

Das anschließende Entschützen mit Kaliumcarbonat entsprechend der Literaturvorschrift schlug jedoch fehl. Bei 48 h Reaktionsdauer wurde Indanon **124** und die Aminoäure **125** erhalten (Schema 66).

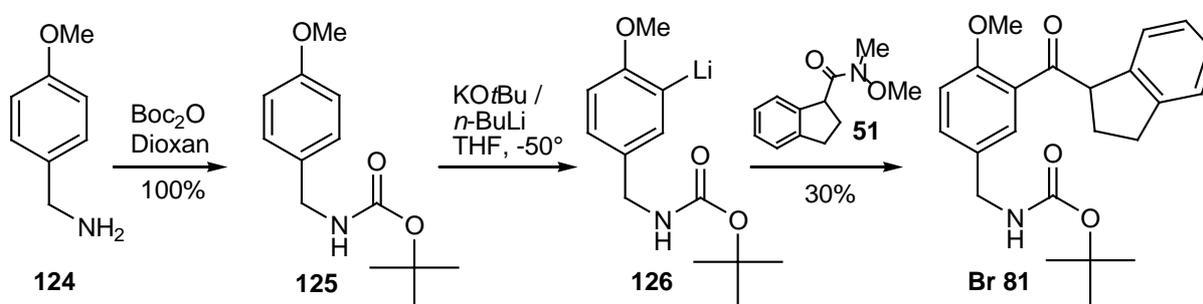


Schema 66

Wurde die Reaktion nur 1 h lang und unter N₂-Atmosphäre durchgeführt, wurden ebenso die beiden Zersetzungsprodukte sowie noch geschütztes Edukt erhalten. Deshalb wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.

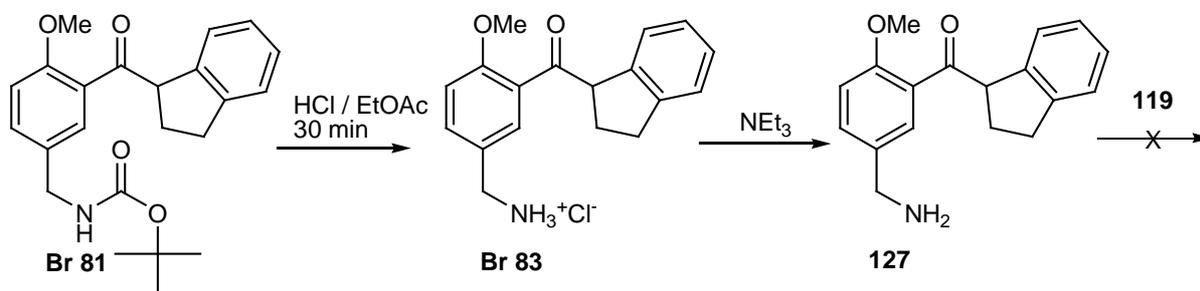
3.9.6 Methoxybenzylamin-Derivat

Als nächstes wurde BOC-geschütztes *p*-Methoxybenzylamin **125** nach *o*-Lithiierung⁷⁴ mit KO^tBu und *n*-BuLi zu **126** mit dem Weinreb-Amid **51** gekuppelt, so dass das Keton **Br 81** entstand (Schema 67).



Schema 67

Die BOC-Schutzgruppe wird üblicherweise mit Trifluoressigsäure entfernt. Nach 2 d Reaktionsdauer konnte nach dieser Methode kein freies Amin nachgewiesen werden. Erst durch Behandlung mit halbkonz. Salzsäure konnte das Hydrochlorid **Br 83** des Amins erhalten werden (Schema 68).



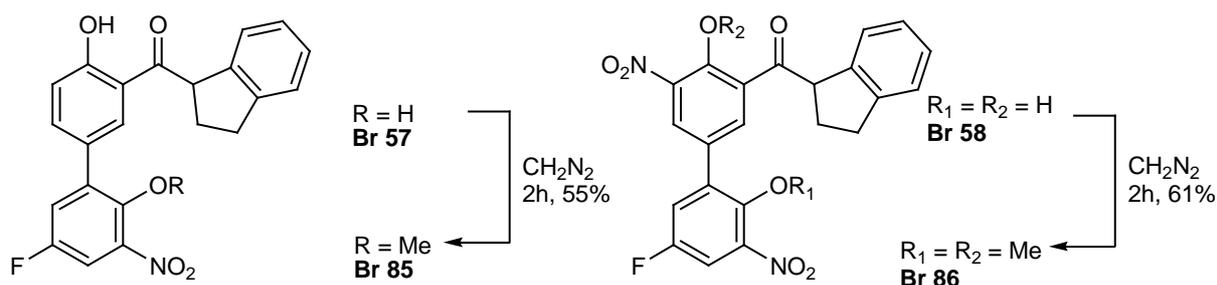
Schema 68

Als letzter Schritt mußte nun das Amin mit Biotin gekuppelt werden. Der Versuch, das Hydrochlorid in Pyridin direkt mit Biotinsäurechlorid zu kuppeln schlug fehl. Für die

Verwendung anderer Kupplungsreagenzien mußte erst das freie Amin **127** aus dem Hydrochlorid erhalten werden. Durch Umsetzung wird verd. KOH oder Kaliumcarbonatlösung zersetzte sich die Verbindung. Erst durch Behandlung mit wässrigem Triethylamin und extrahieren in Chloroform konnte das Amin **127** nachgewiesen werden. Eine chromatographische Aufreinigung schlug jedoch wegen Zersetzung fehl. Nach Umsetzung des Rohprodukts mit Biotinsäurechlorid **119** konnte auch kein Produkt nachgewiesen werden. Deshalb wurde dieser Weg nicht weiter verfolgt.

3.9.7 Methylierung der Phenole Br 57 und Br 58

Die phenolischen Nitroderivate **Br 57** und **Br 58** konnten durch Umsetzung mit Diazomethan methyliert werden. Dies geschah bei **Br 57** mit nur einer der beiden Hydroxygruppen, während bei **Br 58** beide verethert wurden (Schema 69).



Schema 69

Die Struktur des monomethylierten Derivates **Br 85** konnte durch eine Kristallstruktur bestätigt werden (Abb. 21).

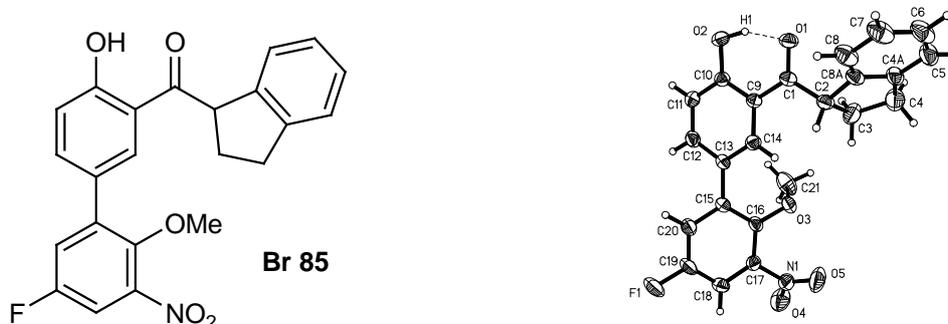


Abbildung 21

3.9.8 Aktivitäten der Nitro- und Aminoketone

Auch die Aktivitäten der in diesem Kapitel synthetisierten Aryl-Indanylketone wurden bestimmt. Die folgende Tabelle 3 zeigt eine Zusammenstellung:

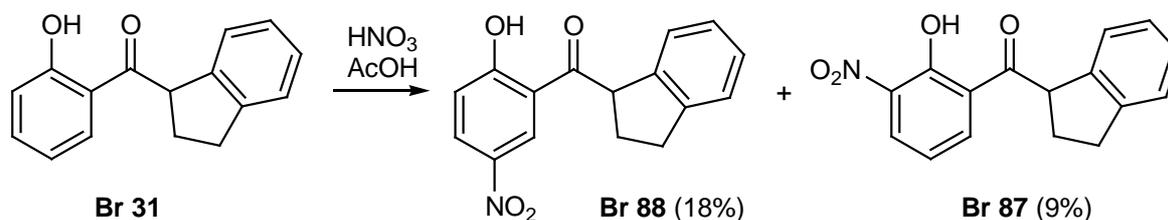
Substanz	K _i [μM]	IC ₅₀ [μM]	Substanz	K _i [μM]	IC ₅₀ [μM]
Br 50	5.5	5.4	Br 75	> 30	
Br 53	16.2	16.1	Br 76	> 30	
Br 54	46.4	31.0	Br 77	inakt	
Br 55	4.5	2.8	Br 78	inakt	
Br 57	0.500	0.496	Br 81	100	
Br 58	0.198	0.168	Br 83	3.09	2.93
Br 61	1.10	1.10	Br 85	6.8	
Br 62	4.93	4.61	Br 86	2.5	
Br 68	0.407	0.406	Br 87	>>30	
Br 69	2.84		Br 88	>>30	

Tabelle 3

Bemerkenswert ist, dass die Nitroverbindungen, besonders **Br 57** und **Br 58**, deutlich aktiver sind als die Vergleichbaren nicht nitrierten Derivate. Die entsprechenden Aminoverbindungen inhibieren, mit Ausnahme von **Br 68**, weniger gut. Die Amide sind, abgesehen von **Br 62-Biotin**, durchweg schlechtere Inhibitoren als vergleichbare Derivate und der überwiegende Teil sogar inaktiv, was jedoch auch auf eine schlechte Löslichkeit zurückzuführen sein könnte.

3.9.9 Nitrierung von Br 31

Wegen der hohen Aktivitäten der Nitroverbindungen wurde zudem **Br 31** nitriert. Hierbei entstanden zwei Isomere, nämlich **Br 87** und **Br 88**.



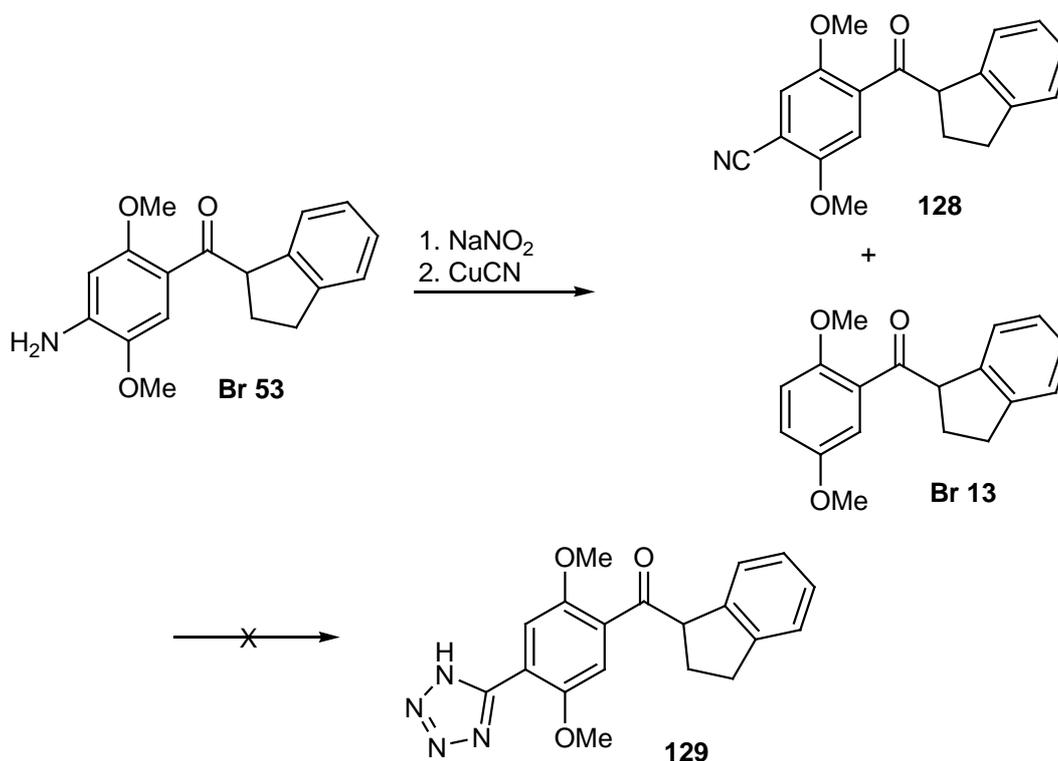
3.9.10 Ersatz der Nitro- durch eine Tetrazolgruppe

Da die Nitroverbindungen diejenigen mit der höchsten Aktivität sind, aber Nitrogruppen als Pharmakophor unerwünscht sind, soll ein Ersatz hierfür gefunden werden. Eine Gruppe mit vergleichbaren elektronischen Eigenschaften stellt die Tetrazolgruppe dar.

Die Synthese erfolgt durch Umsetzung eines Nitrils mit Natriumazid. Das Nitril wiederum kann über eine Sandmeyer –Reaktion aus einem Amin gewonnen werden.

Für die Synthese eines solchen Derivates wurde als Ausgangsverbindung des Amin **Br 53** gewählt. Dieses wurde mit Natriumnitrit diazotiert und anschließend mit CuCN zu dem entsprechendem Nitril umgesetzt⁷⁵. Als Nebenprodukt entstand stets – auch nach Variation der Reaktionsbedingungen – **Br 13**, das nicht vom dem gewünschten Produkt abgetrennt werden konnte.

Bei der nachfolgenden Umsetzung⁷⁶ des Produktgemisches mit Natriumazid konnte das Tetrazolderivat nicht nachgewiesen werden (Schema 70).



Schema 70

3.10 Biochemische Untersuchungen mit den Inhibitoren

Die vorliegende Arbeit wurde in Kooperation mit der Max-Planck-Forschungsstelle für Enzymologie der Proteinfaltung in Halle durchgeführt. Alle Inhibitionsmessungen sowie die anderen kurz in diesem Kapitel vorgestellten Versuche wurden von unseren Kooperationspartnern durchgeführt.

3.10.1 Inhibitionsmessungen

Für die Bestimmung der K_i und IC_{50} -Werte wurde ein Protease-freier PPIase Assay⁷⁷ mit Suc-Ala-Glu-Pro-Phe-pNA als Substrat durchgeführt. Bei gleichbleibender Enzym- und Substratkonzentration wird die Konzentration des Inhibitors variiert und die jeweilige Umsatzgeschwindigkeit spektroskopisch ermittelt. Das *cis* und das *trans*-Isomer des Substrats zeigen im UV-Spektrum eine geringfügig unterschiedliche Absorption, die es möglich macht, das Verhältnis der Isomeren zu bestimmen. Nach der graphischen Auftragung ergeben sich Kurven wie in Abb. 22, aus denen die K_i und IC_{50} Werte ermittelt werden können.

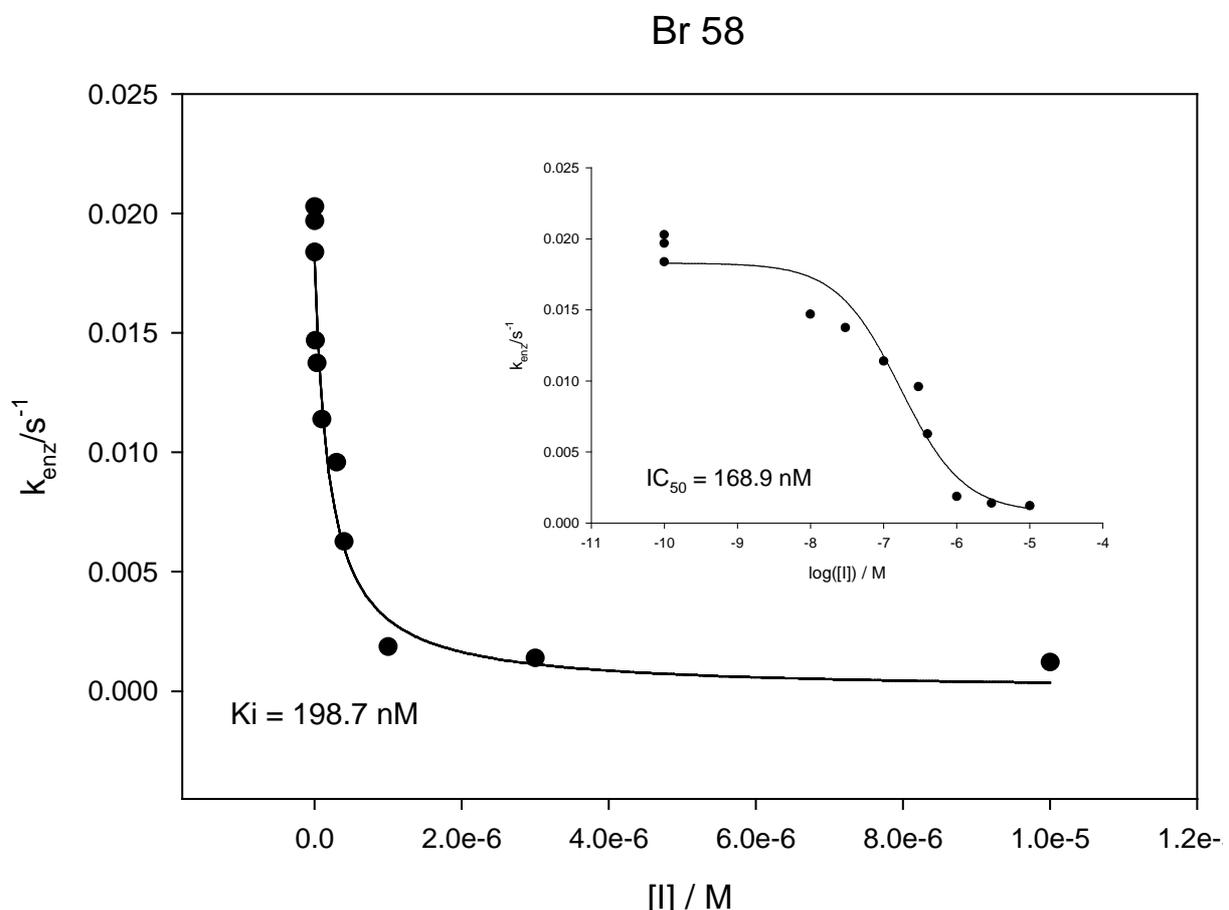


Abbildung 22

3.10.2 Reversibilitätstest

3.10.2.1 Rückverdünnung

Für den Reversibilitätstest wurden 30 µM Inhibitor mit 6.0; 180 und 1800 nM Pin1 vorinkubiert. Für die Aktivitätsmessung wurden diese Ansätze 1:1; 1:30 und 1:300 rückverdünnt.

K_i ist in Gleichung 4

$$K_i = \frac{[E][I]}{[EI]} \quad \text{Gleichung 4}$$

für ein gegebenes Enzym und einen gegebenen Inhibitor stets konstant. Verringert man in einem im Gleichgewicht befindlichem System alle Konzentrationen durch Verdünnung, so muß im neuen Gleichgewicht die relative Konzentration von [EI] stärker verringert sein als die von [E] [I] damit K_i konstant bleibt. Somit ist in einer verdünnten Lösung die relative Konzentration des freien Enzyms größer als in einer konzentrierten. Dies gilt allerdings nur, wenn die Bindung zwischen Enzym und Inhibitor reversibel ist, denn wenn diese Bedingung nicht erfüllt ist findet die Reaktion $[EI] \rightarrow [E][I]$ nicht statt.

Verdünnt man also eine Lösung des Enzyms mit dem Inhibitor, so muß bei einer reversiblen Bindung die relative Konzentration des freien Enzyms und damit dessen Aktivität zunehmen, bis bei unendlicher Verdünnung wieder die Aktivität des freien Enzyms erreicht wird.

Die Abbildung 23 zeigt, dass 30 µM Inhibitor (**Br 34, Br 35, Br 38, Br 39**) mit 6.0; 180 und 1800 nM Pin1 vorinkubiert und anschließend 1:1; 1:30 und 1:300 rückverdünnt wurden, so dass die Endkonzentration an Pin1 immer 6 nM und die des Inhibitors 15, 1 und 0.1 µM beträgt. Bei einer reversiblen Bindung ist nun zu erwarten, dass die Enzymaktivität nach der Rückverdünnung wieder zunimmt. Die Ergebnisse bestätigen dies.

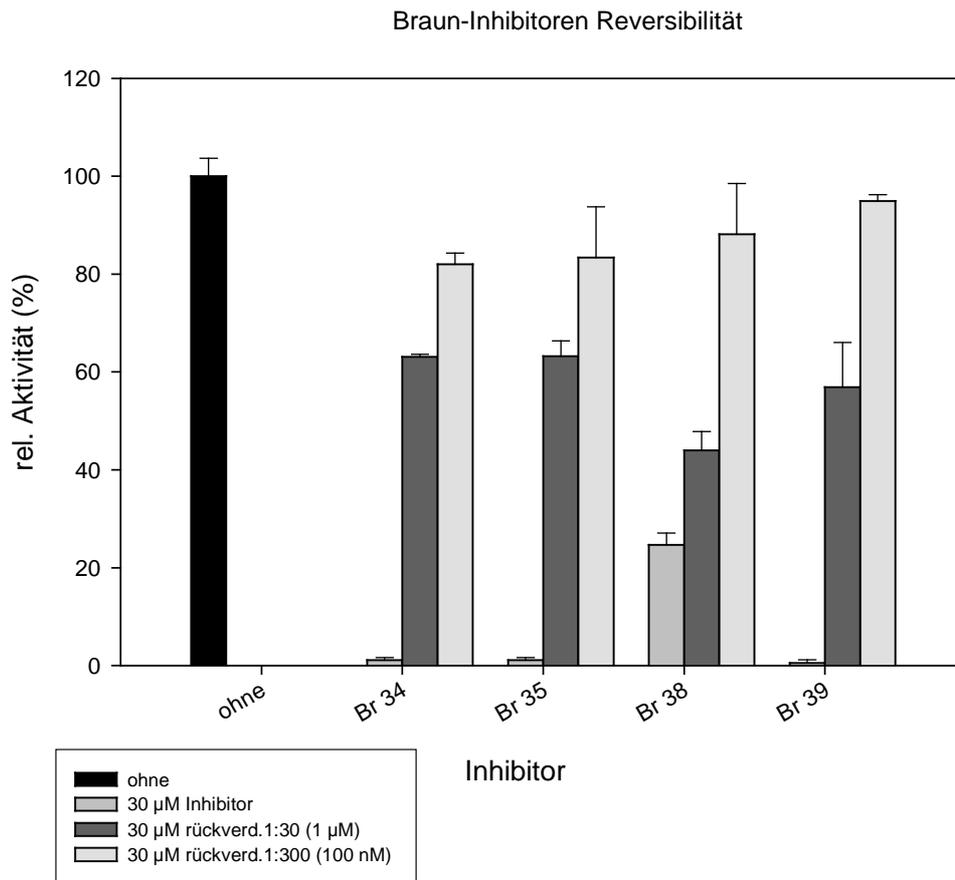


Abbildung 23

3.10.2.2 Nachweis über Br 62-Biotin

Auch über das biotinylierte Derivat **Br 62-Biotin** konnte gezeigt werden, dass es sich um reversible Inhibitoren handelt.

Dafür wurde die Enzymaktivität bei einer konstanten Konzentration von **Br 62-Biotin** gemessen. Dies führte zu einer 80%igen Inhibierung. Durch die Zugabe von Streptavidin, das mit Biotin einen sehr stabilen Komplex bildet, wurde die ursprüngliche Enzymaktivität wiederhergestellt. Wenn hingegen eine bereits mit Biotin gesättigte Lösung hinzugegeben wurde, führte dies nicht zu einer Wiederherstellung der Enzymaktivität. Dieses Experiment zeigt, dass der Inhibitor reversibel und nicht kovalent an Pin1 gebunden ist und die Inhibierung auch nicht durch Denaturierung oder Aggregation des Enzyms hervorgerufen wird (Abb. 24).

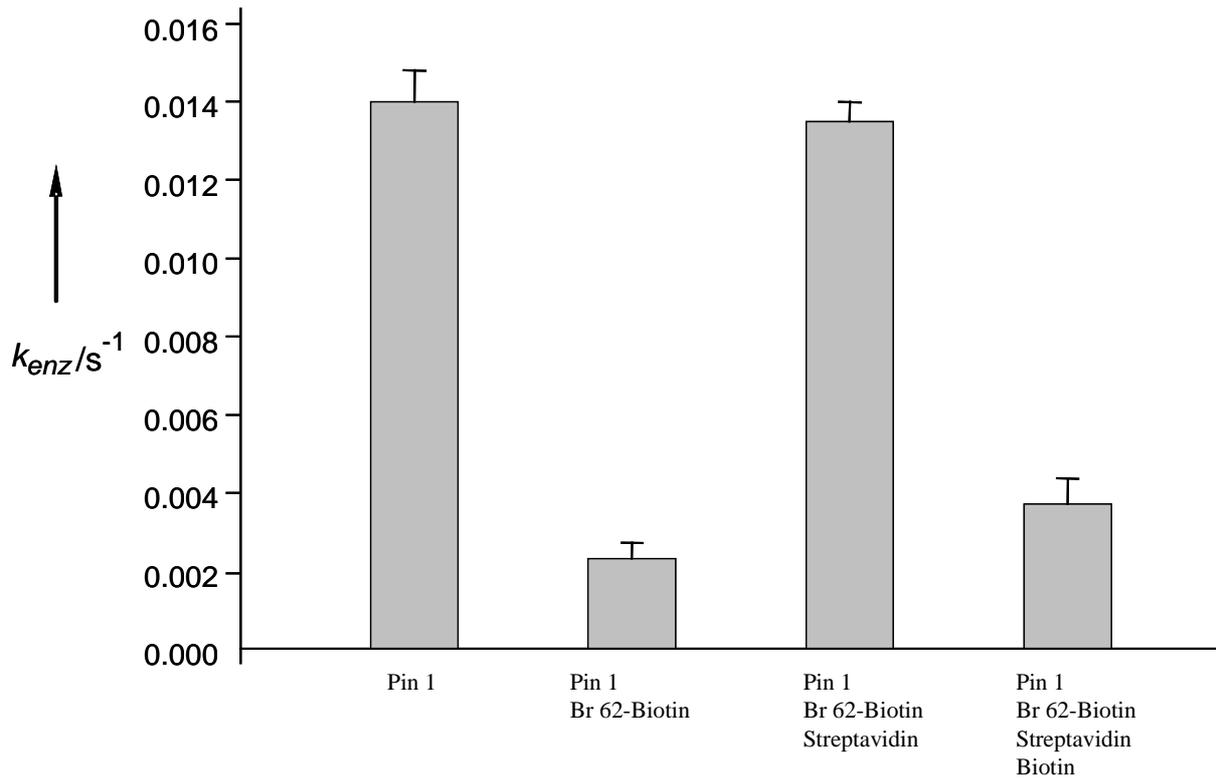


Abbildung 24

3.10.3 Wechselwirkung mit Jurkat-Tumorzellen

Abbildung 25 zeigt die Wirkung von **Br 33** und **Br 35** auf verschiedene Zelllinien. Jurkat-Zellen sind Tumorzellen, PBMC-Zellen sind nicht-Krebs-Lymphocyten und sPBMC-Zellen sind nicht-Krebs-Lymphocyten, die künstlich zur Teilung angeregt worden sind.

Wie man erkennen kann, sinkt die Anzahl der Jurkat- und sPBMC-Zellen mit steigender Inhibitorkonzentration, während PBMC-Zellen kaum beeinflusst werden.

Viability after Incubation with Braun 33 & 35 (stim.) PBMC vs. Jurkat

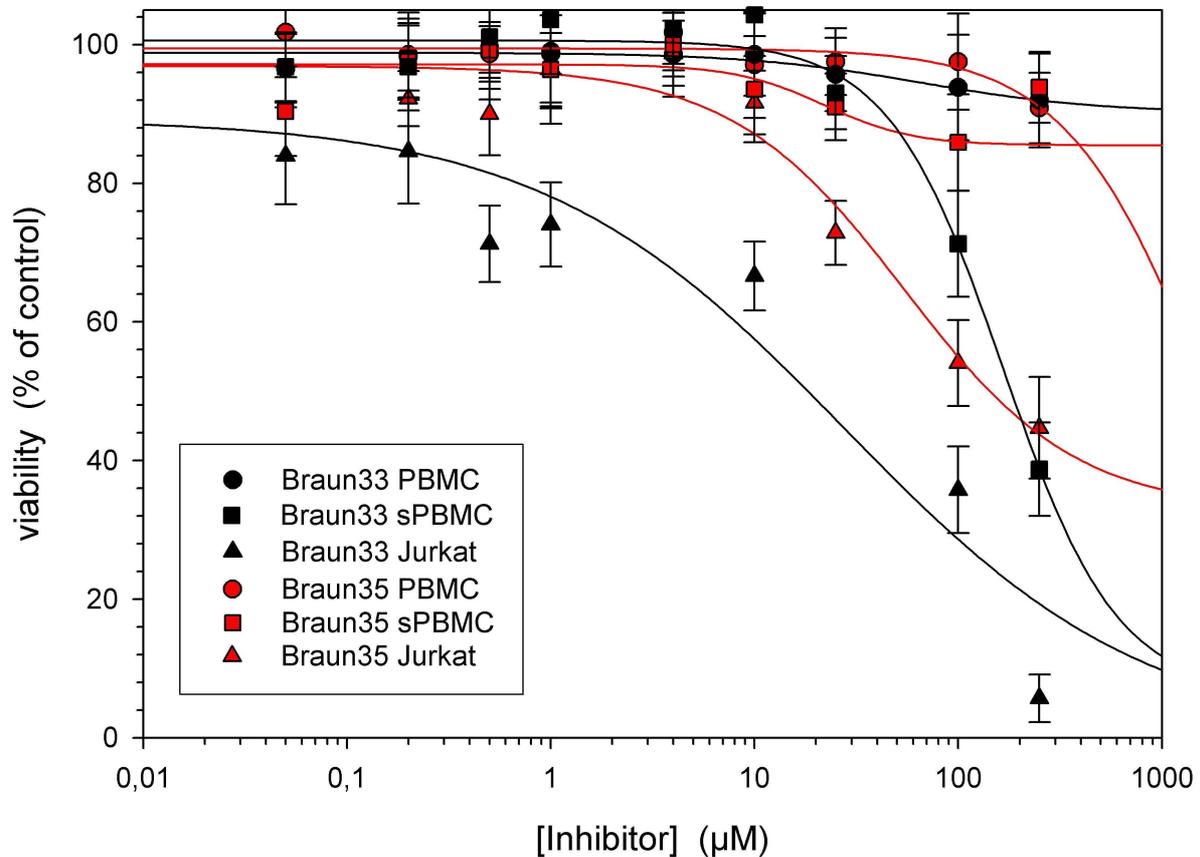


Abbildung 25

3.10.4 Einfluss auf den Zellzyklus

Von anderen Pin1-Inhibitoren ist bekannt, dass der Zellzyklus durch diese in der G₂-Phase vor dem Übergang in die M-Phase anhält und bei einigen Krebszelllinien, wie z.B. HeLa-Zellen, zur Apoptose führt. Die folgende Abbildung 26 zeigt diesen Effekt auch bei **Br 38**. Die Anzahl der Zellen, deren Zellzyklus sich in der G₂/M-Phase befindet, nimmt mit wachsender Inkubationszeit zu.

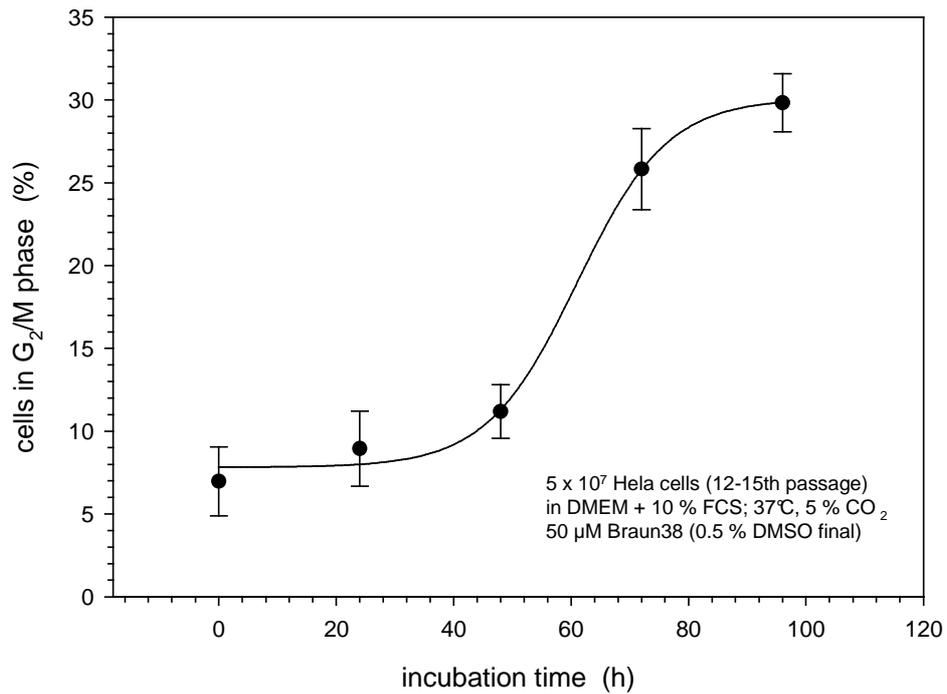


Abbildung 26

Bei **Br 57** hingegen ist eine weniger spezifische Wechselwirkung zu beobachten. Hier nimmt die Anzahl der Zellen in der G₂/M-Phase mit der Zeit ab. Gleichzeitig steigt die Anzahl der apoptotischen Zellen an. Abbildung 27 zeigt den zeitlichen Verlauf bei einer Konzentration von 10 μM **Br 57**.

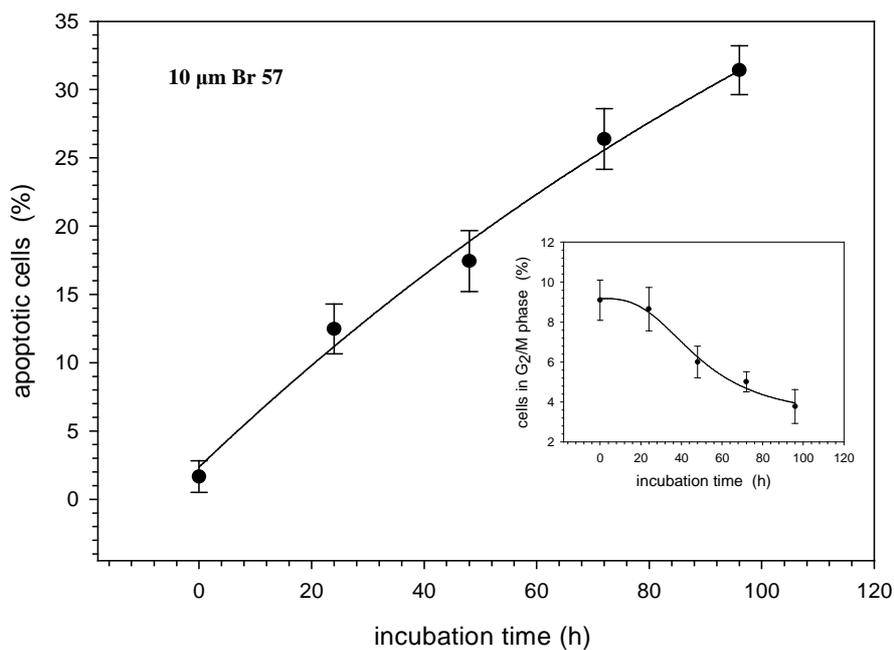


Abbildung 27

3.11 Arylindanylketone als Übergangszustandsanaloga

Betrachtet man die bemerkenswerten Aktivitäten der meisten Arylindanylketone als Inhibitoren von Pin1, so stellt sich die Frage, durch welche Wechselwirkungen mit dem Enzym die Inhibition verursacht wird. Einen Hinweis darauf liefert der Befund, dass vor allem Modifikationen an der Ketogruppe und an der Ringgröße des Fünfrings im Indanylteil eine drastische Verschlechterung der Inhibition bewirken. Dieser Teil des Moleküls und seine Geometrie scheinen also essentiell zu sein. Die Kristallstrukturen von **Br 18**, **Br 35**, **Br 45** sowie **Br 85** zeigen, dass der Arylketon- gegenüber dem Indanylteil verdrillt ist, und zwar mit einem Winkel von 90° , 92° , 98° bzw 109° . Abbildung 29 zeigt die Strukturen aus der Perspektive, in der die Bindung zwischen der Carbonylgruppe und dem Indanylrest senkrecht auf der Papierebene steht.

Betrachtet man den Übergangszustand der katalysierten Reaktion, so muß auch dieser über eine Konformation verlaufen, in der die Amidbindung nicht planar ist, sondern einen Winkel von 90° aufspannt. Die Vermutung liegt also nahe, das die Arylindanylketone als Übergangszustandsanaloga der katalysierten Reaktion anzusehen sind. Abbildung 28 illustriert diese Hypothese.

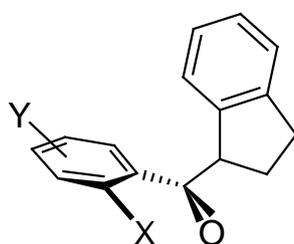
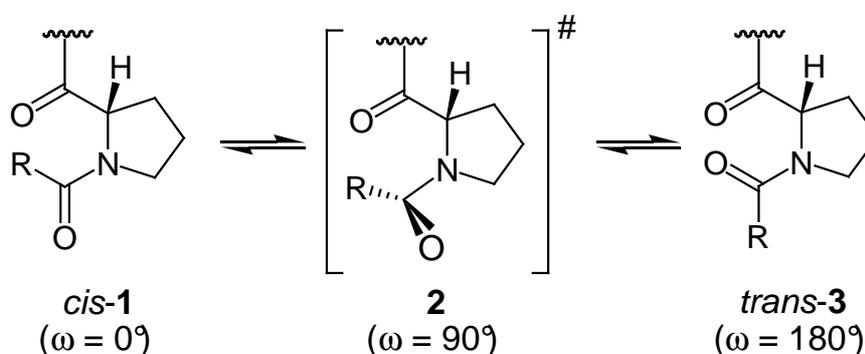


Abbildung 28

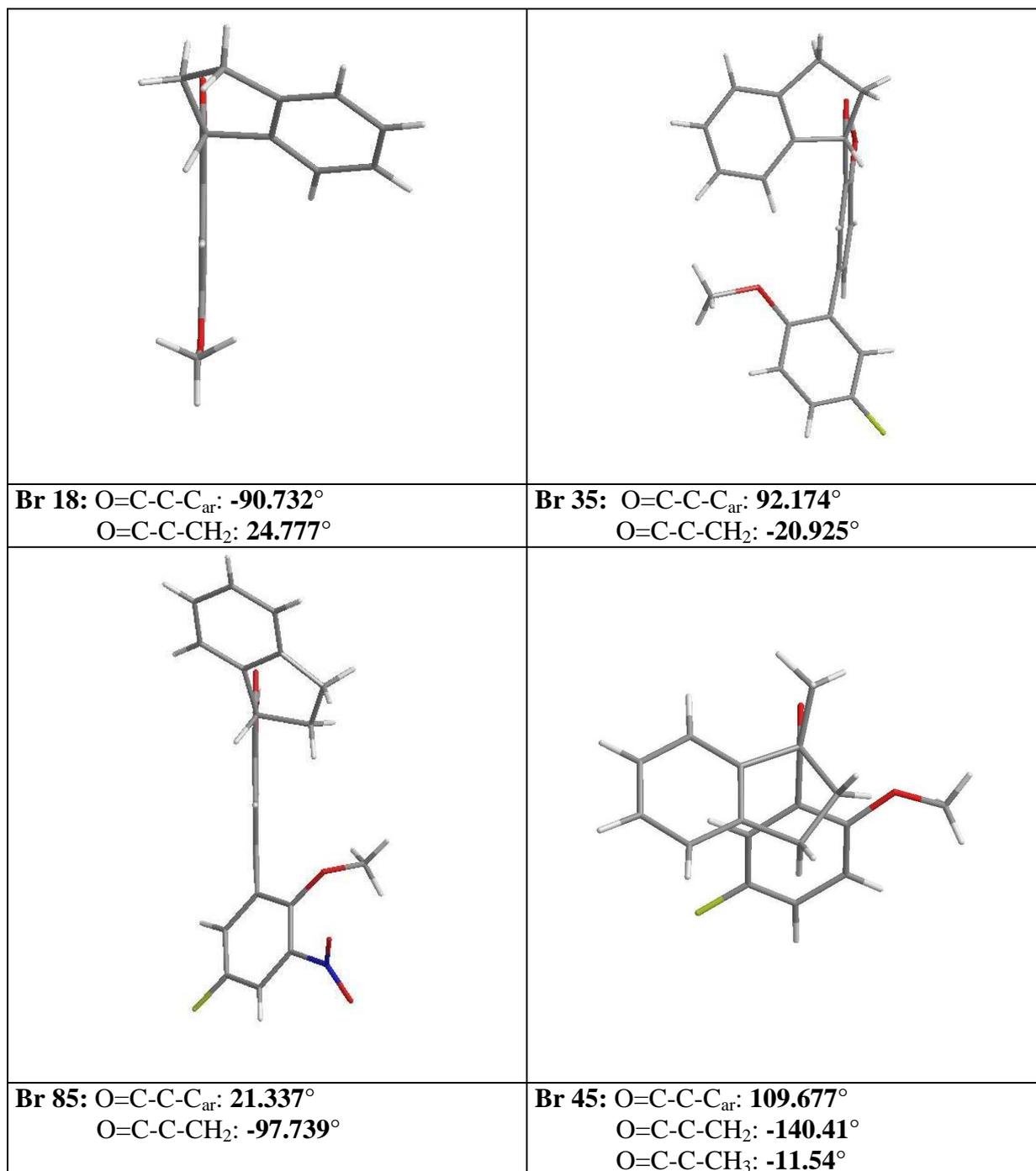


Abbildung 29

4 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung neuartiger Inhibitoren für die humane Peptidyl-Prolyl-*cis/trans*-Isomerase Pin1, die ein vielversprechendes Ziel für die Entwicklung von Wirkstoffen gegen verschiedene mit fehlerhaften Zellteilungen verbundenen Krankheiten ist. Pin1 katalysiert die *cis/trans*-Isomerisierung einer Peptidbindung vor einem Prolylrest (Abb. 30).

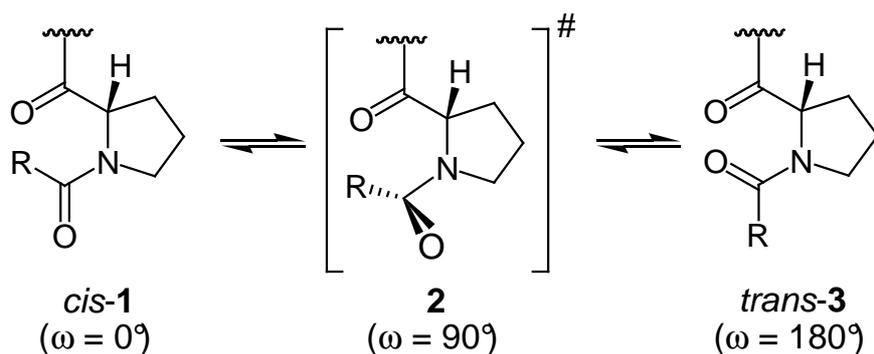


Abbildung 30

Ausgangspunkt dieser Arbeit war der Inhibitor **Br 6** mit einer Aktivität von $K_i = 6 \mu\text{M}$, der erstmals von A. Hessamian - Alinejad in einer siebenstufigen Synthese dargestellt wurde.

In der vorliegenden Arbeit wurden 70 Substanzen (**Br 18** bis **Br 88**) synthetisiert, die zum größten Teil noch nicht in der Literatur beschrieben worden sind und auf ihre Aktivität gegenüber Pin1 untersucht.

Zunächst wurden die zu **Br 6** isomeren spirocyclischen Verbindungen **Br 26** und **Br 19** dargestellt (Abb. 31).

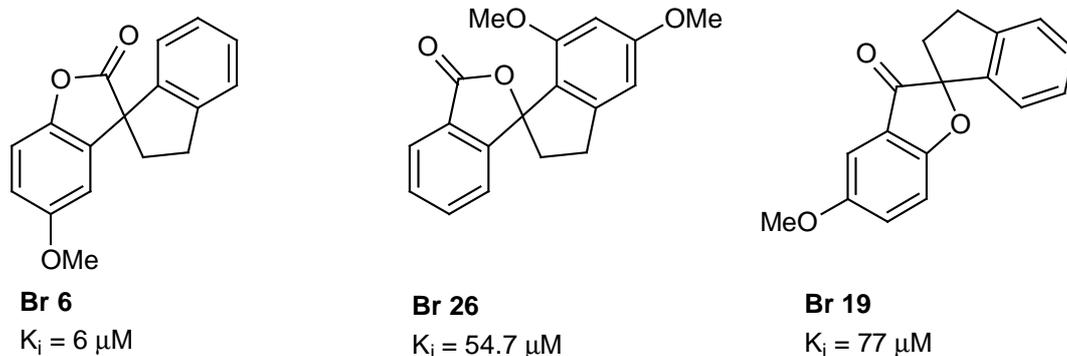
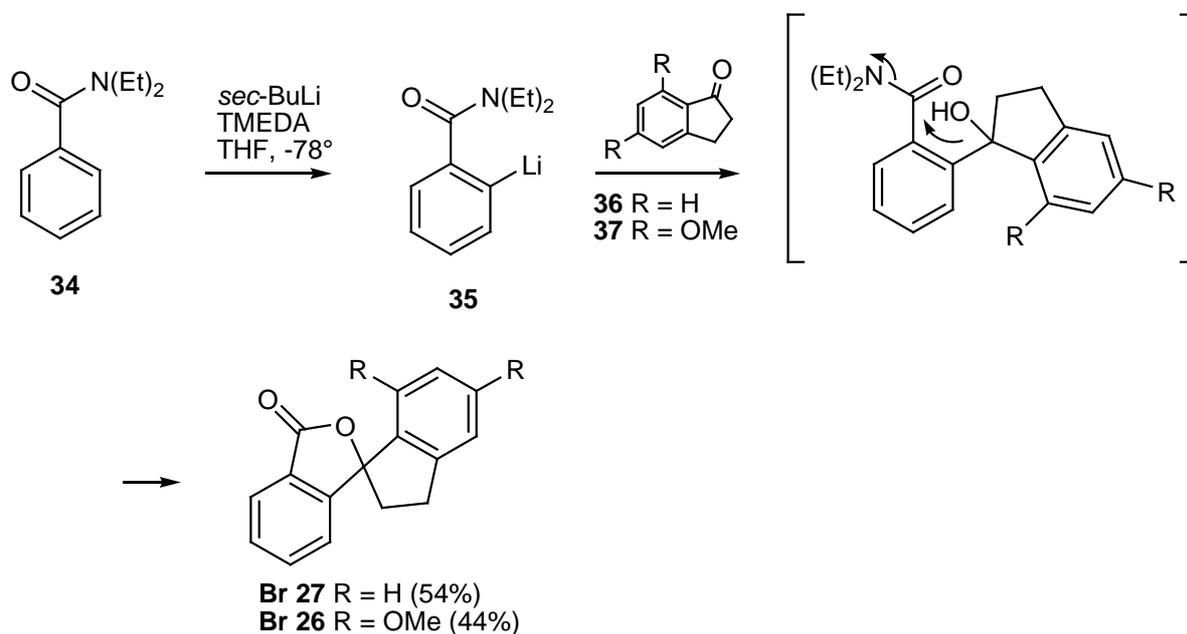


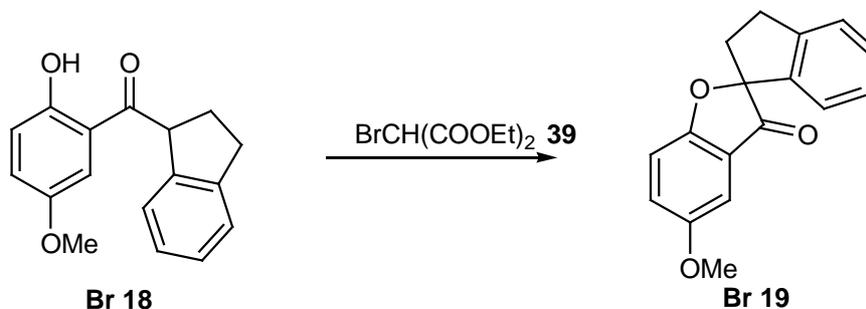
Abbildung 31

Br 26 wurde durch Lithiierung von *N,N*-Diethylbenzamid und Addition an 5,7-Dimethoxyindanon erhalten (Schema 71).



Schema 71

Die Synthese von **Br 19** erfolgte durch Cyclisierung von **Br 18** mit Diethylbrommalonat (Schema 72).



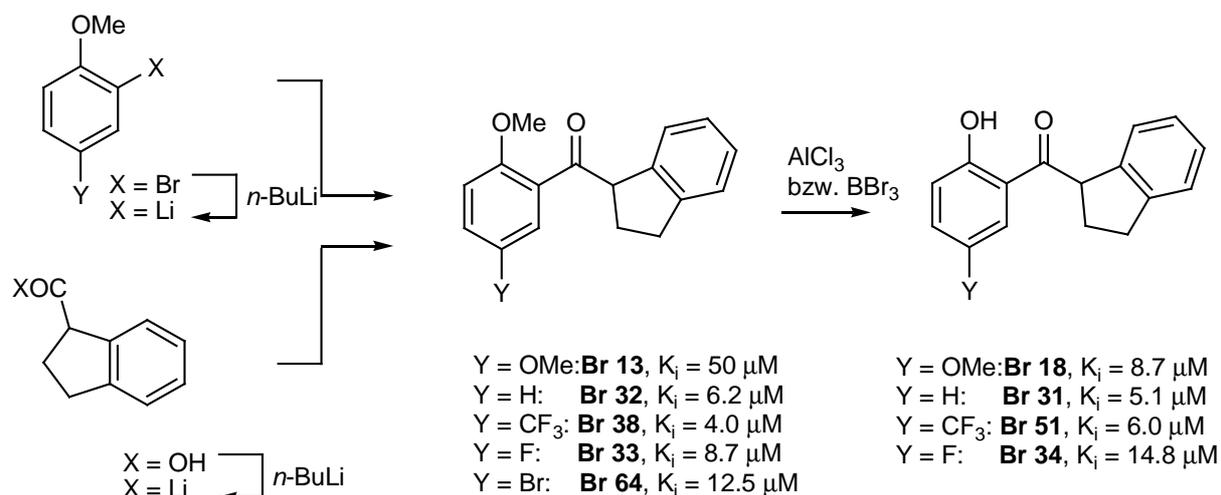
Schema 72

Die Aktivitäten dieser Verbindungen sind mit $K_i = 54.7 \mu\text{M}$ bzw. $77 \mu\text{M}$ jedoch deutlich niedriger als die von **Br 6**.

Das bei der Synthese von **Br 19** als Vorstufe benötigte Arylindanylketon **Br 18** hat mit $K_i = 8.7 \mu\text{M}$ eine mit **Br 6** vergleichbare Aktivität. Wegen der aufwändigen Synthese von Verbindungen des Strukturtyps von **Br 6** und Problemen mit der Reproduzierbarkeit der

Inhibierungsmessungen wurde der Schwerpunkt der weiteren Entwicklung auf die Arylindanylketone gelegt.

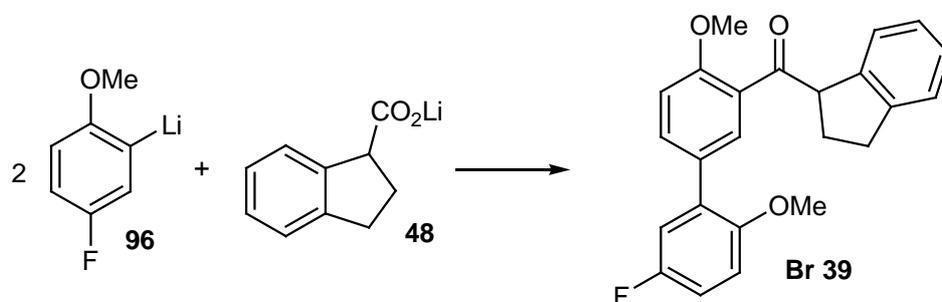
Die Synthese dieser Substanzen erfolgte durch die Kupplung von lithiierten Arenen, die durch Brom-Lithium-Austausch von Bromarenen erhalten wurden, an das Lithiumsalz oder das Weinreb-Amid der Indancarbonsäure (Schema 73).



Schema 73

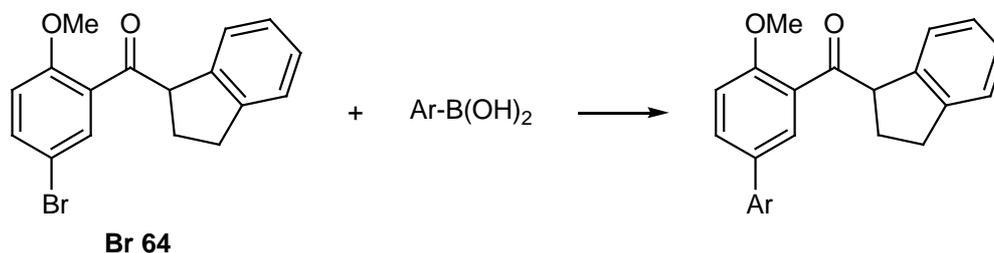
Mit **Br 31** und **Br 38** konnten so erstmals Substanzen erhalten werden, die sich als bessere Inhibitoren als **Br 6** erwiesen.

Eine weitere Senkung der Inhibierungskonstanten konnte mit Biphenylindanylketonen erreicht werden. Die Synthese dieses Verbindungstyps gelang durch eine neuartige Dominoreaktion von zwei Äquivalenten der Verbindung **96** mit dem Lithiumsalz der Indancarbonsäure **48** (Schema 74).



Schema 74

Eine weitere Synthesemöglichkeit, die eine breitere Palette an Substituenten zulässt, ist die Suzuki-Kupplung von Phenylboronsäuren an **Br 64** (Schema 75).



Schema 75

Durch Entschützen der Methoxygruppen von **Br 39** und anschließende Nitrierung konnte schließlich mit **Br 58** die aktivste in dieser Arbeit synthetisierte Verbindung mit $K_i = 200$ nM identifiziert werden (Abb. 32).

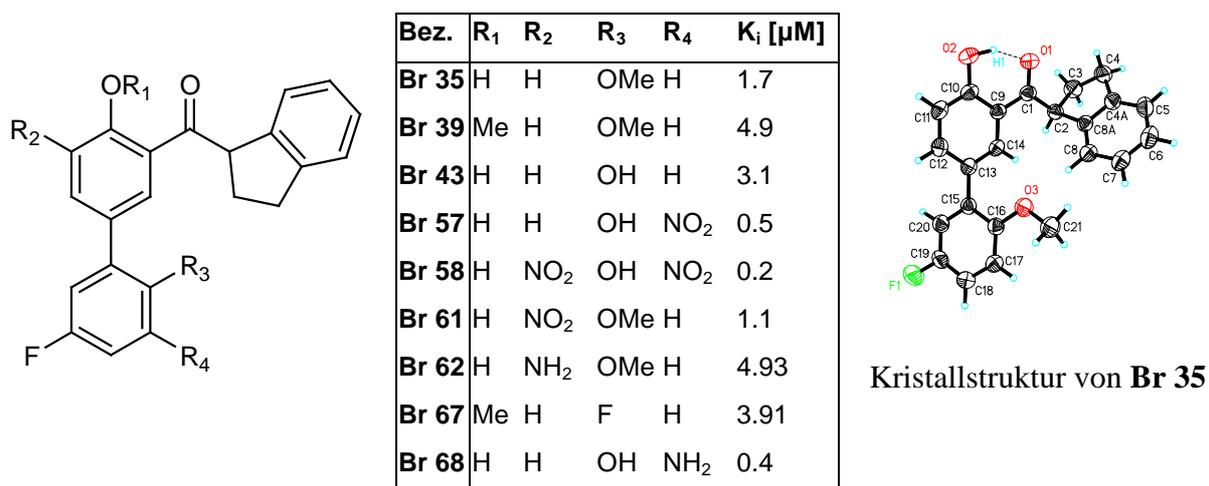


Abbildung 32

Der in α -Position methylierte Inhibitor **Br 45** konnte außerdem über eine Diastereomerentrennung enantiomerenrein erhalten werden (Abb. 33).

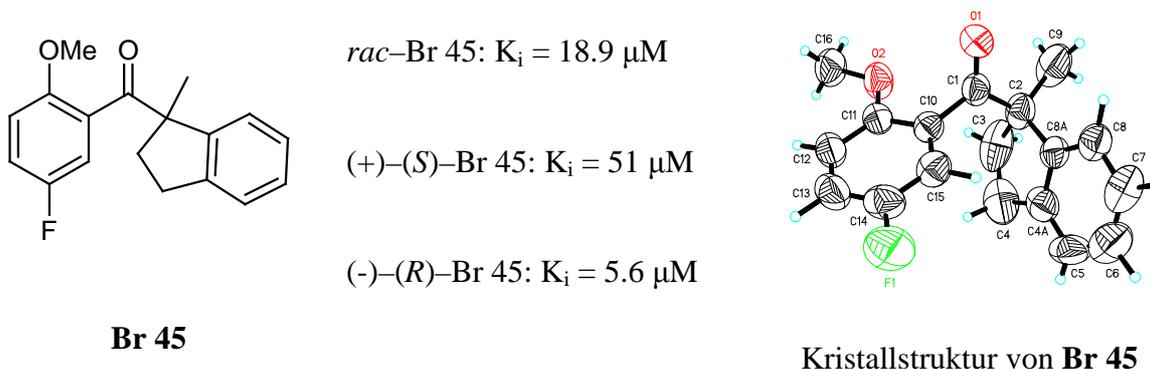


Abbildung 33

Beide Enantiomere haben eine um eine Größenordnung unterschiedliche Inhibierungskonstante, was für eine spezifische Wechselwirkung mit Pin1 spricht. Verschiedene biologische Untersuchungen mit den Inhibitoren untermauern dies.

Anhand von Kristallstrukturen der Inhibitoren **Br 18**, **Br 35**, **Br 45** sowie **Br 85** konnte die Geometrie der Arylindanylketone aufgeklärt werden. Diese zeigen, dass der Indanylteil gegenüber dem Arylteil verdrillt ist, und zwar mit einem Winkel von ca. 90° .

Durch die Synthese von Derivaten mit einem 4- (**Br 60**) bzw 6- (**Br 65**) gliedrigem Ring anstelle des 5-gliedrigen Rings im Indanylteil von **Br 32** sowie durch das Amid **Br 63** konnte gezeigt werden, dass eben diese Indanylketonstruktureinheit essentiell für die Inhibierung ist (Abb. 34).

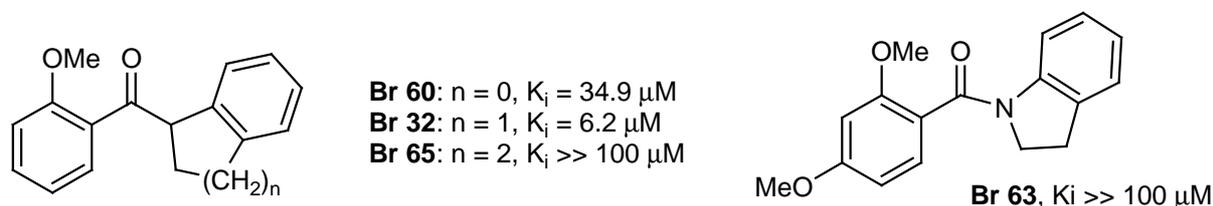


Abbildung 34

Diese Fakten legen die Vermutung nahe, dass die Arylindanylketone durch ihre Struktur den Übergangszustand der katalysierten Reaktion imitieren, denn auch bei der Rotation der Peptidbindung muss ein Übergangszustand durchlaufen werden, bei der die Amidbindung einen Winkel von $\omega = 90^\circ$ aufspannt. Abbildung 35 illustriert diese Hypothese.

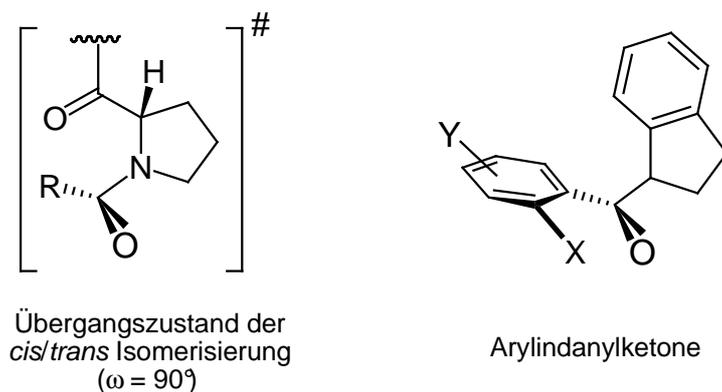


Abbildung 35

Zudem konnte sowohl durch Rückverdünnungsmessungen als auch durch den biotinylierten Inhibitor **Br 62-Biotin** gezeigt werden, dass die Inhibierung reversibel ist.

Die Verbindungen **Br 33** und **Br 35** sind für Jurkat-Tumorzellen toxisch, während PBMC-Zellen (nicht-Krebs-Lymphocyten) kaum beeinflusst werden. Erst wenn letztere künstlich zur Teilung stimuliert werden, sind die Substanzen auch für diese toxisch. Die Anzahl der Zellen, die sich in der G₂/M-Übergangsphase des Zellzyklus befinden, nimmt nach Inkubation mit **Br 38** zu, der Zellzyklus hält also in dieser Phase an.

Somit stellen die in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen die ersten niedermolekularen, hochspezifischen und reversiblen Inhibitoren von Pin1 dar, die zugleich zellgängig sind. Damit konnte auch eine Korrelation zwischen *in vivo* und *in vitro* Aktivität hergestellt werden.

Diese herausragenden Eigenschaften machen die in dieser Arbeit entwickelten Arylindanylketone zu nützlichen Werkzeugen um die vielfältigen Funktionen von Pin1 in der Zelle besser zu verstehen, zudem ist eine Anwendung als pharmazeutischer Wirkstoff geplant.

5 Experimenteller Teil

5.1 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. G. Fischer und seinen Mitarbeitern von der Max-Planck-Forschungsstelle für Enzymologie der Proteinfaltung, Halle, für die erfolgreiche Zusammenarbeit bedanken, die dieser Arbeit erst einen Sinn gegeben hat. Hier sei besonders M. Sc. Sebastian Daum erwähnt, der immer ein zuverlässiger Ansprechpartner war und die Inhibitionsmessungen sowie einige andere Untersuchungen durchgeführt hat.

Sabine Houben möchte ich herzlich für die langjährige fleißige Unterstützung bei der Synthese und in anderen Angelegenheiten danken, ohne die diese Arbeit in diesem Umfang nicht möglich gewesen wäre.

Für die Aufnahme der NMR-Spektren danke ich Peter Behm und den Mitarbeitern des Instituts für Anorganische Chemie.

Dr. Peter Tommes und Ralf Bürgel danke ich für die Aufnahme der Massenspektren.

Prof. Dr. W. Frank danke ich für die Durchführung der Kristallstrukturanalysen.

Meinen Vertiefungsstudentinnen Taina Trellenkamp, Mareike Bardts, Nina Gonsior, Grit Kock und natürlich auch Ines Bettermann, der die Synthese von **Br 62** – **Biotin** gelungen ist, möchte ich für die wertvolle Unterstützung und die nette Unterhaltung danken.

Allen momentanen und auch ehemaligen Doktoranden des AK Braun möchte ich für die dauernde Hilfsbereitschaft in allen Belangen und die hervorragende Arbeitsatmosphäre danken.

Bei Dr. Anahita Hessamian - Alinejad bedanke ich mich außerdem dafür, dass ich die von ihr begonnene Arbeit weiterführen durfte.

Besonders erwähnen möchte ich Dimitrula Cougali für viele nette Gespräche, die moralische Unterstützung und natürlich für die Idee zur Synthese des „Dimiamids“ **51**.

Für die kritische Durchsicht dieser Arbeit und viele nützliche Anregungen danke ich ganz herzlich Dr. Andreas Hohmann, Stefan Lachenicht, Dr. Dirk Dommaschke, Dr. Thorsten Meier, Torsten Dittrich und Sebastian Schlecht.

Erik Schönstein danke ich für Bonbons, Express, Kaffee und vor allem für seine ständige gute Laune und aufmunternden Worte.

Auch den übrigen Mitarbeitern der Organischen Chemie danke ich für viele gemeinsame Mittagspausen und Abende.

Ganz besonders danke ich auch der Deutschen Forschungsgemeinschaft DFG für die langjährige Finanzierung dieser Arbeit.

5.2 Lösungsmittel und Reagenzien

Diethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan werden über Kaliumhydroxid vorgetrocknet, dann destilliert und unter Zusatz von Benzophenon über Natriumdraht solange in einem Dephlegmator unter Rückfluss erhitzt, bis die tiefblaue Farbe der Ketylradikale die Abwesenheit von Wasser indiziert. Die Lösungsmittel werden vor der jeweiligen Reaktion abdestilliert und mit einer Spritze aus dem Vorlagekolben entnommen.

Dichlormethan wird in einem Dephlegmator über Calciumhydrid getrocknet und vor der jeweiligen Reaktion frisch abdestilliert.

Toluol wird unter Zugabe von Benzophenon solange über Natrium erhitzt, bis die blaue Farbe die Abwesenheit von Wasser anzeigt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und über Molekularsieb 4 Å gelagert.

Aceton wird durch Kochen über Phosphorpentoxid getrocknet und anschließend abdestilliert. Thionylchlorid wird destilliert und in einem verschlossenen Kolben im Tiefkühlschrank gelagert.

5.3 Allgemeine Hinweise für die Arbeit unter Inertbedingungen

Für die Durchführung von Metallierungsreaktionen benötigt man wasser- und sauerstofffreie Reaktionsbedingungen, die man am einfachsten durch Verwendung einer Stickstoff-Vakuuml Linie erhält. Hierbei handelt es sich um eine Glasapparatur, durch welche die dort angeschlossenen Kolben mit Hilfe von Dreiwegehähnen abwechselnd mit der Ölpumpe evakuiert und mit Stickstoff belüftet werden können. Der Stickstoff gelangt durch einen mit Silikonöl beschickten Blasenähler und einen mit Sicapent gefüllten Trockenturm in die Vakuuml Linie. Ein Quecksilbersperrventil verhindert das Eindringen von Wasser und Sauerstoff in die Apparatur und gewährleistet einen konstanten Überdruck.

Vor der Reaktion wird die Apparatur dreimal sekuriert, d.h. sie wird abwechselnd evakuiert und dabei mit einem Fön ausgeheizt und mit Stickstoff belüftet. Feste und hochsiedende Substanzen werden vor dem Sekurieren in einen Kolben eingewogen. Lösungsmittel und niedrigsiedende Flüssigkeiten gibt man mit Hilfe von Spritzen oder Kanülen durch eine auf dem Kolben angebrachte Serumkappe nach dem Sekurieren dazu. Eine Überführung einer Flüssigkeit von einem Kolben in einen anderen erreicht man durch Verbinden beider Kolben mit einer Kanüle und Anlegen eines leichten Vakuums an den Zielkolben.

Zum Messen der Innentemperatur wird ein PT-100 Widerstandsthermometer der Firma Ebro verwendet, wobei der Temperaturmessfühler durch die Serumkappe eingeführt wird.

Reaktionstemperaturen bis -10°C werden durch eine Eis-Kochsalzmischung erzeugt, Temperaturen von -78°C erhält man mit einem Aceton-Trockeneis-Kältebad.

5.4 Bezugsquellen der verwendeten Chemikalien

Diethylbrommalonat (Janssen); α, α' Dimbrom-o-xylol (Aldrich);
 2-Bromethylaminhydrobromid (Acros); 2-Aminobenzonitril (Lancaster); N,N
 Diethylbenzamid (Lancaster), N,N Dimethyl-m-anisidin (Acros); N-Fluordibenzolsulfonimid
 (Aldrich); 5-Bromo-2,4-dimethoxypyrimidin (Aldrich), 2-(4,4,5,5-tetramethyl-
 1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-9h-carbazol (Aldrich); N,O Dimethylhydroxylaminhydrochlorid

(Aldrich); Cyclopentancarbonsäure (Aldrich); 4-Aminomethylphenylboronsäure (Acros); 4-Methoxybenzylamin (Acros); Ethyltrifluoacetat (Acros); 2,4-Dibromanisol (Aldrich); 2-Bromanisol (Acros); 2-Brom-4-fluoranisol (Acros); 1-Naphtoesäure (Acros); 2,4-Dimethoxybenzoesäure (Aldrich); 2,3-Bis(bromomethyl)chinoxalin (Acros); 1-Benzocyclobutenecarbonsäure (Aldrich); 6-Aminohexansäure (Fluka); 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium (II) chlorid, Komplex mit Dichlormethan (Alfa Aesar); 3,5-Bis(trifluormethyl)phenylboronsäure (Alfa Aesar); Glycinethylester hydrochlorid (Lancaster); Hydrochinon-dimethylether (Fluka); 4-Methoxyphenol (Aldrich); D-(+)-Biotin (Lancaster); 2-Trifluormethylphenylboronsäure (Acros); 4-(N,N-Dimethylamino)phenylboronsäure (Acros); 4-(Trifluormethoxy)phenylboronsäure (Alfa Aesar); 2,5-Difluorphenylboronsäure (Acros)

5.5 Geräte

¹ H-NMR:	Bruker AM-200-SY	(200 MHz)
	Bruker AM-500	(500 MHz)
Massenspektren:	GC/MS:	Thermo Finnigan Trace DSQ
	EI bzw. FAB:	Finnigan MAT 8200 FAB – Matrix: 3-Nitrobenzylalkohol
	EI:	Varian MAT 311A
CD-Spektren:	Jasco J-600	
Polarimeter:	Perkin Elmer 341	
Chromatographie:	Macherey-Nagel Kieselgel 60 (0.2 – 0.5 mm)	
	ICN Silica 32-63, 60 Å	
	DC: Merck Aluminiumfolien, Kieselgel 60 F ₂₅₄	

5.6 Darstellung von Indancarbonsäure und Derivaten

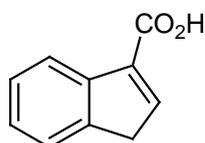
5.6.1 Inden-1-carbonsäure

11.6 g (0.1 mol) frisch destilliertes Inden wird in einem sekurierten 500 ml Kolben in 100 ml abs. THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. Nun werden langsam 68.75 ml (0.11 mol) einer 1.6 M *n*-BuLi Lösung zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die erhaltene Lösung eine Stunde bei 0°C gerührt und anschließend wieder auf -78°C abgekühlt.

Bei dieser Temperatur werden 100-200 g zerstoßenes Trockeneis in den Kolben gegeben, der Stickstoffhahn durch ein Überdruckventil ersetzt und die Lösung über Nacht auf RT erwärmt.

Anschließend wird die Lösung mit verd. HCl angesäuert, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt.

Rohausbeute: 15.22 g (0.095 mmol, 95%)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
3.58	d	1H	$^3\text{J} = 1.97 \text{ Hz}$	-CH ₂ -
7.29	td	1H	$^3\text{J} = 7.44 \text{ Hz}$, $^4\text{J} = 0.99 \text{ Hz}$	ar. H
7.38	tt	1H	$^3\text{J} = 7.57 \text{ Hz}$, $^4\text{J} = 0.55 \text{ Hz}$	ar. H
7.50	dt	1H	$^3\text{J} = 7.40 \text{ Hz}$, $^4\text{J} = 0.88 \text{ Hz}$	ar. H
7.64	t	1H	$^3\text{J} = 1.98 \text{ Hz}$	CO-C=CH-
8.09	dt	1H	$^3\text{J} = 7.67 \text{ Hz}$, $^4\text{J} = 0.86 \text{ Hz}$	ar. H

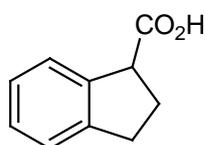
5.6.2 Indan-1-carbonsäure

Die erhaltene Indencarbonsäure 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 abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt.

Der Rückstand wird durch Feststoffdestillation gereinigt.

Ausbeute: 8.96 g (55.3 mmol, 55%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.24-2.53	m	2H		-CH ₂ -
2.83-3.20	m	2H		-CH ₂ -
4.07	dd	1H	J ₁ = 8.21 Hz, J ₂ = 6.27 Hz	-CO-CH ar. H
7.06-7.51	m	4H		ar. H

5.6.3 Indan-1-carbonsäurechlorid

2 g Indancarbonsäure wird in einer Apparatur mit Rückflusskühler und Trockenrohr in 23 ml frisch dest. Thionylchlorid gelöst, 3 h unter Rückfluss erhitzt und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird das überschüssige Thionylchlorid abdestilliert und der Rückstand im Ölpumpenvakuum getrocknet.

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

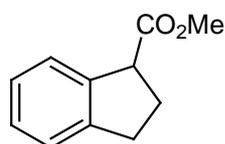
¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.34-2.68	m	2H		-CH ₂ -
2.79-3.29	m	2H		-CH ₂ -
4.47	dd	1H	J ₁ = 8.45 Hz, J ₂ = 4.92 Hz	-CO-CH ar. H
7.03-7.62	m	4H		ar. H

5.6.4 Indan-1-carbonsäuremethylester

2.07 g (12.77 mmol) Indancarbonsäure werden in 30 ml abs. Methanol gelöst und mit 2 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Die Lösung wird unter einer Stickstoffatmosphäre 5 h lang zum Sieden erhitzt und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Danach wird das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Natriumcarbonatlösung neutralisiert. Die Lösung wird mehrfach mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet und nach dem Entfernen des Lösungsmittels der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Hex:EtOAc 3:1, R_f = 0.83).

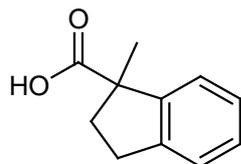
Ausbeute: 1.25g (7.1 mmol, 55.6%)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.25-2.50	m	2H		-CH ₂ -
2.82-3.17	m	2H		-CH ₂ -
3.73	s	3H		-COOMe
4.06	dd	1H	J ₁ = 7.86 Hz, J ₂ = 6.85 Hz	-CH-COO- ar. H
7.14-7.39	m	4H		ar. H

5.6.5 1-Methylindan-1-carbonsäure

3.52 g (21.7 mmol) Indancarbonsäure werden in 100 ml abs. THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. Es werden 30.41 ml (48.65 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-BuLi zugetropft, auf 0°C erwärmt und noch 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Lösung wird wieder auf -78°C abgekühlt und 1.47 ml (23.6 mmol) Methliodid zugetropft. Die Lösung wird über Nacht auf RT erwärmt. Die Lösung wird mit Wasser und verd. HCl versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige mehrfach mit Diethylether extrahiert. Der Umsatz ist quantitativ und das Rohprodukt kann gemäß Vorschrift 5.6.3 weiter zum Säurechlorid umgesetzt werden.



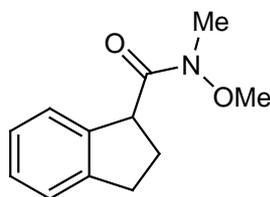
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
1.56	s	3H		-Me
1.90-2.01	m	1H		-CH ₂ -
2.66-3.14	m	3H		-CH ₂ -
7.14-7.35	m	4H		ar. H

5.6.6 Indan-1-carbonsäure-methoxy-methyl-amid (Weinreb-Amid)

Aus 1.5 g (9.26 mmol) Indancarbonsäure wird das Säurechlorid dargestellt. Dieses wird in einem sekurierten Kolben in 20 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dann wird die Lösung mit 2.022 ml (20.37 mmol) Pyridin sowie mit 993.6 mg (10.19 mmol) *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid versetzt. Die Lösung wird über Nacht auf RT erwärmt und mit Wasser hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt, wobei der entstandene Feststoff nicht aufgetragen wird (Hex:EtOAc 1:1, $R_f = 0.57$).

Ausbeute: 1.26 g (6.14 mmol, 66%)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.27-2.47	m	2H		-CH ₂ -
2.88-2.99	m	2H		-CH ₂ -
3.27	s	3H		-Me
3.76	s	3H		-OMe
4.35-460	m	1H		CO-CH
7.10-7.25	m	4H		ar. H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
29.49, 32.16	-CH ₂ -
46.96	-CO-CH
61.46	-OMe
124.62, 124.64, 126.37, 127.17	
134.79, 142.18, 144.55	ar. C
161.24	C=O

MS (EI)

91 (14%), 115 (49%), 116 (24%), 117(100%), 118 (13%), 144 (18%), 145(7%), 205 (26%, M⁺), 206 (12%)

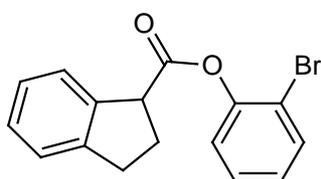
5.7 Arylierungen nach Hartwig / Buchwald**5.7.1 2-Bromphenyl-indan-1-carboxylat**

In einem sekurierten 100 ml Zweihalskolben werden 0.39 g (2.25 mmol) 2-Bromphenol in 27 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 0.305 ml Pyridin versetzt und auf 0°C abgekühlt. In einem weiteren sekurierten Kolben wird das aus 0.5 g (3.08 mmol) Indancarbonsäure erhaltene Säurechlorid in 7 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit einer Spritze in den ersten Kolben überführt.

Die Lösung wird innerhalb von 2 d auf RT erwärmt, anschließend auf Eiswasser gegossen und mit konz. Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:EtOAc 2:1, R_f = 0.82)

Ausbeute: 327 mg (1.03 mmol, 33%)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.43 – 3.28	m	4H		-CH ₂ -
4.36	dd	1H	J ₁ =5.87 Hz J ₂ =8.55 Hz	-CO-CH
7.06-7.62	m	8H		ar. H

5.7.2 Versuch der α -Arylierung nach Buchwald mit Xantphos (intramolekular)

In einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Serumkappe werden 1.15 mg (0.0125 mmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 1.6 mg (0.0028 mmol) Xantphos sowie 31.25 mg (0.325 mmol) Natrium-*tert*butoxid eingewogen. Die Apparatur wird sekuriert und durch die Serumkappe werden 79.25 mg (0.25 mmol) 2-Bromphenyl-indan-1-carboxylat gelöst in 20 ml abs. THF gegeben. Die Mischung wird 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird Wasser hinzugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Im NMR konnte kein Produkt nachgewiesen werden.

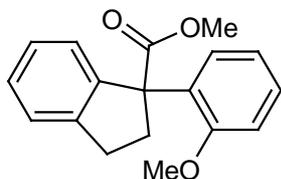
5.7.3 Versuch der α -Arylierung nach Hartwig (intramolekular)

In einem sekurierten Zweihalskolben werden 0.46 ml HMDS (2.16 mmol) in 4 ml Toluol gelöst, auf -78°C abgekühlt und mit 1.38 ml (2.2 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-BuLi versetzt. Die Lösung wird auf RT erwärmt und man läßt noch 30 min bei dieser Temperatur rühren.

In einem weiteren sekuriertem Zweihalskolben werden 239 mg (0.75 mmol) 2-Bromphenyl-indan-1-carboxylat eingewogen, mit 2.15 mg (0.0023 mmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0.01 ml $\text{P}(t\text{Bu})_3$ (10 wt% in Hexan) sowie 5 ml der zuerst hergestellten LiHMDS-Lösung versetzt. Die Mischung wird 20 h bei RT gerührt und anschließend mit ges. NH_4Cl Lösung versetzt. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Im NMR konnte kein Produkt nachgewiesen werden.

5.7.4 Versuch der α -Arylierung nach Hartwig (intermolekular)



Die Durchführung erfolgt entsprechend dem vorherigen Versuch. Die LiHMDS-Lösung wird aus 0.53 ml (2.76 mmol) HMDS, 4.6 ml Toluol sowie 1.58 ml (2.53 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-BuLi erzeugt. Die Umsetzung erfolgt mit 0.176 g (1 mmol) Indancarbonsäuremethylester, 0.187 g (1 mmol) 2-Bromanisol, 0.1 ml $\text{P}(t\text{Bu})_3$ (10 wt% in Hexan) sowie 2.87 mg (0.0031 mmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ in 3 ml Toluol.

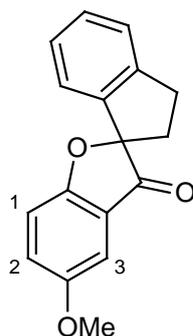
Es konnte kein Produkt nachgewiesen werden.

5.8 Spiro-(indan-1,1'-5-methoxy-2,2'-benzofuran-3-on) [Br 19]

In einem sekurierten 50 ml Kolben mit Rückflusskühler werden 57.6 mg (0.215 mmol) Br 18, 77 mg (0.322 mmol) Diethylbrommalonat, 89 mg (0.645 mmol) wasserfreies Kaliumcarbonat sowie 15 ml trockenes Methylethylketon zusammengegeben und die Mischung 9 h lang zum Sieden erhitzt.

Der Rückstand wird filtriert und das Filtrat mit warmen Methylethylketon nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.41$).

Ausbeute: 20.5 mg (0.077 mmol, 36%)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.45	ddd	1H	$J_1 = 13.81 \text{ Hz}$ $J_2 = 4.68 \text{ Hz}$ $J_3 = 8.19 \text{ Hz}$	-CH ₂
2.67	ddd	1H	$J_1 = 13.81 \text{ Hz}$ $J_2 = 6.5 \text{ Hz}$ $J_3 = 8.46 \text{ Hz}$	-CH ₂
3.15-3.33	m	2H		-CH ₂
3.83	s	3H		-OMe
6.94-7.00	m	1H		ar. H
7.04	d	1H	$^3J = 8.96 \text{ Hz}$	1-H
7.12	d	1H	$^4J = 2.79 \text{ Hz}$	3-H
7.14-7.19	m	1H		ar. H
7.29	dd	1H	$^3J = 8.97 \text{ Hz}$, $^4J = 2.84 \text{ Hz}$	2-H
7.31-7.37	m	2H		ar. H

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz / CDCl_3 / TMS)

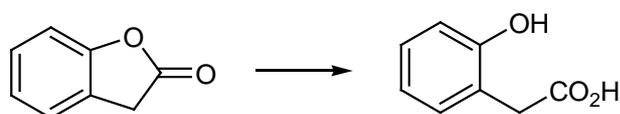
δ/ppm	Bezeichnung
30.6, 35.9,	-CH ₂
55.9	-OCH ₃
98.9	spiro-C
104.3, 114.3, 120.2, 123.2, 125.2, 127.2, 128.3, 129.8, 140.1, 145.6, 155.0, 167.4	ar. C
202.8	C=O

MS (EI, 50°C)

32 (68%), 59 (8%), 95 (6%), 115 (24%, Indanylrest), 123 (11%), 151 (100%, M⁺-Indanylrest), 237 (5%), 266 (56%, M⁺)

5.9 Versuche zur Hydrolyse des Benzofuranons Br 10**5.9.1 Hydrolyse von Cumaranon**

20 mg Cumaranon werden in 20 ml 2 N NaOH gelöst und 24 h bei RT gerührt. Anschließend neutralisiert man vorsichtig mit verd. HCl, extrahiert die Lösung mehrfach mit Ether, trocknet die vereinigten organischen Phasen und entfernt das Lösungsmittel.



Edukt:

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz)

3.74 ppm s 2 H -CH₂-

7.0-7.25 ppm m 4 H ar. H

IR (Film, cm⁻¹) 1799.9, 1462.1, 1229.1, 1117.9, 1055.1, 888.8, 761.0

Produkt:

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz)

3.62 ppm s 2 H -CH₂-

3.65 ppm s 1 H OH

6.80-7.15 ppm m 4 H ar. H

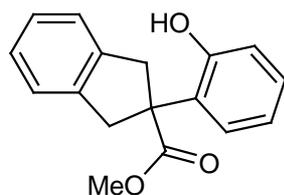
IR (Film, cm⁻¹) 3366.2, 2964.0, 1716.1, 1461.2, 1260.3, 798.3

5.9.2 2-(2-Hydroxy-phenyl)-indan-2-carbonsäuremethylester [Br 20]

Der folgende Versuch ist keine gezielte Synthese, der Ester wurde nur als Nebenprodukt isoliert.

25 mg Br 10 werden in einer Mischung aus 6 ml Methanol und 0.5 ml Wasser gelöst und 48 h lang unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird anschließend am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt. (Hex:EtOAc 3:1, R_f = 0.14)

Ausbeute: 2.5 mg (0.001 mmol, 10%)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
3.39	d	2H	J = 15.74 Hz	-CH ₂ -
3.65	s	3H		-O-CH ₃
3.95	d	2H	J = 15.62 Hz	-CH ₂ -
6.82-7.22	m	8H		arom. H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
42.40	-CH ₂ -
53.57	-OMe
58.05	spiro-C
118.18, 121.08, 124.56, 127.19, 127.92, 128.27, 129.26, 141.01, 155.27	ar. C
178.39	C=O

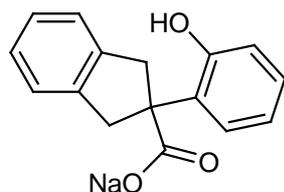
MS (MAT 311A)

115 (12%), 178 (13%), 189 (12%), 207 (37%), 208 (40%), 209 (10%), 236 (100%), 237 (17%), 268(6%, M⁺)

5.9.3 Natrium-2-(2-hydroxyphenyl)-indan-2-carboxylat [Br 21]

22.5 mg (0.095 mmol) Br 10 werden in einem 50 ml Einhalskolben eingewogen. Dazu wird 1 ml (0.095 mmol) einer Lösung von 95 mg Natriumhydroxid in 25 ml dest. Wasser gegeben. Die Suspension wird mit weiteren 20 ml dest. Wasser verdünnt und anschließend 3 d bei RT gerührt. Danach wird die Lösung filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 28.5 mg (0.103mmol)



¹H-NMR (500 MHz / D₂O)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
3.26	d	2H	J = 15.74 Hz	-CH ₂ -
3.65	d	2H	J = 15.74 Hz	-CH ₂ -
6.72-7.25	m	8H		ar. H

¹³C-NMR (125 MHz / D₂O)

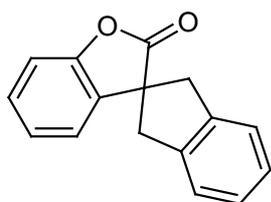
δ /ppm	Bezeichnung
42.64	-CH ₂ -
59.85	spiro-C
117.2, 120.3, 124.6, 126.9, 127.7, 128.5, 131.5, 142.4, 155.0	ar. C
184.5	C=O

MS

76.2 (16%), 77.3 (13%), 89.3 (14%), 104.2 (15%), 165.1 (27%), 178.1 (13%), 179.2 (10%), 180.1 (16%), 189.1 (18%), 191.2 (100%), 192.1 (100%), 193.1 (19%), 207.1 (14%), 236.1 (99%), 237.1 (15%)

5.9.4 2-(2-Hydroxy-phenyl)-indan-2-carbonsäure [Br 23]

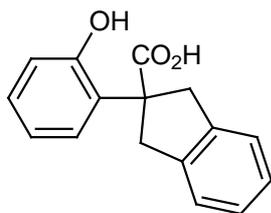
70.2 mg Br 10 werden 2d bei RT in einer Lösung von 4.8 g Natriumhydroxid in 60 ml dest. Wasser gerührt. Anschließend wird die Lösung vorsichtig mit verd. HCl auf pH 5-6 angesäuert. Daraufhin wird die Lösung sofort mehrfach mit Diethylether extrahiert, das Lösungsmittel mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer entfernt. Das hydrolysierte Produkt unterscheidet sich sowohl im NMR als auch im IR-Spektrum vom Edukt.



(Edukt)

¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
3.22	d	2H	J = 15.49 Hz	-CH ₂ -
3.70	d	2H	J = 15.49 Hz	-CH ₂ -
6.86	ddd	1H	J ₁ = 7.49 Hz, J ₂ = 1.48 Hz, J ₃ = 0.55 Hz	ar. H
7.01	td	1H	J ₁ = 7.46 Hz, J ₂ = 1.16 Hz	ar. H
7.13	ddd	1H	J ₁ = 8.06 Hz, J ₂ = 1.14 Hz, J ₃ = 0.57 Hz	ar. H
7.21-7.33	m	5H		ar. H



(Produkt)

¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
3.39	d	1H	J = 15.93 Hz	-CH ₂ -
3.93	d	1H	J = 15.95 Hz	-CH ₂ -
6.80-6.92	m	1H		ar. H
7.09-7.29	m	5H		ar. H

Im IR erkennt man die Hydrolyse an der Verschiebung der Carbonylbande von 1802.1 cm⁻¹ nach 1703.0 cm⁻¹, ein sauberes Spektrum konnte aber wegen der raschen Rückreaktion nicht erhalten werden.

5.10 Darstellung von Br 22

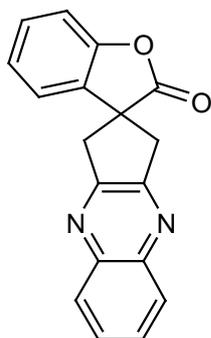
In einem sekurierten 100 ml Rundkolben werden 0.21 ml (1.5 mmol) Diisopropylamin in 10 ml abs. THF vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Es werden 0.99 ml (1.59 mmol) einer 1.6 M n-BuLi Lösung zugetropft und noch 30 min bei dieser Temperatur gerührt.

In einem weiteren sekurierten 50 ml Kolben werden 100 mg (0.75 mmol) Benzofuran-2-on in 20 ml abs. THF gelöst, über eine Kanüle langsam zur LDA-Lösung getropft und noch 2 h bei -78°C gerührt.

237 mg (0.75 mmol) 2,3-Bis(brommethyl)chinoxalin werden in 20 ml abs. THF gelöst und langsam zur Enolatlösung getropft. Anschließend wird die Lösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, mit ges. Ammoniumchloridlösung versetzt und die wässrige Phase mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hex:EtOAc 2:1, R_f = 0.2)

Ausbeute : 73.6 mg (0.25 mmol, 33%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
3.53	d	2H	J = 17.75 Hz	-CH ₂ -
3.89	d	2H	J = 17.75 Hz	-CH ₂ -
6.9-7.4	m	4H		ar. H
7.77	dd	2H	³ J = 6.33 Hz, ⁴ J = 3.44 Hz	ar. H
8.09	dd	2H	³ J = 6.26 Hz, ⁴ J = 3.52 Hz	ar. H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
44.3, 48.9	-CH ₂ , spiro-C
111.6, 122.6, 125.4, 129.5, 130.08, 130.10, 132.0, 142.4, 152.8, 156.7	ar. C
179.5	C=O

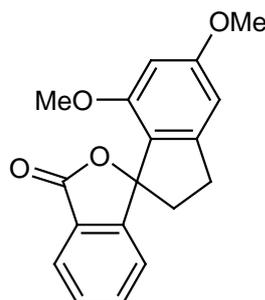
MS (EI, 100°C)

43(85%), 55(24%), 57(43%), 69(22%), 71(28%), 83(19%), 85(18%), 97(15%), 102(15%), 109(11%), 111(12%), 144(11%), 149(11%), 205(15%), 231(27%), 259(17%), 260(66%), 261(13%), 287(21%), 288 (100%, M⁺), 289(20%)

5.11 Synthese von Br 26 und Br 27 nach Beak**5.11.1 Spiro(5,7-dimethoxyindan)-1,1'-isobenzofuran-3'-on [Br 26]**

In einem sekuriertem Zweihalskolben werden 0.55 ml (3.70 mmol) TMEDA in 20 ml abs. THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. Zu dieser Lösung werden 2.86 ml (3.7 mmol) *sec*-BuLi (1.3 M in Hexan) getropft und noch 15 min bei -78°C gerührt. In einem weiteren sekurierten Kolben werden 0.6 g N,N-Diethylbenzamid in 20 ml THF gelöst und innerhalb von 10 min zur ersten Lösung getropft. Zu der erhaltenen Lösung werden langsam 0.218 g (1.13 mmol) 5,7-Dimethoxyindanon gelöst in 5 ml THF gegeben. Die Lösung wird innerhalb von 2 d auf RT erwärmt, mit Wasser versetzt und das THF am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit Ether versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit verd. HCl und verd. NaOH gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hex:EtOAc 5:3, R_f = 0.18)
Ausbeute: 147 mg (0.49 mmol, 44%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.56-2.70	m	2H		-CH ₂ -
3.03-3.13	m	1H		-CH ₂ -
3.21-3.34	m	1H		-CH ₂ -
3.38	s	3H		-OMe
3.81	s	3H		-OMe
6.13-6.22	m	1H		ar. H (Indanteil)
6.39-6.50	m	1H		ar. H (Indanteil)
7.24	dt	1H	J ₁ = 7.63 Hz, J ₂ = 0.81 Hz	ar. H
7.49	td	1H	J ₁ = 7.48 Hz, J ₂ = 0.89 Hz	ar. H
7.59	td	1H	J ₁ = 7.48 Hz, J ₂ = 1.09 Hz	ar. H
7.89	dt	1H	J ₁ = 7.63 Hz, J ₂ = 0.95 Hz	ar. H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
30.9, 39.6	-CH ₂ -
55.1, 55.5	-OMe
95.2	spiro-C
97.6, 100.6, 119.9, 121.4, 124.9, 126.5, 128.5, 133.7, 148.3, 153.4, 157.6, 163.4	ar. C
170.4	C=O

MS (EI, 50°C)

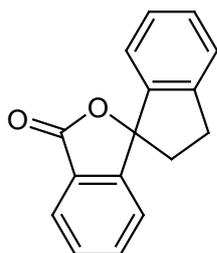
76(28%), 77(10%), 165(14%), 178(9%), 221(8%), 222(6%), 237(100%), 238(17%), 251(19%), 252(13%), 296(20%, M⁺)

5.11.2 Spiro(indan)-1,1'-isobenzofuran-3'-on [Br 27]

In einem sekurierten 100 ml Zweihalskolben werden 0.55 ml (3.64 mmol) TMEDA in 20 ml abs. THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. Zu dieser Lösung werden 2.86 ml (3.72 mmol) *sec*-BuLi (1.3 M in Hexan) getropft und noch 15 min bei -78°C gerührt. In einem weiteren sekurierten Kolben werden 0.6 g (3.39 mmol) N,N-Diethylbenzamid in 20 ml THF gelöst und innerhalb von 10 min zur ersten Lösung getropft. Zu der erhaltenen Lösung werden langsam 0.15 g (1.14 mmol) Indanon gelöst in 5 ml THF gegeben. Die Lösung wird über Nacht auf RT erwärmt, mit Wasser versetzt und das THF am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit Ether versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit verd. Salzsäure und verd. Natronlauge gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Das Produkt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hex:EtOAc 5:3, R_f = 0.59)

Ausbeute: 146 mg (0.62 mmol, 54%)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.60-3.43	m	4H		-CH ₂ -
6.69-8.00	m	8H		ar. H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

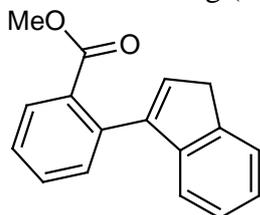
δ /ppm	Bezeichnung
30.42, 39.30	-CH ₂ -
95.79	spiro-C
122.19, 123.96, 125.10, 125.34, 126.40, 127.28, 129.34, 129.95, 134.45, 141.00, 145.07, 152.08	ar. C
169.76	C=O

5.11.3 2-(3*H*-Inden-1-yl)-benzoesäuremethylester [Br 24]

In einem 50 ml Einhalskolben mit Rückflusskühler und Trockenrohr werden 32.7 mg (0.139 mmol) Br 27 in 20 ml abs. Methanol gelöst, mit einem Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und 2 d unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wird mit Wasser verdünnt, das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mehrfach mit Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hex:EtOAc 5:3, $R_f = 0.78$)

Ausbeute: 25 mg (0.1 mmol, 73%)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
3.52-3.55	m	5H		-OCH ₃ , -CH ₂ -
6.47	t	1H	³ J = 2.1 Hz	CH ₂ -CH-
7.02-7.92	m	8H		ar. H

^{13}C -NMR (125 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Bezeichnung
38.38	-CH ₂ -
51.97	-OMe
119.51, 123.93, 124.66, 126.12, 127.65, 130.0, 130.72, 131.85, 134.16, 136.61, 140.97, 143.48, 144.97, 145.29	ar. C, -CH=C
168.49	C=O

MS (MAT 311A)

35.3 (18%), 39.3 (11%), 47.2 (35%), 49.1 (26%), 59.2 (10%), 77.3 (13%), 84.2 (100%), 86.1 (61%), 88.1 (13%), 152.1 (11%), 165.1 (27%), 178 (14%), 179.1 (11%), 189 (39.5%), 190 (14%), 194 (20%), 218 (63%), 219 (15%), 222 (10%), 250 (8%, M⁺)

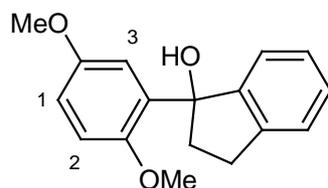
5.12 Darstellung neuer Derivate von Br 6

5.12.1 Darstellung von Br 29

5.12.1.1 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-indan-1-ol [Br 49] AAV1

In einem sekurierten Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Tropftrichter und Stickstoffhahn werden 0.31 g (12.7 mmol) Magnesium vorgelegt. In den Tropftrichter gibt man 2.2 g (10 mmol) 2-Brom-1,4-dimethoxybenzol gelöst in 100 ml Ether. Zum Starten der Reaktion tropft man wenige ml der 2-Brom-1,4-dimethoxybenzollösung zu dem Magnesium und erhitzt dieses mit einem Heißluftföhn. Nach dem Anspringen der Reaktion wird die restliche Lösung zugetropft und anschließend 2 h unter Rückfluss erhitzt. Der Grignard wird danach auf 0°C abgekühlt und eine Lösung von 1.33 g (10.1 mmol) Indanon in 50 ml abs. Diethylether langsam zugetropft. Danach erhitzt man erneut 2 h zum Sieden. Nach dem Abkühlen gibt man langsam Wasser hinzu und anschließend soviel Salzsäure, dass sich das überschüssige Magnesium auflöst. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird aus Hexan/Essigsäureethylester umkristallisiert.

Ausbeute: 1.5 g (5.55 mmol, 55%)

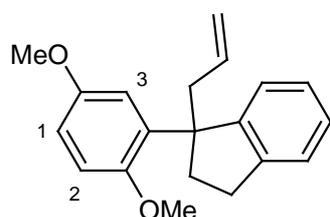


¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.40-3.07	m	4H		-CH ₂ -
3.62	s	3H		-OCH ₃
3.86	s	3H		-OCH ₃
4.64	s	1H		-OH
6.26	d	1H	⁴ J = 3.07 Hz	2-H
6.72	dd	1H	³ J = 8.82 Hz, ⁴ J = 3.09 Hz	1-H
6.87	d	1H	³ J = 8.82 Hz	2-H
7.17-7.54	m	4H		ar. H

5.12.1.2 1-Allyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-indan

In einem sekurierten Zueihalskolben mit Serumkappe und Stickstoffhahn werden bei Raumtemperatur 0.36 ml (3.28 mmol) Titan-tetrachlorid in 11 ml abs. Dichlormethan gelöst, 0.32 ml (2 mmol) Allyltrimethylsilan dazugegeben und die Lösung auf -78°C abgekühlt. 273 mg (1 mmol) 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)indan-1-ol werden in einem zweiten sekurierten Kolben in 5.5 ml abs. Dichlormethan gelöst und langsam mit einer Spritze in den anderen Kolben getropft. Die Lösung wird noch 5 h bei -78°C gerührt. Die immer noch gekühlte Lösung wird unter starkem Rühren auf eine gesättigte Natriumfluoridlösung gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt. Im NMR-Spektrum ist kein Edukt mehr nachweisbar.



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.23-3.10	m	6H		-CH ₂ -
3.67	s	3H		-OMe
3.77	m	3H		-OMe
4.86-5.16	m	2H		CH ₂ =CH
5.46-5.73	m	1H		CH ₂ =CH
6.44	d	1H	$^4\text{J} = 3.05 \text{ Hz}$	3-H
6.72	dd	1H	$^3\text{J} = 8.76 \text{ Hz}$	
			$^3\text{J} = 3.01 \text{ Hz}$	1-H
6.86	d	1H	$^4\text{J} = 8.81 \text{ Hz}$	2-H
7.16-7.36	m	4H		ar. H

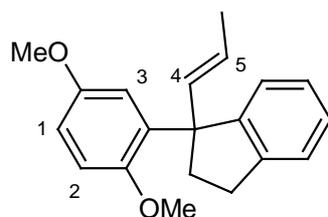
MS (GC/MS)

115 (26%), 165 (10%), 253 (100%), 254 (20%), 294 (4%, M^+)

5.12.1.3 1-(2,5-dimethoxyphenyl)-1-((E)-prop-1-enyl)-indan

Das im vorherigen Versuch erhaltene Rohprodukt (1 mmol) wird in einem Einhalskolben mit Rückflusskühler und Trockenrohr in 30 ml abs. Ethanol gelöst und mit einer Spatelspitze RhCl_3 versetzt. Die Lösung wird 3 h lang unter Rückfluss gekocht. Um den Katalysator abzutrennen wird die Lösung anschließend durch Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 0.244 g (0.83 mmol, 83%)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
1.69	dd	3H	³ J = 6.47 Hz, ⁴ J = 1.64 Hz	-CH ₃
2.18-2.37	m	1H		-CH ₂
2.63-2.96	m	3H		-CH ₂
3.60	s	3H		-OCH ₃
3.65	s	3H		-OCH ₃
5.16	dd	1H	³ J = 15.42 Hz, ³ J = 6.47 Hz	5-H
5.83	dd	1H	³ J = 15.46 Hz, ⁴ J = 1.61 Hz	4-H
6.44	d	1H	⁴ J = 3.11 Hz	3-H
6.69	dd	1H	³ J = 8.74 Hz, ⁴ J = 3.13 Hz	1-H
6.80	d	1H	³ J = 8.77 Hz	2-H
6.98-7.24	m	4H		ar. H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
18.04	-CH ₃
30.71, 39.60	-CH ₂
55.43, 56.01	-OMe
57.78	spiro-C
110.54, 113.16, 116.83, 122.95, 124.50, 125.63, 125.76, 126.49, 136.48, 137.29, 144.20, 148.36, 152.22, 152.91	ar.C, C=C

MS (GC/MS)

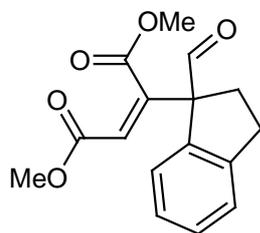
91 (20%), 115 (38%), 128 (22%), 129 (28%), 143 (34%), 151 (56%), 152 (32%), 165 (28%), 263 (20%), 279 (50%), 294 (100%, M⁺), 295 (20%)

5.12.1.4 Dimethyl-2-(1-formyl-indan-1-yl)maleat [Br 29]

Das im vorherigen Versuch hergestellte Produkt (0.83 mmol) wird in einem Ozonolyserohr in abs. Dichlormethan gelöst, auf -78°C abgekühlt, und solange Ozon durchgeleitet bis die Lösung blau gefärbt ist. Anschließend wird 0.141 ml 30%iges Wasserstoffperoxid zugegeben und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Es werden 20 ml Wasser hinzugegeben, die

organische Phase abtrennt und die wäßrige mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt.

Ausbeute: 23.2 mg (0.08 mmol, 10%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.33-3.01	m	4H		-CH ₂ -
3.65	s	3H		-OMe
3.70	s	3H		-OMe
5.66	s	1H		C=CH-COOMe
7.11-7.28	m	4H		ar. H
9.54	s	1H		-CHO

MS (EI, 50°C)

104(3%), 115(8.5%), 141(10.2%), 168(2.3%), 199(6.7%), 200(7.7%), 227(4.6%), 228(13.6%), 229(2.7%, M⁺-COOMe)

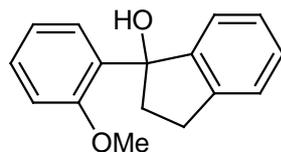
5.12.2 Darstellung von Br 28, Br 36 und Br 37

5.12.2.1 1-(2-Methoxyphenyl)-indan-1-ol

Gemäß AAV1 wird eine Grignard-Reaktion mit 11.3 g (60.8 mmol) 2-Bromanisol und 1.87 g Magnesium in 100 ml Diethylether durchgeführt.

Der Grignard wird mit 7.8 g (59 mmol) Indanon in 60 ml Diethylether umgesetzt.

Rohausbeute: 13.55 g (56 mmol, 96%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.41-2.54	m	1H		-CH ₂ -
2.59-2.68	m	1H		-CH ₂ -
2.69-2.80	m	1H		-CH ₂ -
2.95-3.07	m	1H		-CH ₂ -
3.94	s	3H		-OMe
4.63	s	1H		-OH
6.62	dd	1H	³ J = 7.65 Hz, ⁴ J = 1.71 Hz	ar. H
6.78	td	1H	³ J = 7.52 Hz, ⁴ J = 1.09 Hz	ar. H
6.96	dd	1H	³ J = 8.20 Hz, ⁴ J = 1.02 Hz	ar. H
7.21-7.38	m	5H		

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
30.4, 43.6	-CH ₂ -
55.8	-OMe
86.0	spiro-C
111.6, 121.0, 125.1, 125.3, 127.1, 127.9, 128.6, 128.8	
134.3, 144.2, 146.6, 157.2	ar. C

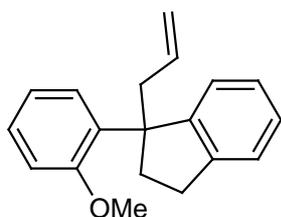
MS (GC/MS)

107 (31%), 133 (31%), 178 (70%), 179 (44%), 207 (45%), 222 (100%), 240 (65%, M⁺)

5.12.2.2 1-Allyl-1-(2-methoxyphenyl)-indan

2.83 ml (26 mmol) TiCl₄ wird in 60 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst, 2.57 ml (16.2 mmol) Allyltrimethylsilan dazugegeben und auf -78°C gekühlt. 2.17 g (9 mmol) des in der vorherigen Stufe erhaltenen Rohprodukts wird in 20 ml CH₂Cl₂ gelöst und zur TiCl₄-Lsg getropft. Die Lösung wird 3 h bei -78°C gerührt und die noch gekühlte Lösung unter starkem Rühren in eine ges. Natriumfluoridlösung gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

(Roh-)Ausbeute: 1.40 g (5.3 mmol, 59%)



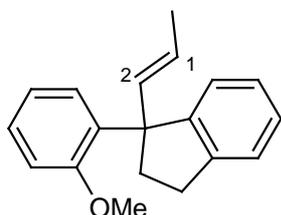
¹H-NMR (200 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.13-3.15	m	6H		-CH ₂ -
3.79	s	3H		-OMe
4.84-5.10	m	2H		CH ₂ =CH
5.42-5.68	m	1H		CH ₂ =CH
6.70-7.33	m	4H		ar. H

5.12.2.3 1-(2-methoxyphenyl)-1-((E)-prop-1-enyl)-indan

Das in der vorherigen Stufe erhaltene Rohprodukt (5.3 mmol) wird in 50 ml abs. EtOH gelöst, 1 Spatel RhCl₃*H₂O hinzugegeben und 2 h mit einem Trockenrohr unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit Ethanol durch Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel entfernt.

Rohausbeute: 1.29 g (4.88 mmol, 92%)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
1.69	dd	3H	³ J = 6.47 Hz, ⁴ J = 1.63 Hz	-Me
2.22-2.35	m	1H		-CH ₂ -
2.65-2.92	m	3H		-CH ₂ -
3.67	s	3H		-OMe
5.15	dq	1H	³ J = 15.40 Hz, ³ J = 6.45 Hz	1-H
5.84	dq	1H	³ J = 15.45 Hz, ⁴ J = 1.61 Hz	2-H
6.73-7.28	m	8H		ar. H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
16.99	-CH ₃
29.68, 38.58	-CH ₂ -
54.23	-OMe
56.70	spiro-C
111.08, 118.83, 121.68, 123.45, 124.65, 124.76, 125.36, 126.61, 128.26, 133.60, 136.47, 143.23, 147.56, 156.80	ar. C, CH=CH

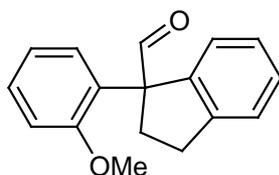
MS (EI)

91(36%), 115(35%), 121(45%), 128(18%), 129(20%), 143(35%), 178(18%), 189(16%), 202(14%), 222(19%), 223(22%), 235(23%), 249(71%), 250(15%), 264(100%, M⁺), 265(19%)

5.12.2.4 1-(2-methoxyphenyl)-indan-1-carbaldehyd [Br 28]

102 mg (0.38 mmol) des in der vorherigen Stufe erhaltenen Rohprodukts werden in 50 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst, auf -78°C abgekühlt und so lange Ozon durchgeleitet, bis die Lösung blau gefärbt ist. Anschließend gibt man 2 ml Dimethylsulfid hinzu, läßt die Lösung langsam auf RT erwärmen und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (CHCl₃, R_f = 0.425).

Ausbeute: 34.4 mg (0.14 mmol, 36%)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.08-2.23	m	1H		-CH ₂ -
2.86-2.99	m	1H		-CH ₂ -
3.00-3.18	m	2H		-CH ₂ -
3.82	s	3H		-OMe
6.73-6.96	m	3H		ar. H
7.16-7.36	m	5H		ar. H
9.76	s	1H		-CHO

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ/ppm	Bezeichnung
31.3, 34.8	-CH ₂ -
55.8	-OMe
66.9	spiro-C
111.5, 121.2, 125.7, 126.7, 126.9, 128.6, 129.2, 129.3,	
132.0, 141.0, 146.4, 157.0	ar. C
199.6	C=O

MS (EI)

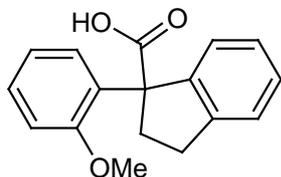
47(17%), 49(12%), 84(68%), 86(43%), 91(12%), 115(24%), 165(9%), 178(12%), 207(9%), 222(15%), 223(100%, M⁺-CHO), 224(20%), 252(1.1%, M⁺)

5.12.2.5 1-(2-methoxyphenyl)-indan-1-carbonsäure [Br 36]

1.07 g (4.05 mmol) 1-(2-Methoxyphenyl)-1-((E)-prop-1-enyl)-indan wird in einem Ozonolyserohr in 30 ml abs. Dichlormethan gelöst, auf -78°C abgekühlt und 10 min lang Ozon durchgeleitet. Man gibt 1.5 ml Dimethylsulfid hinzu, läßt die Lösung langsam auf RT

erwärmen und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen und durch Kieselgel filtriert um Verunreinigungen zu entfernen. Das Produkt wird mit Chloroform/10% Methanol heruntergewaschen und der Rückstand nach entfernen des Lösungsmittels aus Chloroform umkristallisiert.

Ausbeute: 1.17 g (4.3 mmol)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.07-2.14	m	1H		-CH ₂ -
2.73-2.86	m	1H		-CH ₂ -
2.97-3.09	m	1H		-CH ₂ -
3.16-3.31	m	1H		-CH ₂ -
3.78	s	3H		-OMe
6.61	dd	1H	³ J = 7.65 Hz, ⁴ J = 1.65 Hz	ar. H
6.77	td	1H	³ J = 7.53 Hz, ⁴ J = 1.14 Hz	ar. H
6.89	dd	1H	³ J = 8.17 Hz, ⁴ J = 1.0 Hz	ar. H
7.16-7.34	m	4H		ar. H
7.46	d	1H	³ J = 7.41 Hz	ar. H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
31.0, 37.1	-CH ₂
40.8	MeOH
55.7	OMe
62.0	spiro-C
111.4, 120.7, 125.3, 126.6, 126.9, 127.8, 128.5, 128.6, 133.7, 142.8, 145.9, 157.1	arom. C
179.4	-C=O

MS (FAB+NBA, ohne Matrix)

50(11%), 51(18%), 63(16%), 77(31%), 78(14%), 89(31%), 90(19%), 91(26%), 107(26%), 120(13%), 268(1.7%, M⁺), 269(2.8%)

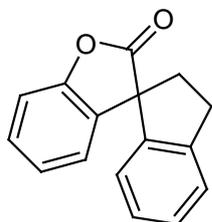
5.12.2.6 1',2',3'-H-Spiro[inden-3',3'-(3H-benzofuran-2-on)] [Br 37]

703 mg (2.61 mmol) Br 36 werden in 40 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf -78°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur gibt man 0.9 ml BBr₃ hinzu und läßt die Lösung über Nacht

auf RT erwärmen. Anschließend wird mit Wasser hydrolysiert und mit verd. Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3)

Ausbeute: 67,9 mg (0.29 mmol, 11%)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.42-2.55	m	1H		-CH ₂ -
2.73-2.85	m	1H		-CH ₂ -
3.15-3.27	m	1H		-CH ₂ -
3.39-3.53	m	1H		-CH ₂ -
6.75	d	1H	$^3\text{J} = 7.65 \text{ Hz}$	ar. H
7.03-7.20	m	3H		ar. H
7.26	td	1H	$^3\text{J} = 7.49 \text{ Hz}$, $^4\text{J} = 1.09 \text{ Hz}$	ar. H
7.33	ddd	1H	$^3\text{J} = 8.05 \text{ Hz}$, $^3\text{J} = 7.56 \text{ Hz}$, $^4\text{J} = 1.45 \text{ Hz}$	ar. H
7.37	d	1H	$^3\text{J} = 7.55 \text{ Hz}$	ar. H

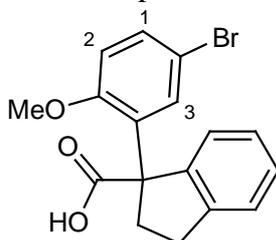
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Bezeichnung
31.4, 39.1	-CH ₂ -
58.3	spiro-C
110.6, 123.6, 123.8, 124.7, 125.1, 127.2, 128.6, 129.1, 132.2, 142.9, 144.6, 153.2	ar. C
178.6	C=O

MS (EI, 30°C)

45(12%), 51(14%), 59(14%), 63(11%), 76(13%), 89(13%), 95(13%), 102(12%), 115(16%), 117(10%), 178(18%), 189(18%), 207(65%), 208(100%), 209(28%), 236(71%, M^+), 237(13%)

Als Nebenprodukt konnten wenige mg der bromierten Säure isoliert werden:



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.00-2.12	m	1H		-CH ₂ -
2.74-3.31	m	3H		-CH ₂ -
3.74	s	3H		-OMe
6.73	d	1H	⁴ J = 2.48 Hz	3-H
6.76	d	1H	³ J = 8.69 Hz	2-H
7.25-7.46	m	5H		ar. H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
30.64, 36.61	-CH ₂ -
55.53, 61.49	-OMe, spiro-C
112.79, 112.92, 125.21, 126.06, 126.88, 128.62, 130.22, 131.01, 135.32, 141.08, 145.46, 155.83	ar. H
179.96	-COOH

MS (EI)

89.2 (18%), 115.0 (32%), 151.0 (17%), 152.1 (17%), 165.1 (12%), 176.1 (15%), 178.1 (41%), 179.1 (28%), 189.1 (30%), 191.1 (20%), 207.1 (39%), 208.1 (14%), 222.1 (100%), 223.1 (65%), 224.1 (11%), 301.0 (84%), 302.1 (56%), 303.1 (81%), 304.1 (33%), 346.1 (22%), 347.1 (4%), 348.1 (22%, M⁺)

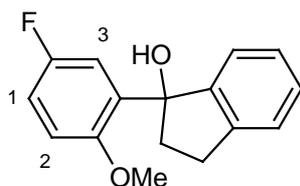
5.12.3 Darstellung von Br 40**5.12.3.1 1-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-indan-1-ol**

Gemäß AAV1 wird eine Grignard Reaktion mit 4.15 g (20.27 mmol) 2-Brom-4-fluoranisol und 0.624 g (25.6 mmol) Magnesium in 33 ml Ether durchgeführt.

Das Grignard-Reagens wird dann mit 2.6 g (19.69 mmol) Indanon in 20 ml Ether umgesetzt.

Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

Rohausbeute: 4.98g (19.3 mmol, 98%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.34-2.99	m	4H		-CH ₂ -
3.81	s	3H		-OMe
4.36	s	1H		-OH
6.36	dd	1H	³ J _{H,F} = 9.69 Hz, ⁴ J = 2.97 Hz	3-H
6.80	dd	1H	³ J = 8.91 Hz, ⁴ J _{H,F} = 4.55 Hz	2-H
6.84	ddd	1H	⁴ J = 8.91 Hz, ³ J _{H,F} = 7.48 Hz, ³ J = 3.01 Hz	1-H
7.19-7.27	m	4H		ar. H

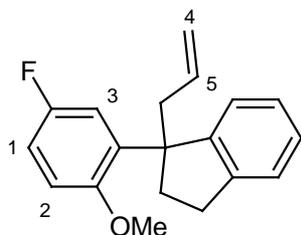
MS

125 (38%), 177 (20%), 196 (55%), 197 (34%), 225 (30%), 239 (20%), 240 (100%), M⁺-H₂O), 241 (18%)

5.12.3.2 1-Allyl-1-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-indan

1.56 g (6.05 mmol) des erhaltenen Alkohols werden in einem sekurierten Kolben in 40 ml abs. Dichlormethan gelöst, 2 ml (18.2 mmol) TiCl₄ hinzugegeben und die Lösung sofort auf -78°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 1.8 ml (11.37 mmol) Allyltrimethylsilan zugetropft und noch 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird die immer noch gekühlte Lösung auf eine ges. Natriumfluoridlösung gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 1.57 g (5.56 mmol, 92%)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.17-3.88	m	6H		-CH ₂ -
3.75	s	3H		-OMe
4.88-4.96	m	1H		4-H
5.00-5.07	m	1H		4-H
5.46-5.60	m	1H		5-H
6.50	dd	1H	³ J _{H,F} = 10.65 Hz, ⁴ J = 3.03 Hz	3-H
6.79	dd	1H	³ J = 8.83 Hz, ⁴ J _{H,F} = 4.83 Hz	2-H
6.83	ddd	1H	³ J = 8.86 Hz, ⁴ J = 3.02 Hz, ³ J _{H,F} = 7.38 Hz	1-H
7.16-7.30	m	4H		ar. H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
30.72, 37.27, 42.52	-CH ₂ -
55.12 (d, J=1.21 Hz)	spiro-C
55.67	-OMe
116.99, 124.68, 125.41, 125.92, 126.78, 136.13, 144.78, 147.81	ar. C, H ₂ C=CH-
112.30 (d, J=8.32 Hz), 112.89 (d, J=22.71 Hz), 115.94 (d, J=24.60 Hz), 137.33 (d, J=6.13 Hz), 153.97 (d, J=2.19 Hz), 156.59 (d, J=237 Hz)	ar. C mit Fluorkopplung

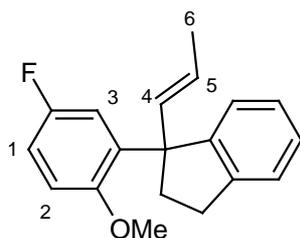
MS (GC/MS)

91 (10%), 115 (23%), 125 (10%), 225 (10%), 241 (100%), 242 (20%, M⁺-Allylrest)

5.12.3.3 1-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-1-((E)-prop-1-enyl)-indan

Die gesamte Rohausbeute der vorherigen Stufe (5.56 mmol) wird in 20 ml Ethanol gelöst und ein Spatel RhCl₃ dazugegeben. Die Lösung wird 2 h unter Rückfluss gekocht und nach dem Abkühlen durch Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel entfernt.

Ausbeute: 1.54 g (5.46 mmol, 98%)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
1.70	dd	3H	³ J = 6.48 Hz, ⁴ J = 1.66 Hz	6-H
2.25-2.32	m	1H		-CH ₂ -
2.65-2.90	m	3H		-CH ₂ -
3.63	s	3H		
5.16	dq	1H	³ J = 15.48 Hz, ³ J = 6.49 Hz	5-H
5.81	dq	1H	³ J = 15.46 Hz, ⁴ J = 1.64 Hz	4-H
6.55	dd	1H	³ J _{H,F} = 10.44 Hz, ⁴ J = 3.13 Hz	3-H
6.79	dd	1H	³ J = 8.89 Hz, ⁴ J _{H,F} = 4.77 Hz	2-H
6.85	ddd	1H	³ J = 8.85 Hz, ³ J _{H,F} = 7.57 Hz, ⁴ J = 3.16 Hz	1-H
7.14-7.29	m	4H		ar. H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
18.02, 30.67	-CH ₂ -
39.48	-CH ₃
55.92	-OMe
57.72 (d, J=1.29 Hz)	spiro-C
123.23, 124.60, 125.55, 125.90, 126.69, 136.90, 144.17, 147.95	ar. C, -C=C-
112.96 (d, J=8.10 Hz), 113.09 (d, J=22.86 Hz), 116.53 (d, J=24.52 Hz), 127.28 (d, J=5.52 Hz), 153.96 (d, J=1.89 Hz), 156.58 (d, J=237 Hz)	ar. C mit Fluorkopplung

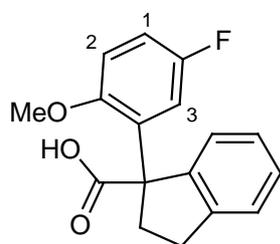
MS (GC/MS)

91 (11%), 109 (11%), 115 (21%), 117 (11%), 128 (18%), 129 (22%), 139 (41%), 142 (14%), 143 (52%), 157 (11%), 196 (10%), 220 (12%), 237 (12%), 238 (18%), 253 (26%), 267 (70%), 268 (15%), 282 (100%, M⁺), 286 (22%)

5.12.3.4 1-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-indan-1-carbonsäure [Br 40]

301 mg (1.06 mmol) des in der vorherigen Stufe erhaltenen Produkt wird gemäß Vorschrift 5.12.2.5 ozonolysiert und aufgereinigt.

Ausbeute: 23.3 mg (0.081 mmol, 7.6 %)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.01-2.15	m	1H		-CH ₂ -
2.72-2.91	m	1H		-CH ₂ -
2.96-3.12	m	1H		-CH ₂ -
3.16-3.32	m	1H		-CH ₂ -
3.75	s	3H		-OMe
6.36	dd	1H	³ J _{H,F} = 9.65 Hz, ⁴ J = 3.07 Hz	3-H
6.81	dd	1H	³ J = 8.91 Hz, ⁴ J _{H,F} = 4.50 Hz	2-H
6.89	ddd	1H	³ J = 8.85 Hz, ³ J _{H,F} = 7.83 Hz, ⁴ J = 3.09 Hz	1-H
7.21-7.51	m	4H		ar. H

^{13}C -NMR (125 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Bezeichnung
30.60, 36.62	-CH ₂ -
55.82	-OMe
61.52 (d, J=1.29 Hz)	spiro-C
125.16, 125.99, 126.83, 128.58, 141.35, 145.44	ar. C
111.85 (d, J=8.33 Hz)	
113.93 (d, J=22.93 Hz)	
114.84 (d, J=25.05 Hz)	
134.84 (d, J=6.89 Hz)	
152.78 (d, J=2.19 Hz)	
156.79 (d, J=238 Hz)	ar. C mit Fluorkopplung
179.62	-COOH

MS (FAB + NBA)

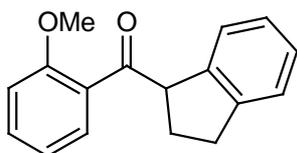
76.9 (52%), 77.9 (19%), 88.9 (40%), 89.9 (21%), 106.9 (30%), 119.9 (13%), 135.9 (72%), 136.9 (56%), 137.9 (30%), 138.9 (10%), 151.9 (10%), 152.9 (10%), 153.9 (100%), 154.9 (23%), 175.9 (21%), 240.9 (22%), 241.9 (12%, $\text{M}^+ - \text{CO}_2$), 288.9 (9%), 306.9 (13%)

5.13 Darstellung der Arylindanylketone**5.13.1 (Indan-1-yl)(2-methoxyphenyl)methanon [Br 32] AAV2**

1.43 g (7.66 mmol) 1-Bromanisol wird in einem sekurierten Zweihalskolben mit Serumkappe und Stickstoffhahn in 10 ml abs. Ether gelöst und auf -78°C abgekühlt. Danach werden langsam 5.26 ml (8.4 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) hinzugetropft. In einem anderen Kolben werden 622 mg (3.83 mmol) Indancarbonsäure in 15 ml Ether gelöst, ebenfalls auf -78°C abgekühlt und 2.63 ml (4.2 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) langsam zugetropft. Die Indancarboxylatlösung wird nun auf -20°C erwärmt, die immer noch auf -78°C gekühlte erste Lösung durch eine Kanüle zugegeben und die erhaltene Lösung anschließend über Nacht auf RT erwärmt. Danach gibt man zu der Lösung 20 ml Wasser, säuert mit verd. Salzsäure an, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige mehrfach mit Ether.

Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.43$)

Ausbeute: 0.32 g (1.27 mmol, 33 %)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.30-2.41	m	1H		-CH ₂ -
2.41-2.52	m	1H		-CH ₂ -
2.86-2.98	m	1H		-CH ₂ -
3.02-3.15	m	1H		-CH ₂ -
3.88	s	3H		
5.08	dd	1H	J ₁ = 5.81 Hz, J ₂ = 8.49 Hz	CO-CH
6.95-7.26	m	6H		ar. H
7.43-7.55	m	2H		ar. H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

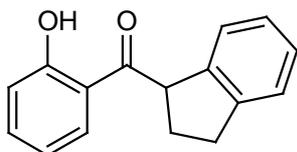
δ /ppm	Bezeichnung
29.5, 32.3	-CH ₂ -
56.0, 57.5	CO-CH, OMe
111.9, 121.2, 125.1, 125.5, 126.5, 127.5, 129.4, 130.8, 133.5, 142.5, 145.1, 158.4	ar. C
204.5	C=O

MS (EI, 70°C)

51(12%), 77(30%), 78(11%), 103(11%), 104(24%), 105(15%), 117(16%, Indanylrest), 118(10%), 132(27%), 135(100%, M⁺-Indanylrest), 136(10%), 150(10%), 163(28%), 252(1.6%, M⁺)

5.13.2 (Indan-1-yl)(2-hydroxyphenyl)methanon [Br 31] AAV3

696 mg (2.76 mmol) Br 32 werden in 50 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur gibt man 5 g AlCl₃ dazu, verschließt den Kolben mit einem Trockenrohr und rührt noch 1 h bei dieser Temperatur und danach noch 1 h bei RT. Anschließend gibt man vorsichtig 50 ml Wasser hinzu und säuert mit verd. HCl an. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige mehrfach mit Chloroform extrahiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (CHCl₃, R_f = 0.63)
Ausbeute: 53 mg (0.22 mmol, 8%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.37-2.66	m	2H		-CH ₂ -
2.95-3.10	m	1H		-CH ₂ -
3.11-3.26	m	1H		-CH ₂ -
5.09	t	1H	J = 7.58 Hz	-CO-CH
6.95-7.35	m	6H		ar. H
7.49-7.57	m	1H		ar. H
7.92-8.01	m	1H		ar. H
12.40	s	1H		-OH

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
30.5, 32.4	-CH ₂ -
52.4	CO-CH
119.2, 119.4, 119.6, 125.3	
125.4, 126.9, 128.0, 131.0	
137.0, 141.3, 145.1, 163.8	ar. C
207.1	C=O

MS (EI)

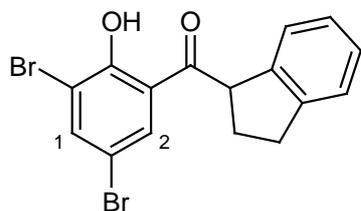
65(10%), 115(13%), 117(25%, Indanylrest), 121(100%, M⁺-Indanylrest), 238(15%, M⁺)

5.13.2.1 (3,5-Dibromo-2-hydroxyphenyl)(indan-1-yl)methanon [Br 70]

In einem 250 ml Kolben werden 0.303 g (1.27 mmol) Br 31 und 0.204 g (1.23 mmol) Brom in 20 ml Essigsäure gelöst und 24 h gerührt. Es werden 100 ml dest. Wasser hinzugegeben, mit Natriumbisulfidlösung gewaschen, die wäßrige Phase mit Chloroform extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt

Ausbeute: 89.7 mg (0.23 mmol, 18%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.39-2.58	m	2H		-CH ₂ -
2.98-3.22	m	2H		-CH ₂ -
4.99	t	1H	J = 7.45 Hz	-CO-CH
7.07	d	1H	J = 7.51 Hz	ar. H (Indan)
7.17	t	1H	J = 7.42 Hz	ar. H (Indan)
7.24	t	1H	J = 7.21 Hz	ar. H (Indan)
7.31	d	1H	J = 7.31 Hz	ar. H (Indan)
7.90	d	1H	⁴ J = 2.29 Hz	1-H / 2-H
8.04	d	1H	⁴ J = 2.29 Hz	1-H / 2-H
13.01	s	1H		-OH

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
30.24, 31.91	-CH ₂ -
52.11	-CO- <u>CH</u> -
110.54, 113.59, 120.68, 124.92, 125.06, 126.63, 127.97, 132.08, 139.93, 141.58, 144.65, 158.91	ar. C
205.85	C=O

MS (MAT 8200)

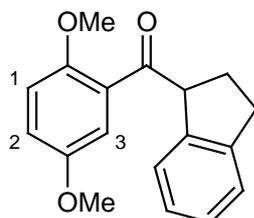
91.1 (9%), 115.1 (21%), 116.2 (16 %), 117.2 (100%), 118.2 (10%), 279.1 (15%), 394.2 (4%), 396.3 (8%), 397.2 (1%), 398.2 (4%, M⁺)

5.13.3 (Indan-1-yl)(2,5-dimethoxyphenyl)methanon [Br 13]

Gemäß AAV2 werden 2.25 g (13.99 mmol) Indancarbonsäure und 8.625 ml (13.8 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) in 60 ml Ether mit 6.015 g (27.72 mmol) 2-Brom-1,4-dimethoxybenzol und 19.77 ml (31,63 mmol) *n*-Buli (1.6 M in Hexan) in 45 ml Ether miteinander umgesetzt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (CHCl₃, R_f = 0.36)

Ausbeute: 1.68 g (7.64 mmol, 55%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
3.32-2.52	m	2H		-CH ₂ -
2.88-2.99	m	2H		-CH ₂ -
3.76	s	3H		-OMe
3.87	s	3H		-OMe
5.12	dd	1H	J = 8.45 Hz, J = 5.83 Hz	-CO-CH
6.95	d	1H	³ J = 8.97 Hz	1-H
7.04	dd	1H	³ J = 8.90 Hz ⁴ J = 3.22 Hz	2-H
7.09	d	1H	⁴ J = 3.17 Hz	3-H
7.05-7.26	m	4H		ar. H

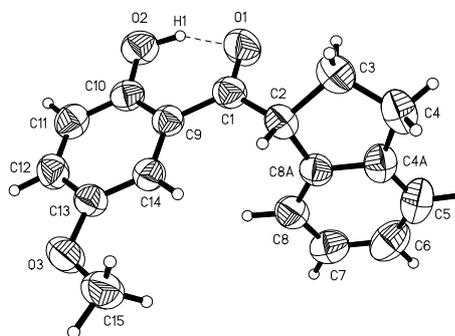
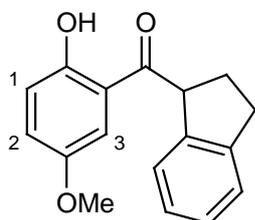
5.13.4 (Indan-1-yl)(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)methanon [Br 18]

In einem 250 ml Zweihalskolben mit Trockenrohr werden 1.68 g (7.64 mmol) Br 13 in 90 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur gibt man 5 g AlCl₃ hinzu und rührt noch 1 h bei 0°C und 1 h bei RT.

Anschließend hydrolysiert man vorsichtig mit Wasser und säuert mit verd. Salzsäure an. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige mehrfach mit Chloroform extrahiert.

Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl₃, R_f = 0.59).

Ausbeute: 1.06 g (3.94 mmol, 52%)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.41-2.56	m	2H		-CH ₂ -
2.98-3.24	m	2H		-CH ₂ -
3.82	s	3H		-OMe
5.03	t	1H	J = 7.65 Hz	-CO-CH
6.98	d	1H	³ J = 9.08 Hz	1-H
7.17	dd	1H	³ J = 9.06 Hz, ⁴ J = 3.05 Hz	2-H
7.39	d	1H	⁴ J = 3.01 Hz	3-H
7.10-7.33	m	4H		ar. H
11.99	s	1H		-OH

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
30.02, 31.99	-CH ₂ -
52.21, 56.04	-OMe, CO-CH
113.43, 118.63, 119.57, 124.32	
124.92, 124.98, 126.51, 127.65	
140.97, 144.67, 151.83, 157.77	ar. C
206.28	C=O

MS (GC/MS)

95(5%), 115(13%), 117(12%), 151(100%), 152(10%), 268(21%), 269(4%, M⁺)

5.13.5 Br 18 durch Friedel-Crafts-Reaktion

0.5 g (3.08 mmol) Indancarbonsäure werden in das entsprechende Säurechlorid überführt und in 8 ml abs. Dichlormethan gelöst. Dazu gibt man nacheinander 4,98 g (36 mmol) 1,4-Dimethoxybenzol und 1 g Aluminiumchlorid. Die Suspension wird 8 h unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen gibt man vorsichtig 30 ml verd. Salzsäure hinzu und kocht die Mischung erneut 30 min lang. Die Mischung wird in einen Scheidetrichter überführt und mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Abfiltrieren das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (CHCl₃, R_f = 0.25).

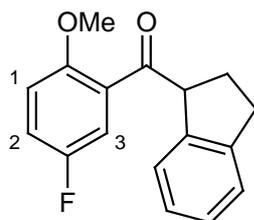
Ausbeute: 0.11 g (0.39 mmol, 13%)

5.13.6 (5-Fluor-2-methoxyphenyl)(indan-1-yl)methanon [Br 33]

Gemäß AAV2 werden 1.125 g (6.94 mmol) Indancarbonsäure in 30 ml abs. Diethylether mit 4.312 ml (6.90 mmol) *n*-Buli (1.6 M in Hexan) sowie 1.42 g (6.93 mmol) 2-Brom-4-Fluranisol in 12 ml Diethylether mit 4.94 ml (7.9 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) miteinander umgesetzt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl₃, R_f = 0.52)

Ausbeute 608 mg (2.25 mmol, 32%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.06-2.64	m	2H		-CH ₂ -
2.78-3.18	m	2H		-CH ₂ -
3.88	s	3H		-OMe
5.07	dd	1H	J ₁ = 8.49 Hz, J ₂ = 5.67 Hz	-CO-CH
6.94	dd	1H	³ J = 9.05 Hz, ⁴ J _{H,F} = 3.99 Hz	1-H
7.15	ddd	1H	³ J = 9.04 Hz, ³ J _{H,F} = 7.52 Hz, ⁴ J = 3.26 Hz	2-H
7.01-7.27	m	5H		ar. H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
29.04, 31.79	-CH ₂ -
56.17, 56.94	-OMe, CO-CH
124.73, 125.04, 126.21, 127.21, 141.59, 144.65	ar. C, Indanteil
112.81 (d, J=5.56 Hz), 116.78 (d, J=24.15 Hz), 119.33 (d, J=23.31 Hz), 129.72 (d, J=5.75 Hz), 154.19 (d, J=1.96 Hz), 156.83 (d, J=240 Hz)	ar. C mit Fluorkopplung
202.50 (d, J=1.36 Hz)	-C=O

MS (EI, 30°C)

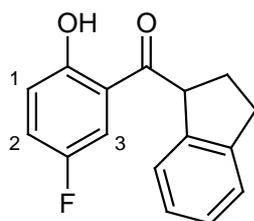
57(19%), 85(18%), 115(22%), 116(18%), 117(100%, Indanylrest), 118(12%), 153(67%, M⁺-Indanylrest), 163(13%), 270(2.6%, M⁺)

5.13.7 (5-Fluor-2-hydroxyphenyl)(indan-1-yl)methanon [Br 34]

236 mg (0.87 mmol) Br 33 werden gemäß AAV3 in 30 ml Dichlormethan mit 3 g Aluminiumchlorid umgesetzt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl₃, R_f = 0.74).

Ausbeute: 91.9 mg (0.36 mmol, 41%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.40-2.59	m	2H		-CH ₂ -
2.97-3.29	m	2H		-CH ₂ -
4.96	t	1H	J = 7.40 Hz	-CO-CH
6.99	dd	1H	³ J = 9.17 Hz, ⁴ J _{H,F} = 4.60 Hz	1-H
7.33-7.08	m	4H		ar. H
7.27	ddd	1H	³ J = 9.14 Hz, ³ J _{H,F} = 7.72 Hz, ⁴ J = 3.06 Hz	2-H
7.62	dd	1H	³ J _{H,F} = 9.06 Hz, ⁴ J = 3.07 Hz	3-H
12.11	s	1H		-OH

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
30.11, 31.95	-CH ₂ -
52.14	-CO-CH
124.96, 124.97, 126.53, 127.78, 140.44, 144.66	ar. C, Indanteil
115.84 (d, J=23.3 Hz)	
118.98 (d, J=6.13 Hz)	
120.47 (d, J=7.26 Hz)	
124.60 (d, J=23.61 Hz)	
155.34 (d, J=238 Hz)	
159.94 (d, J=1.44 Hz)	ar. C, mit Fluorkopplung
206.39 (d, J=2.72 Hz)	C=O

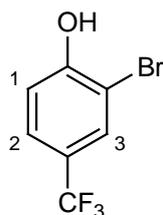
MS (EI, 30°C)

39(10%), 40(40%), 41(14%), 47(22%), 49(17%), 57(12%), 84(76%), 86(50%), 115(20%), 116(20%), 117(100%, Indanylrest), 118(11%), 139(66%, M⁺-Indanylrest), 167(11%), 256(15%, M⁺)

5.13.8 Darstellung von Br 38**5.13.8.1 2-Brom-4-trifluormethylphenol**

3.53 g (21.8 mmol) 4-Trifluormethylphenol werden in 21 ml abs. Dichlormethan gelöst. Nun werden langsam 1.12 ml (21.8 mmol) Brom in 10 ml Dichlormethan zugetropft und die Lösung noch 2 d gerührt. Anschließend wird diese mit einer wässrigen Natriumsulfitlösung und danach mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Rohausbeute: 5.02 g (20.9 mmol, 96%)

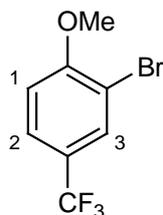
**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
5.84	s	1H		-OH
7.10	dd	1H	³ J = 8.55 Hz, ⁵ J _{H,F} = 0.67 Hz	1-H
7.49	dd	1H	³ J = 8.55 Hz, ⁴ J = 2.11 Hz	2-H
7.75	dd	1H	⁴ J _{H,F} = 0.57 Hz, ⁴ J = 2.12 Hz	3-H

5.13.8.2 2-Brom-4-(trifluormethyl)-1-methoxybenzol

5.02 g (20.8 mmol) des in Vorschrift 5.12.8.1 erhaltenen Produkts werden in 41 ml abs. Aceton gelöst und mit 4.13 g (29.1 mmol) Iodmethan sowie 2.92 g (21.1 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt. Die Mischung wird 2 d zum Sieden erhitzt, anschließend mit Diethylether verdünnt und mit verd. NaOH und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Ausbeute: 5.31 g (20.9 mmol, 100%)

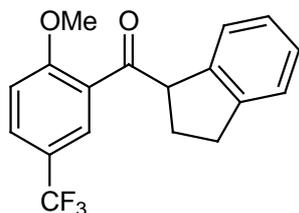
**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
3.88	s	3H		-OMe
6.88	d	1H	³ J = 8.49 Hz	1-H
7.42-7.52	m	1H		2-H
7.71-7.78	m	1H		3-H

5.13.8.3 (5-(Trifluormethyl)-2-methoxyphenyl)(indan-1-yl)methanon [Br 38]

1.08 g (6.66 mmol) Indancarbonsäure werden gemäß AAV2 in 25 ml abs. Diethylether mit 4.19 ml (6.7 mmol) *n*-Buli (1.6 M in Hexan) sowie 1.7 g (6.69 mmol) 2-Brom-4-(Trifluormethyl)-1-methoxybenzol in 10 ml abs. Diethylether mit 4.75 ml (7.6 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) umgesetzt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.59$).
Ausbeute: 358 mg (1.19 mmol, 18%)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.25-2.60	m	2H		-CH ₂ -
2.88-3.00	m	1H		-CH ₂ -
3.03-3.17	m	1H		-CH ₂ -
3.96	s	3H		-OMe
5.03	dd	1H	$J_1 = 8.49 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.63 \text{ Hz}$	-CO-CH
6.99-7.29	m	5H		ar. H
7.70-7.80	m	2H		ar. H

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz / CDCl_3 / TMS)

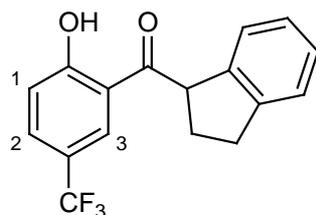
δ/ppm	Bezeichnung
29.12, 31.79	-CH ₂ -
56.02, 57.07	-OMe, -CO-CH
111.68, 124.79, 124.98, 126.27, 127.32, 129.11, 141.37, 144.68 160.07,	
123.31 (q, $J=33.5\text{Hz}$), 127.78 (q, $J=3.76\text{Hz}$), 130.00 (q, $J=3.68\text{Hz}$), 202.65	ar. H C=O

MS (EI, 40°C)

57(15%), 85(17%), 104(13%), 115(19%), 116(18%), 117(100%, Indanylrest), 118(12%), 132(16%), 203(56%, M^+ -Indanylrest), 320(1.5%, M^+)

5.13.8.4 (5-(Trifluormethyl)-2-hydroxyphenyl)(indan-1-yl)methanon [Br 51]

50 mg (0.156 mmol) Br 38 werden in 20 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf -78°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 0.3 ml Bortribromid zugetropft und die Lösung über Nacht auf RT erwärmt. Anschließend werden vorsichtig 10 ml Wasser und danach 10 ml verd. Salzsäure hinzugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Abfiltrieren das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Hex:EtOAc 10:1, $R_f = 0.55$). Ausbeute: 26 mg (0.085 mmol, 54%)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.42-2.60	m	2H		-CH ₂ -
3.00-3.12	m	1H		-CH ₂ -
3.14-3.25	m	1H		-CH ₂ -
5.09	t	1H	J = 7.51 Hz	-CO-CH
7.08	d	1H	J = 7.59 Hz	ar. H
7.17	td	1H	J ₁ = 7.54 Hz, J ₂ = 0.65 Hz	ar. H
7.25	t	1H	J = 7.39 Hz	ar. H
7.32	d	1H	J = 7.53 Hz	ar. H
7.13	d	1H	³ J = 8.77 Hz	1-H
7.75	dd	1H	³ J = 8.83 Hz, ⁴ J = 2.17 Hz	2-H
8.23	d	1H	⁴ J = 1.58 Hz	3-H
12.69	s	1H		-OH

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
30.14, 31.99	-CH ₂ -
52.06	CO-CH-
118.50, 119.96, 124.89, 125.07, 126.63, 127.91, 140.20, 144.71, 165.68, 121.45 (q, J=33.35Hz), 128.06 (q, J=3.96Hz), 132.84 (q, J=3.25Hz)	ar. C
206.47	C=O

MS (EI, 40°C)

114.7(20%), 115.2(13%), 116(18%), 117(100%), 118(10%), 160.8(12%), 188.9(63%),
269(9%), 306(28%, M⁺), 307.1(5%)

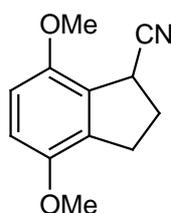
5.13.9 Darstellung von Br 46

5.13.9.1 4,7-Dimethoxy-indan-1-carbonitril

Ein sekurierter Zweihalskolben wird mit 40 ml abs. *tert*-Butanol befüllt und darin 1.69 g (43.2 mmol) Kalium gelöst. Die Lösung wird auf 0°C abgekühlt und bei dieser Temperatur eine Lösung von 830 mg (4.32 mmol) 4,7-Dimethoxyindanon in 40 ml abs. Dimethoxyethan durch eine Spritze zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und man tropft innerhalb von 30 min eine Lösung von 1.69 g TosMIC in 20 ml Dimethoxyethan hinzu. Die Lösung wird 48 h bei RT gerührt, auf 0°C abgekühlt und vorsichtig 100 ml einer gesättigten Kochsalzlösung zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hex:EtOAc 1:1, $R_f = 0.72$)

Ausbeute: 500.4 mg (2.46 mmol, 57%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.37-2.56	m	2H		-CH ₂ -
2.88-2.99	m	1H		-CH ₂ -
3.02-3.16	m	1H		-CH ₂ -
3.79	s	3H		-OMe
3.84	s	3H		-OMe
4.09-4.15	m	1H		-CH-CN
6.68	d	1H	³ J = 8.73 Hz	ar. H
6.74	d	1H	³ J = 8.71 Hz	ar. H

5.13.9.2 (4,7-Dimethoxy-indan-1-yl)-(5-fluor-2-methoxy-phenyl)-methanon [Br 46]

Aus 0.3 g (1.46 mmol) 2-Brom-4-fluoranisol und 47.5 mg (1.95 mmol) Magnesium wird in 80 ml abs. Diethylether gemäß AAV1 das entsprechende Grignard-Reagens dargestellt.

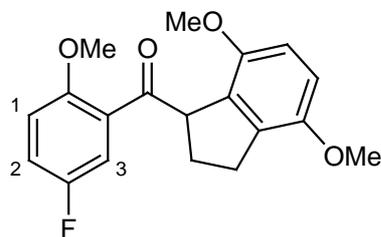
Anschließend wird 0.312 g (1.53 mmol) des erhaltenen Nitrils in 20 ml abs. Diethylether gelöst und zu der Lösung des Grignard-Reagens getropft. Nach beendeter Zugabe wird noch 2 h unter Rückfluss gekocht.

Nach dem Abkühlen wird mit Wasser hydrolysiert und die Lösung mit verd. HCl angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige mehrfach mit Ether extrahiert, die

vereinigten organischen Phasen getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wird chromatographisch aufgereinigt (Hex:EtOAc 1:1, $R_f = 0.69$).

Ausbeute: 14.7 mg (0.045 mmol, 3%)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.27-2.37	m	1H		-CH ₂ -
2.45-2.56	m	1H		-CH ₂ -
2.84-2.95	m	1H		-CH ₂ -
2.98-3.08	m	1H		-CH ₂ -
3.61	s	3H		-OMe
3.79	s	3H		-OMe
3.90	s	3H		-OMe
4.98	ddd	1H	$J_1 = 9.21 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.43 \text{ Hz}$, $J_3 = 0.49 \text{ Hz}$	-CO-CH
6.60	d	1H	$^3J = 8.66 \text{ Hz}$	ar. H (Indanteil)
6.67	d	1H	$^3J = 8.65 \text{ Hz}$	ar. H (Indanteil)
6.92	dd	1H	$^3J = 9.02 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H,F}} = 4.06 \text{ Hz}$	1-H
7.14	ddd	1H	$^3J = 9.03 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,F}} = 7.58 \text{ Hz}$, $^4J = 3.25 \text{ Hz}$	2-H
7.32	dd	1H	$^3J_{\text{H,F}} = 8.73 \text{ Hz}$, $^4J = 3.23 \text{ Hz}$	3-H

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz / CDCl_3 / TMS)

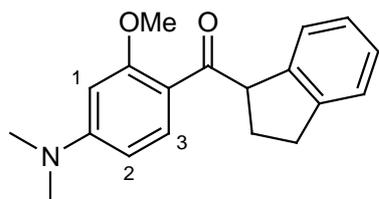
δ/ppm	Bezeichnung
29.59, 30.80	-CH ₂ -
55.40, 55.82, 56.06, 56.61	-OMe, CO-CH
109.21, 110.20, 132.95, 135.10, 150.29, 150.59	ar. C (Indanteil)
113.02 (d, $J=7.64\text{Hz}$)	
117.04 (d, $J=23.84\text{Hz}$)	
119.30 (d, $J=23.38\text{Hz}$)	
131.00 (d, $J=5.75\text{Hz}$)	
154.76 (d, $J=1.89\text{Hz}$)	
157.18 (d, $J=239\text{Hz}$)	ar. C mit Fluorkopplung
203.90 (d, $J=1.29\text{Hz}$)	C=O

MS (EI, 140°C)

110(6%), 146(4%), 147(6%), 153(31%, M⁺-Dimethoxyindanylrest), 162(6%), 176(9%), 177(100%, Dimethoxyindanylrest), 178(12%), 203(5%), 330(15%, M⁺), 331(3.3%)

5.13.10 (4-(Dimethylamino)-2-methoxyphenyl)(indan-1-yl)methanon [Br 41]

0.73 ml (5 mmol) N,N-Dimethyl-*m*-anisidin werden in 20 ml abs. Diethylether gelöst und bei Raumtemperatur 3.12 ml (5 mmol) *n*-Buli (1.6 M in Hexan) dazugetropft. In einem anderen Kolben werden 810 mg (5 mmol) Indancarbonsäure in 10 ml Ether gelöst, auf -78°C abgekühlt und 4.3 ml (6.88 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) dazugetropft. Die Indancarboxylatlösung wird nun innerhalb von 24 h auf RT erwärmt und die andere Lösung noch 24h bei 30°C gerührt. Anschließend wird die Indanyllithiumlösung zur Anisidinlösung getropft und weitere 4 h gerührt. Danach hydrolysiert man mit 20 ml Wasser und säuert mit verd. Salzsäure an. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige mehrfach mit Ether extrahiert. Das Produkt wird chromatographisch gereinigt (CHCl₃, 10% MeOH, R_f = 0.86) Ausbeute: 109.4 mg (0.37 mmol, 7%)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.30-2.51	m	2H		-CH ₂ -
2.85-3.14	m	2H		-CH ₂ -
3.08	s	6H		-NMe ₂
3.92	s	3H		-OMe
5.21	dd	1H	J = 8.25 Hz, J = 6.48 Hz	-CO-CH
6.14	d	1H	⁴ J = 2.33 Hz	1-H
6.32	dd	1H	³ J = 8.89 Hz, ⁴ J = 2.37 Hz	2-H
7.01-7.24	m	4H		ar. H
7.78	d	1H	³ J = 8.88 Hz	3-H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
29.6, 32.0	-CH ₂
40.1	N(Me) ₂
55.2, 56.2	-OMe, CO-CH
93.9, 104.5, 116.0, 124.5, 125.0, 126.0, 126.6, 133.4, 143.4, 144.8, 154.7, 161.2	ar. C
200.1	C=O

MS (EI, 30°C)

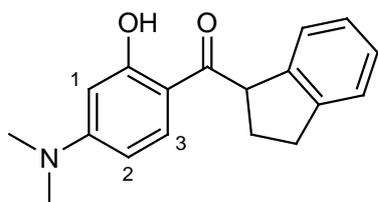
42(20%), 43(22%), 47(56%), 49(26%), 51(22%), 77(20%), 83(100%), 84(53%), 85(62%), 86(32%), 122(20%), 134(25%), 150(35%), 164(65%), 165(91%)

5.13.11 (4-(Dimethylamino)-2-hydroxyphenyl)(indan-1-yl)methanon [Br 42]

90.2 mg (0.31 mmol) Br 41 werden in 20 ml abs. Dichlormethan gemäß AAV3 mit 1 g AlCl₃ umgesetzt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Hexan:EtOAc 4:1, R_f = 0.34)

Ausbeute: 16.2 mg (0.058 mmol, 19%)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
3.07	s	6H		-NMe ₂
2.35-2.57	m	2H		-CH ₂ -
2.95-3.23	m	2H		-CH ₂ -
4.95	t	1H	J = 7.6 Hz	-CO-CH
6.13	d	1H	⁴ J = 2.56 Hz	1-H
6.29	dd	1H	³ J = 9.12 Hz, ⁴ J = 2.60 Hz	2-H
7.75	dd	1H	³ J = 9.10 Hz, ⁵ J = 0.51 Hz	3-H
7.09-7.30	m	4H		ar. H
13.06	s	1H		OH

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
29.90, 32.13	-CH ₂ -
39.96	-N(Me) ₂
51.11	-CO-CH
98.03, 104.06, 109.68, 124.74, 124.79, 126.31, 127.26, 132.21, 142.19, 144.71, 155.87, 165.70	ar. C
202.95	C=O

MS (EI, 40°C)

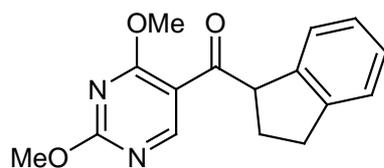
41(20%), 43(20%), 45(68%), 51(26%), 59(93%), 74(71%), 77(24%), 78(26%), 103(31%), 104(70%), 131(24%), 132(100%), 164(27%), 165(35%), 223(9%), 281(3.8%, M⁺)

5.13.12 (Indan-1-yl)(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)methanon [Br 44]

Gemäß AAV2 werden 648 mg (4 mmol) Indancarbonsäure in 10 ml abs. Diethylether mit 2.75 ml (4.4 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) sowie 438 mg (2 mmol) 5-Brom-2,4-dimethoxypyrimidin in 15 ml Diethylether mit 1.37 ml (2.2 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) umgesetzt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Hex:EtOAc 1:1, $R_f = 0.35$)

Ausbeute: 122 mg (0.43 mmol, 22%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.25-3.19	m	4H		-CH ₂ -
4.09	s	3H		-OMe
4.14	s	3H		-OMe
5.06	dd	1H	J = 8.33 Hz, J = 5.73 Hz	-CO-CH
7.02-7.46	m	4H		ar. H
8.77	s	1H		-N=CH-

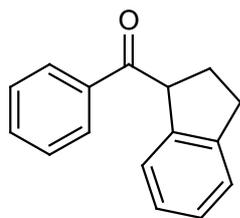
MS (EI, 90°C)

39(11%), 42(27%), 89(12%), 91(25%), 115(67%), 116(28%), 117(78%, Indanylrest), 118(11%), 162(35%), 167(100%, M⁺-Indanylrest), 168(13%), 211(16%), 225(14%), 226(16%), 284(9%, M⁺)

5.13.13 (Indan-1-yl)(phenyl)methanon [Br 72]

In einen 100 ml Zweihalskolben mit Stickstoffhahn und Serumkappe werden 1 g (6.17 mmol) Indancarbonsäure eingewogen, in 50 ml abs. Diethylether gelöst und in einem Eis/Kochsalzbad auf -20°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur tropft man 2.6 ml einer 20%igen Phenyllithiumlösung in Benzol hinzu. Nach 10 min werden weitere 8 ml hinzutropft. Die Lösung läßt man über Nacht auf RT erwärmen, hydrolysiert mit ges. Natriumchloridlösung, trennt die organische Phase ab, säuert die wäßrige mit verd. Salzsäure an und extrahiert diese mehrfach mit Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl₃, $R_f = 0.68$).

Ausbeute: 0.30 g (1.35 mmol, 22%)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.37-2.56	m	2H		-CH ₂ -
2.94-3.21	m	2H		-CH ₂ -
5.05	t	1H	J = 7.50 Hz	-CO-CH
7.02-7.66	m	7H		ar. H
8.02-8.10	m	2H		ar. H

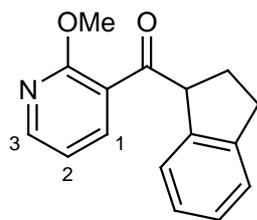
¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
29.62, 31.99	-CH ₂ -
52.50	-CO- <u>CH</u>
124.81, 125.02, 126.31, 127.32, 128.74, 128.92, 133.15, 137.04, 141.46, 144.65	ar. C
200.47	C=O

5.14 Pyridinderivate**5.14.1 Indan-1-yl-(2-methoxy-pyridin-3-yl)-methanon [Br 79]**

In einem sekurierten Kolben werden 30 ml abs. THF auf -40°C abgekühlt und 7.5 ml Methyllithium (1.6M in Hexan) darin gelöst. Bei dieser Temperatur gibt man 0.73 ml (6.67 mmol) 2-Methoxypyridin sowie 0.02 ml Diisopropylamin hinzu. Anschließend wird die Lösung auf 0°C erwärmt und noch 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird die Lösung auf -78°C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 360 mg Indancarbonsäure-Weinrebamid (1.76 mmol) in 10 ml abs. THF versetzt. Die erhaltene Lösung läßt man über Nacht auf RT erwärmen, hydrolysiert mit Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige mehrfach mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl₃:EtOAc 20:1, R_f = 0.53)
Ausbeute: 215 mg (0.85 mmol, 48%)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.28-2.52	m	2H		-CH ₂ -
2.89-3.16	m	2H		-CH ₂ -
4.01	s	3H		-OMe
5.18	dd	1H	J = 8.41 Hz, J = 5.67 Hz	
6.99	dd	1H	³ J = 7.43 Hz, ³ J = 4.91 Hz	2-H
7.03-7.27	m	4H		ar. H
7.93	dd	1H	³ J = 7.41 Hz, ⁴ J = 2.00 Hz	1-H
8.33	dd	1H	³ J = 4.89 Hz, ⁴ J = 1.99 Hz	3-H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
29.07, 31.83	-CH ₂ -
53.84, 56.39	-OMe, -CO- <u>CH</u>
117.21, 122.20, 124.77, 125.02, 126.24, 127.23, 140.12, 141.56, 144.70, 150.41, 161.53	ar. C
201.91	-CO

MS (EI)

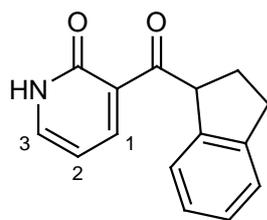
78 (11%), 90.9 (10%), 114.9 (38%), 116 (17%), 117 (60%), 135.9 (100%), 137 (8%), 160 (5%), 253 (14%, M⁺), 254.1 (3%)

5.14.2 3-(Indan-1-carbonyl)-1H-pyridin-2-on

320 mg (1.26 mmol) Br 79 werden in 50 ml 10% Salzsäure gelöst und 2h lang unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (EtOAc / 10% MeOH).

Ausbeute: 241 mg (1 mmol, 79%)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.33-2.56	m	2H		-CH ₂ -
2.89-3.21	m	2H		-CH ₂ -
5.60	t	1H	J = 6.87 Hz	CO-CH
6.47	dd	1H	³ J = 7.06 Hz, ³ J = 6.33 Hz	2-H
7.05-7.34	m	4H		ar. H
7.65	dd	1H	³ J = 6.14 Hz, ⁴ J = 2.07 Hz	1-H
8.19	dd	1H	³ J = 7.22 Hz ⁴ J = 2.11 Hz	3-H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
29.04, 31.94	-CH ₂ -
55.46	-CO- <u>CH</u>
107.63, 124.79, 125.09, 126.24, 127.17, 134.62, 140.36, 141.81, 144.80, 145.51, 163.70	ar. C
200.43	C=O

MS (GC/MS)

91 (12%), 94 (11%), 115 (48%), 116 (28%), 117 (92%), 118 (10%), 122 (100%), 239 (30%, M⁺)

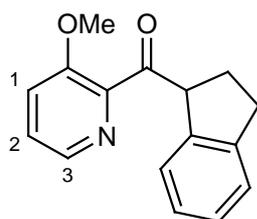
5.14.3 Indan-1-yl-(3-methoxy-pyridin-2-yl)-methanon [Br 80]

660 mg (5.5 mmol) TMEDA werden in einem sekurierten Kolben in 20 ml abs. THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. Nun werden 3.43 ml (5.5 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) zugetropft, so dass eine Temperatur von -60°C nicht überschritten wird. Anschließend rührt man noch 15 min bei -60°C. Danach werden 600 mg (5.5 mmol) 3-Methoxypyridin zugetropft und noch 30 min bei -40°C gerührt. Dann tropft man eine Lösung von 600 mg (2.93 mmol) Indancarbonsäure-Weinrebamid hinzu und lässt die Lösung über Nacht auf RT erwärmen.

Die Lösung wird mit Wasser versetzt und mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt.

Ausbeute: 241 mg (0.95 mmol, 32%)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.29-2.61	m	2H		-CH ₂ -
2.90-3.21	m	2H		-CH ₂ -
3.84	s	3H		-OMe
5.42	dd	1H	J = 8.50 Hz, J = 5.31 Hz	-CO-CH
6.95-7.25	m	4H		ar. H
7.34	dd	1H	³ J = 8.52 Hz, ⁴ J = 1.22 Hz	3-H
7.44	dd	1H	³ J = 8.53 Hz, ³ J = 4.51 Hz	2-H
8.34	dd	1H	³ J = 4.50 Hz, ⁴ J = 1.23 Hz	1-H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
28.44, 31.91	-CH ₂ -
53.98, 55.83	-OMe, -CO-CH
119.85, 124.66, 125.28, 126.01, 126.99, 127.12, 140.41, 141.55, 144.23, 144.83, 155.58	ar. C
201.08	-C=O

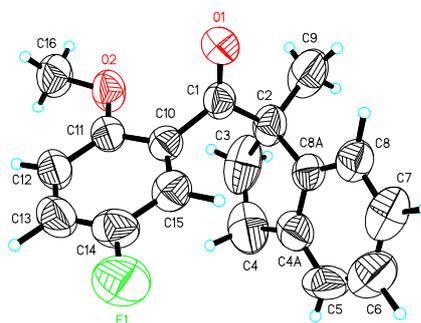
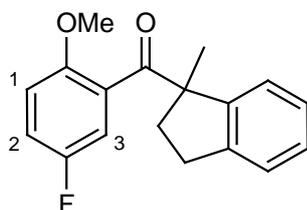
MS (EI)

51 (15%), 76 (14%), 77 (24%), 78 (40%), 103 (47%), 104 (86%), 108 (13%), 130.9 (36%), 132 (100%), 133 (11%), 136 (12%), 253 (11%, M⁺)

5.15 Derivate des Fluorketons Br 33**5.15.1 (5-Fluor-2-methoxy-phenyl)-(1-methyl-indan-1-yl)-methanon [Br 45]**

In einem sekurierten Zweihalskolben werden 0.65 ml (1.3 mmol) einer 2 M LDA-Lösung in THF mit 15 ml THF verdünnt und auf -78°C abgekühlt. In einem zweiten Kolben wird 0.318 g (1.18 mmol) Br 33 in 5 ml THF gelöst und langsam zu der LDA-Lösung getropft. Die Lösung wird noch 1 h bei -78°C und anschließend 1 h bei 0°C gerührt. Danach kühlt man diese auf -20°C ab und tropft 0.5 ml (8 mmol) Methyljodid hinzu. Die Lösung wird über Nacht auf RT erwärmt. Dann wird mit Wasser hydrolysiert, mit verd. Salzsäure angesäuert, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Das Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0,4$)
 Ausbeute: 124.9 mg (0.44 mmol, 37%)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
1.58	s	3H		-Me
1.94-2.07	m	1H		-CH ₂ -
2.64-2.77	m	2H		-CH ₂ -
2.83-2.92	m	1H		-CH ₂ -
3.61	s	3H		-OMe
6.29	dd	1H	$^3J_{\text{H,F}} = 8.07 \text{ Hz}$, $^4J = 3.10 \text{ Hz}$	3-H
6.72	dd	1H	$^3J = 9.01 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H,F}} = 4.03 \text{ Hz}$	1-H
6.94	ddd	1H	$^3J = 9.02 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,F}} = 8.04 \text{ Hz}$, $^4J = 3.11 \text{ Hz}$	2-H
7.06-7.21	m	4H		ar. H

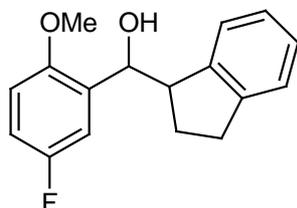
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Bezeichnung
30.98, 36.75	-CH ₂ -
55.93	OMe
61.50	spiro-C
124.08, 124.64, 126.48, 127.65, 144.53, 145.35	ar. C
111.72 (d, $J=7.94 \text{ Hz}$)	
114.02 (d, $J=25.05 \text{ Hz}$)	
116.11 (d, $J=23.01 \text{ Hz}$)	
131.48 (d, $J=6.28 \text{ Hz}$)	
151.71 (d, $J=2.19 \text{ Hz}$)	
156.09 (d, $J=240 \text{ Hz}$)	ar. C mit Fluorkopplung
207.58 (d, $J=1.36 \text{ Hz}$)	C=O

5.15.2 (5-Fluor-2-methoxyphenyl)(indan-1-yl)methanol [Br 47]

In einem sekurierten Zweihalskolben mit Serumkappe und Stickstoffhahn werden 340 mg (8.9 mmol) LAH eingewogen und in 30 ml abs. Diethylether suspendiert. Anschließend tropft man 100 mg Br 33 (0.37 mmol) in 5 ml Diethylether langsam hinzu und rührt die Suspension 2 d bei Raumtemperatur. Anschließend wird die Suspension in einem Eisbad abgekühlt und es werden vorsichtig 10 ml Wasser zugetropft. Danach wird der Niederschlag mit 10 ml 10%

Schwefelsäure aufgelöst. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hex:EtOAc 6:1, $R_f = 0.28$)
Ausbeute: 68,5 mg (0.25 mmol, 68%, Diastereomeregemisch Verhältnis 1:3)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz / CDCl_3 / TMS)

Die beiden Diastereomere unterscheiden sich deutlich durch:

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
-OMe:				
3.78	s			und
3.81	s	3H		(Überschussdia.)
-CHR-OH				
4.91	t		$J = 7.23 \text{ Hz}$	(Überschussdia.) und
5.26	t	1H	$J = 4.02 \text{ Hz}$	

Die übrigen Protonen sind nicht zu unterscheiden:

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
1.67-3.70	m	6H		aliph. H
6.72-7.42	m	7H		ar. H

MS (GC/MS)

RT = 7.47 (Unterschussdiastereomer):

91(11%), 115(38%), 117(49%, Indanylrest), 118(34%), 125(36%), 155(100%, M^+ -Indanylrest), 255(4%), 272(4%, M^+)

RT = 7.57 (Überschussdiastereomer)

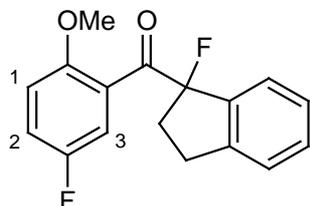
91(12%), 112(8%), 115(35%), 117(46%, Indanylrest), 118(32%), 125(36%), 139(13%), 155(100%, M^+ -Indanylrest), 156(8%), 255(7%), 272(2%, M^+)

5.15.3 (1-Fluor-indan-1-yl)(5-fluor-2-methoxyphenyl)methanon [Br52]

0.198 g (0.73 mmol) Br 33 werden in einen Zweihalskolben eingewogen, sekuriert, in 20 ml abs. THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. Nun werden durch eine Serumkappe 0.54 ml (1.08 mmol) einer 2 M LDA-Lösung in THF zugetropft und die Lösung über Nacht auf RT erwärmt. Anschließend wird eine Lösung von 250 mg (0.79 mmol)

N-Fluordibenzolsulfonimid in 20 ml abs. THF zugetropft und die Lösung noch 5 h bei RT gerührt. Danach wird langsam Wasser hinzugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige mehrfach mit Ether extrahiert. Nach dem Trocknen wird das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.57$).

Ausbeute: 22.2 mg (0.077 mmol, 11%)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.23-3.26	m	4H		-CH ₂
3.82	s	3H		-OMe
6.92	dd	1H	$^3J = 9.07 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H,F}} = 4.01 \text{ Hz}$	1-H
7.02	dd	1H	$^3J_{\text{H,F}} = 8.09 \text{ Hz}$, $^4J = 3.10 \text{ Hz}$	3-H
7.14	ddd	1H	$^3J = 9.01 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,F}} = 7.84 \text{ Hz}$, $^4J = 3.13 \text{ Hz}$	2-H
7.16-7.41	m	4H		ar. H

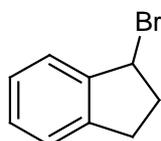
MS (EI, 50°C)

115(23%), 116(11%), 117(27%), 133(13%), 135(24%, Fluorindanylrest), 153(100%, M^+ -Fluorindanylrest), 288(2.1%, M^+)

5.16 Darstellung von Br 48

5.16.1 1-Bromindan

8 ml frisch destilliertes Inden wird in 100 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0°C abgekühlt. Durch ein Gaseinleitungsrohr wird 45 min lang Bromwasserstoffgas durch die Lösung geleitet. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt nach dem Trocknen im Ölpumpenvakuum ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

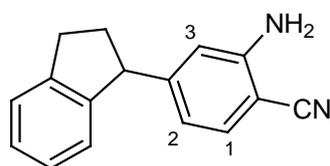
δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.47-2.64	m	2H		-CH ₂ -
2.82-3.24	m	2H		-CH ₂ -
5.59	dd	1H	$J_1 = 2.14\text{Hz}$, $J_2 = 6.26\text{Hz}$	-CHBr
7.09-7.50	m	4H		ar. H

5.16.2 2-Amino-4-(indan-1-yl)benzotrifluorid [Br 48]

Gemäß AAV1 wird das Grignard-Reagens aus 2.75 g (14 mmol) 1-Bromindan und 0.37 g (15.2 mmol) Magnesium in 30 ml Diethylether dargestellt.

Anschließend tropft man eine Lösung von 0.5 g (4.23 mmol) 2-Aminobenzotrifluorid in 20 ml abs. Ether schnell hinzu und kocht noch 3.5 h unter Rückfluss.

Nach dem Abkühlen wird 50 ml einer halbkonz. Salzsäure hinzugegeben. Anschließend wird noch 4 h unter Rückfluss gekocht und der Ether abdestilliert. Die Lösung wird nach dem Abkühlen mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach chromatographischer Reinigung (CHCl₃, R_f = 0.15) wurde eine Mischung aus Produkt und Aminobenzotrifluorid erhalten. Das Aminobenzotrifluorid konnte im Ölpumpenvakuum entfernt werden. Als Rückstand blieben 81.2 mg (0.35 mmol, 2.5%) Produkt, welches in einer Mischung aus Hexan, Essigester und Chloroform umkristallisiert werden konnte.

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
1.82-2.17	m	1H		-CH ₂ -
2.37-2.73	m	1H		-CH ₂ -
2.78-3.27	m	2H		-CH ₂ -
4.21	t	1H	$J = 8.25\text{ Hz}$	Ar ₂ -CH-
4.32	s(b)	2H		-NH ₂
6.69	d	1H	$^3J = 8.51\text{ Hz}$	1-H
7.15	dd	1H	$^3J = 8.49\text{ Hz}$, $^4J = 2.14\text{ Hz}$	2-H
7.20	d	1H	$^4J = 2.14\text{ Hz}$	3-H
6.91	dd	1H	$J = 7.43\text{ Hz}$, $J = 0.49\text{ Hz}$	ar. H
7.28	d	1H	$J = 7.43\text{ Hz}$	ar. H
7.08-7.24	m	2H		ar. H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
32.0, 36.9	-CH ₂ -
50.7	-CH-CH ₂ -
96.4	-CN
116.0, 118.1, 124.9, 125.1	
126.9, 127.2, 131.8, 134.5	
135.7, 144.6, 146.5, 148.5	ar. C

MS (EI, 100°C)

90.9(15%), 114.6(46%), 115.2(30%), 115.9(63%), 116.9(23%), 130.8(11%), 189.9(11%), 216.9(12%), 217.9(24%), 218.9(21%), 232.8(100%), 233.9(93%, M⁺), 235.0(15%)

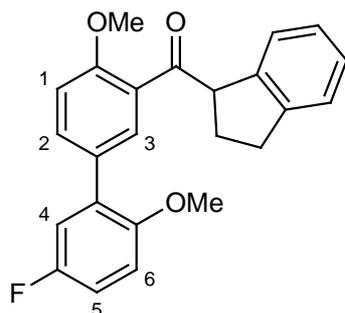
5.17 Darstellung der Biphenylderivate Br 35, Br 39 und Br 43**5.17.1 (5'-Fluor-4,2'-dimethoxy-biphenyl-3-yl)-indan-1-yl-methanon [Br 39]**

2.15 g (13.2 mmol) Indancarbonsäure wird gemäß AAV2 in 50 ml Ether mit 8.24 ml (13.2 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) sowie 5.41 g (26.65 mmol) 2-Brom-4-fluoranisol in 35 ml Ether mit 18.89 ml (30.2 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) umgesetzt.

Nach dem erwärmen auf RT wird die Lösung zusätzlich noch 1 h unter Rückfluss gekocht.

Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl₃, R_f = 0.29)

Ausbeute: 1.0 g (2.66 mmol, 20%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.32-2.54	m	2H		-CH ₂ -
2.87-3.17	m	2H		-CH ₂ -
3.75	s	3H		-OMe
3.93	s	3H		-OMe
5.10	dd	1H	$J_1 = 5.88$ Hz, $J_2 = 8.46$ Hz	
6.87	dd	1H	$^4J_{H,F} = 4.56$ Hz, $^3J = 8.97$ Hz	6-H
6.96	ddd	1H	$^3J = 8.94$ Hz, $^3J_{H,F} = 7.83$ Hz, $^4J = 3.12$ Hz	5-H
7.02	dd	1H	$^3J_{H,F} = 9.11$ Hz, $^4J = 3.14$ Hz	4-H
7.05	d	1H	$^3J = 8.63$ Hz	1-H
7.65	dd	1H	$^4J = 2.37$ Hz, $^3J = 8.56$ Hz	2-H
7.71	d	1H	$^4J = 2.35$ Hz	3-H
7.06-7.28	m	4H		ar. H, Indanteil

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
29.25, 31.85	-CH ₂ -
55.73, 56.17, 57.02	-OMe, -CO-CH
111.28, 124.63, 125.12, 126.14, 127.05, 128.62, 131.35, 133.92, 142.08, 144.70, 157.36	ar. C, keine Flurkopplung
112.70 (d, $J=8.40$ Hz)	
114.66 (d, $J=22.63$ Hz)	
117.47 (d, $J=23.54$ Hz)	
130.43 (d, $J=1.59$ Hz)	
130.98 (d, $J=7.57$ Hz)	
153.01 (d, $J=2.11$ Hz)	
157.54 (d, $J=238$ Hz)	ar. C, mit Fluorkopplung
203.74	C=O

MS (MAT 311A) [376]

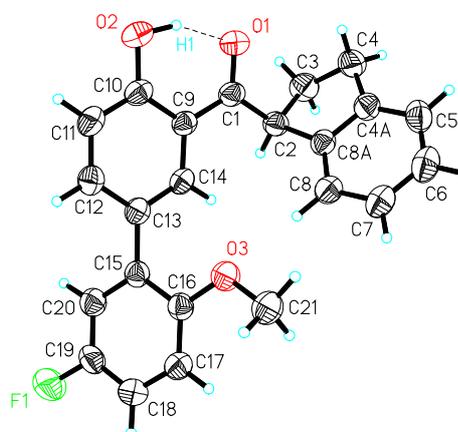
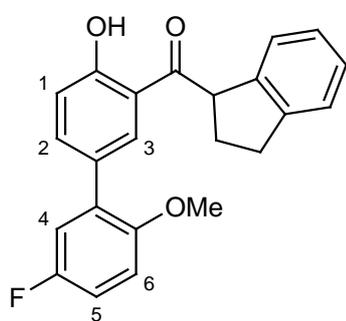
39.3 (31%), 41.3 (99%), 42.3 (43%), 43.3 (70%), 55.2 (32%), 56.2 (100%), 57.2 (84%), 69.3 (31%), 71.3 (11%), 83.2 (14%), 83.3 (11%), 84.3 (29%), 86.3 (16%), 91.3 (10%), 115.3 (13%), 117.2 (30%), 118.3 (50%), 135.2 (18%), 143.3 (42%), 163.2 (48%), 203.2 (11%)

5.17.2 (5'-Fluor-4-hydroxy-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-indan-1-yl-methanon [Br35]

In einem 250 ml Einhalskolben werden 2.11 g (5.61 mmol) Br 39 in 100 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nun gibt man 5 g (37.5 mmol) AlCl₃ hinzu und rührt noch 1 h bei 0°C und anschließend 1 h bei RT. Die Lösung wird vorsichtig mit Eiswasser hydrolysiert und mit verd. HCl angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige mehrfach mit CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl₃, R_f = 0.77).

Ausbeute: 1.19 g (59%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.36-2.63	m	2H		-CH ₂ -
2.93-3.25	m	2H		-CH ₂ -
3.80	s	3H		-CH ₃
5.10	t	1H	J = 7.51 Hz	-CO-CH
6.91	dd	1H	³ J = 8.96 Hz, ⁴ J _{H,F} = 4.52 Hz	6-H
7.00	ddd	1H	³ J = 8.87 Hz, ³ J _{H,F} = 7.87 Hz, ⁴ J = 3.14 Hz	5-H
7.05	dd	1H	³ J _{H,F} = 9.00 Hz, ⁴ J = 3.09 Hz	4-H
7.12-7.33	m	4H		ar. H
7.07	d	1H	³ J = 8.65 Hz	1-H
7.67	dd	1H	³ J = 8.63 Hz, ⁴ J = 2.15 Hz	2-H
8.18	d	1H	⁴ J = 2.11 Hz	3-H
12.43	s	1H		-OH

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
29.82, 32.01	-CH ₂ -
51.99, 56.15	-OMe, CO-CH
118.49, 118.73, 124.93, 125.06, 126.44, 127.64, 131.70, 137.56, 140.89, 144.71, 162.64	ar. C, keine Fluorkopplung
112.76 (d, J=8.40 Hz)	
114.85 (d, J=22.55 Hz)	
117.38 (d, J=23.39 Hz)	
128.63 (d, J=1.59 Hz)	
130.88 (d, J=7.49 Hz)	
152.98 (d, J=2.12 Hz)	
157.59 (d, J=239 Hz)	ar. C, mit Fluorkopplung
206.66	C=O

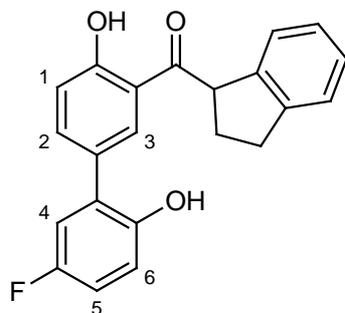
MS (FAB)

77 (27%), 88.9 (27%), 106.9 (20%), 117 (18%), 120 (12%), 136 (67%), 137 (52%), 138 (24%), 139 (15%), 152 (12%), 153 (20%), 154 (100%), 155 (23%), 176 (19%), 245 (37%), 289 (12%), 307 (18%), 362.1 (11%, M⁺), 363.1 (16%)

5.17.3 (5'-Fluor-4,2'-dihydroxy-biphenyl-3-yl)-indan-1-yl-methanon [Br43]

0.52 g (1.38 mmol) Br 39 werden in 30 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf -78°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur tropft man langsam 0.5 ml BBr₃ hinzu und läßt die Lösung über Nacht auf RT erwärmen. Anschließend gibt man vorsichtig Wasser hinzu und säuert mit verd. Salzsäure an. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Abfiltrieren das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hex:EtOAc 2:1, R_f = 0.63).

Ausbeute: 342 mg (0.98 mmol, 71%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.37-2.65	m	2H		-CH ₂ -
2.91-3.29	m	2H		-CH ₂ -
5.08	t	1H		-CO-CH
5.20	s	1H		-OH
6.87	dd	1H	³ J = 8.83 Hz, ⁴ J _{H,F} = 4.73 Hz	6-H
6.94	ddd	1H	³ J = 8.81 Hz, ³ J _{H,F} = 7.84 Hz, ⁴ J = 3.06 Hz	5-H
6.99	dd	1H	³ J _{H,F} = 8.92 Hz, ⁴ J = 3.04 Hz	4-H
7.12	d	1H	³ J = 8.63 Hz	1-H
7.20-7.32	m	4H		ar. H
7.65	dd	1H	³ J = 8.62 Hz, ⁴ J = 2.22 Hz	2-H
8.12	d	1H	⁴ J = 2.21 Hz	3-H
12.47	s	1H		-OH

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
30.21, 32.00	-CH ₂ -
52.11	-CO-CH
119.19, 119.40, 124.96, 125.02, 126.51, 127.73, 131.35, 137.18	
140.68, 144.69, 162.94	ar. C, keine Fluorkopplung
115.30 (d, J=22.93 Hz)	
116.49 (d, J=23.31 Hz)	
117.03 (d, J=8.17 Hz)	
127.32 (d, J=1.59 Hz)	
128.08 (d, J=7.64 Hz)	
148.61 (d, J=2.27 Hz)	
157.17 (d, J=238 Hz)	ar. C, mit Fluorkopplung
206.83	C=O

MS (EI, 110°C)

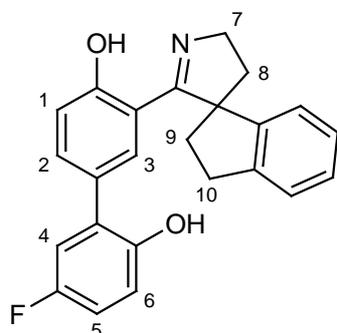
57(5%), 91(6%), 115(19%), 116(7%), 117(21%, Indanylrest), 127(6%), 129(6%), 146(8%), 147(6%), 149(6%), 157(6%), 175(6%), 193(13%), 231(100%, M⁺-Indanylrest), 232(14%), 348(11%, M⁺), 349(3%)

5.18 Br 50

700 mg (1.87 mmol) Br 43 werden in einem sekurierten Kolben in 5 ml abs. Diethylether gelöst. In einen anderen Kolben werden 360 mg (12 mmol) 80% Natriumhydrid eingewogen, der Kolben sekuriert und das Natriumhydrid in 15 ml abs. Diethylether und 5 ml abs. DMF suspendiert. Die Br 43-Lösung wird nun zum Natriumhydrid getropft. Nach 10 min werden im Stickstoffgegenstrom 412 mg (2 mmol) Bromethylamin-hydrobromid langsam zugegeben und die Mischung über Nacht gerührt. Anschließend gibt man vorsichtig 20 ml Wasser dazu, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige mehrfach mit Ether. Die wäßrige Phase wird mit verd. Salzsäure angesäuert und erneut mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hex:EtOAc 2:1, $R_f = 0.34$)

Ausbeute: 40 mg (0.10 mmol, 5%)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.06-2.59	m	4H		9,10-H
3.00-3.22	m	2H		8-H
3.99	ddd	1H	$J_1 = 15.87 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.11 \text{ Hz}$, $J_3 = 9.83 \text{ Hz}$	7-H
4.27	ddd	1H	$J_1 = 15.85 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.70 \text{ Hz}$, $J_3 = 8.87 \text{ Hz}$	7-H
6.34	dd	1H	$^3J_{\text{H,F}} = 9.22 \text{ Hz}$, $^4J = 2.97 \text{ Hz}$	4-H
6.74	dd	1H	$^3J = 8.87 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H,F}} = 4.85 \text{ Hz}$	6-H
6.79	ddd	1H	$^3J = 8.82 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,F}} = 7.83 \text{ Hz}$, $^4J = 3.02 \text{ Hz}$	5-H
6.88	d	1H	$^4J = 2.26 \text{ Hz}$	3-H
7.08	d	1H	$^3J = 8.51 \text{ Hz}$	1-H
7.18-7.31	m	4H		ar. H
7.34	dd	1H	$^3J = 8.54 \text{ Hz}$, $^4J = 2.27 \text{ Hz}$	2-H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
30.87, 35.38, 40.43	-CH ₂ -
56.18	N-CH ₂ -
65.23	spiro-C
114.96, 118.83, 123.48, 125.19, 127.52, 127.87, 129.99, 132.31, 142.61, 147.58, 162.81	ar. C, keine Fluorkopplung
114.94 (d, J=22.86 Hz), 116.38 (d, J=23.39 Hz), 116.93 (d, J=8.17 Hz), 125.31 (d, J=1.59 Hz), 128.68 (d, J=7.72 Hz), 148.70 (d, J=2.12 Hz), 157.31 (d, J=238 Hz)	ar. C mit Fluorkopplung
179.65	C=N-

MS (EI)

115 (17%), 128 (28%), 129 (78%), 143 (20%), 144 (100%), 145 (15%), 149(12%), 217 (14%), 229 (8%), 329 (7%), 356 (10%), 372 (15%), 373 (80%, M⁺), 374 (21%)

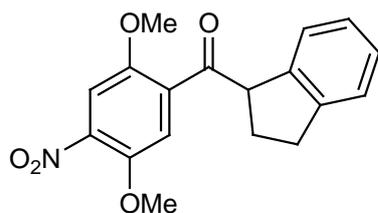
5.19 Nitrierung und Reduktion der Aryl-Indanyl-Ketone**5.19.1 (Indan-1-yl)(2,5-dimethoxy-4-nitrophenyl)methanon [Br 55]**

2.3 g (8.15 mmol) Br 13 werden in 28 ml Eisessig gelöst und auf 10°C abgekühlt ohne dass die Lösung gefriert. Nun gibt man eine Mischung von 0.57 ml rauchender Salpetersäure in 5.7 ml Eisessig hinzu und rührt noch 1 h bei dieser Temperatur. Nach der Zugabe von Wasser wird die Lösung mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet und das Rohprodukt nach Abtrennen des Lösungsmittels säulenchromatographisch gereinigt (CHCl₃). Es entstanden zwei Isomere:

Fraktionen A: R_f = 0.29, 598 mg (1.83 mmol, 22%)

Fraktionen B: R_f = 0.23, 564 mg (1.72 mmol, 21%) Br 55

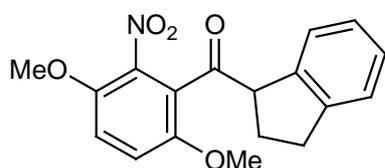
Fraktionen A:



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.31-2.53	m	2H		-CH ₂ -
2.91-3.12	m	2H		-CH ₂ -
3.88	s	3H		-OMe
3.94	s	3H		-OMe
4.95	dd	1H	$J_1 = 5.08$ Hz $J_2 = 8.55$ Hz	-CO-CH
7.16	s	1H		ar. H
7.00-7.30	m	4H		ar. H, Indanteil
7.51	s	1H		ar. H

Fraktionen B (Br 55):

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.31-2.58	m	2H		-CH ₂ -
2.81-3.12	m	2H		-CH ₂ -
3.73	s	3H		-OMe
3.87	s	3H		-OMe
4.64	dd	1H	$J = 8.86$ Hz, $J = 5.23$ Hz	-CO-CH
7.02	d	1H	$^3J = 9.22$ Hz	
7.07	d	1H	$^3J = 9.26$ Hz	
7.05-7.25	m	4H		ar. H (Indanteil)

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
29.15, 31.60	-CH ₂ -
56.53, 57.19, 57.92	-OMe, CO-CH
114.94, 115.40, 124.48, 125.34, 125.77, 126.11, 127.35, 138.91, 140.49, 144.91, 145.72, 149.98	ar. C
201.94	C=O

MS (MAT 8200)

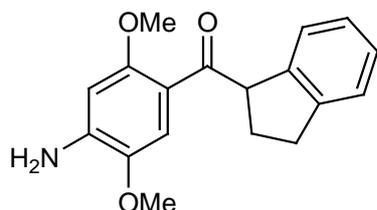
91.0 (11%), 115.0 (26%), 116.0 (12%), 117.0 (100%), 165.0 (10%), 211.0 (34%), 327.1 (0.6%, M⁺)

5.19.2 (4-Amino-2,5-dimethoxyphenyl)(indan-1-yl)methanon [Br 53]

133 mg (0.41 mmol) der Fraktionen A aus Vorschrift 5.19.1 werden in 50 ml tech. THF gelöst, mit einer Spatelspitze 10% Pd/C versetzt und 48 h bei Normaldruck hydriert.

Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Hex:EtOAc 1:1, $R_f = 0.52$).

Ausbeute: 85.6 mg (0.29 mmol, 70%)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.24-2.53	m	2H		-CH ₂ -
2.83-3.18	m	2H		-CH ₂ -
3.81	s	3H		-OMe
3.84	s	3H		-OMe
4.33	s(b)	2H		-NH ₂
5.26	dd	1H	$J_1 = 8.39 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.11 \text{ Hz}$	
6.31	s	1H		ar. H
7.02-7.25	m	4H		ar. H (Indanteil)
7.32	s	1H		ar. H

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Bezeichnung
29.98, 32.39	-CH ₂ -
56.24, 56.25, 56.86	OMe, CO-CH
97.96, 112.98, 116.48, 124.92, 125.37, 126.44, 127.08, 141.33, 142.95, 143.67, 145.18, 156.25	ar. C
116.76	Hydrochinon, Verunreinigung
200.71	C=O

MS (GC/MS)

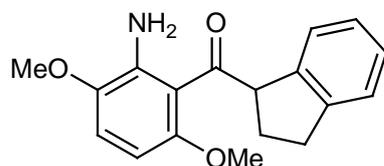
165(12%), 180(100%), 181(11%), 297(2%, M^+)

5.19.3 (2-Amino-3,6-dimethoxyphenyl)(indan-1-yl)methanon [Br 54]

106 mg (0.32 mmol) Fraktionen B aus Vorschrift 5.19.1 werden in 50 ml tech. THF gelöst, mit einer Spatelspitze 10% Pd/C versetzt und 48 h bei Normaldruck hydriert.

Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Hex:EtOAc 1:1, $R_f = 0.76$).

Ausbeute: 18.2 mg (0.061 mmol, 19%)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.28-2.44	m	2H		-CH ₂ -
2.85-3.14	m	2H		-CH ₂ -
3.827	s	3H		-OMe
3.828	s	3H		-OMe
5.16	dd	1H	$J_1 = 7.84 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.91 \text{ Hz}$	-CO-CH
5.73	s(b)	2H		-NH ₂
6.14	d	1H	$^3J = 8.69 \text{ Hz}$	ar. H
6.76	d	1H	$^3J = 8.71 \text{ Hz}$	ar. H
7.02-7-28	m	4H		ar. H (Indanteil)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Bezeichnung
30.09, 31.98	-CH ₂ -
55.23, 56.14, 57.86	-OMe, CO-CH
96.39, 112.58, , 112.63, 124.50, 125.04, 126.18, 126.83, 140.58, 141.76, 143.36, 144.84, 154.13	ar. C
206.32	C=O

MS (GC/MS)

115.1 (4%), 122.1 (5%), 150.1 (10%), 165.1 (15%), 166.1 (4%), 180.1 (100%), 181.1 (20%), 297.2 (10%, M^+), 298.2 (4%)

5.19.4 Br 57 und Br 58

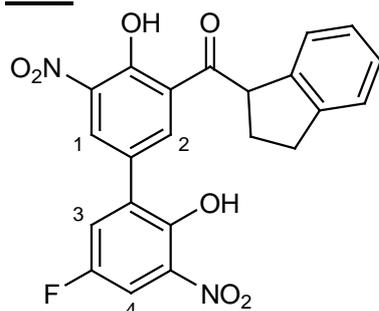
Br 57: (5'-Fluor-4,2'-dihydroxy-3'-nitro-biphenyl-3-yl)-indan-1-yl-methanon

Br 58: (5'-Fluor-4,2'-dihydroxy-5,3'-dinitro-biphenyl-3-yl)-indan-1-yl-methanon

0.648 g (1.86 mmol) Br 43 werden in 8.1 ml Eisessig gelöst und auf 10°C abgekühlt ohne dass die Lösung einfriert. Die Lösung wird in ein Eis/Wasserbad gestellt und man gibt sofort eine Mischung von 0.16 ml rauchender HNO_3 in 1.6 ml Eisessig dazu und rührt noch 1 h. Anschließend gibt man zu dieser Lösung ca. 10 ml H_2O und extrahiert die Lösung mehrfach mit Ether. Nach dem Trocknen wird das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt (Hex:EtOAc 3:1).

$R_f = 0.44$: 0.124 g (0.28 mmol, 15 %) Br 58

$R_f = 0.6$: 0.212 g (0.54 mmol, 29 %) Br 57

Br58**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.45-2.63	m	2H		-CH ₂ -
2.96-3.26	m	2H		-CH ₂ -
5.12	t	1H	J = 7.39 Hz	-CO-CH
7.10-7.34	m	4H		ar. H (Indanteil)
7.45	dd	1H	³ J _{H,F} = 7.92 Hz, ⁴ J = 3.15 Hz	3-H / 4-H
7.89	dd	1H	³ J _{H,F} = 7.79 Hz, ⁴ J = 3.14 Hz	3-H / 4-H
8.41	d	1H	⁴ J = 2.28 Hz	1-H / 2-H
8.44	d	1H	⁴ J = 2.31 Hz	1-H / 2-H
11.01	s	1H		-OH
13.27	s	1H		-OH

Die Verschiebungen der beiden Protonen im oberen Ring (1-H und 2-H) liegen sehr dicht beieinander, so dass auch zwei Dubletts mit einer Kopplung von 10.31 Hz bei 8.423 ppm und 8.428 ppm denkbar wären. Dies würde darauf schließen, dass es sich um eine ortho-Kopplung handelt und die Nitrogruppe sich ortho-ständig zur Ketogruppe befindet.

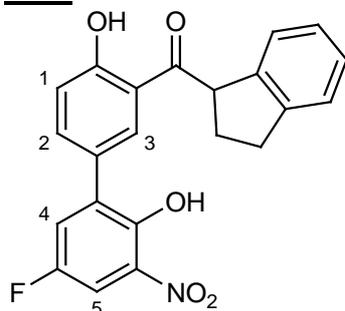
Die aus dem 200 MHz-NMR für diese Protonen ermittelten denkbaren Kopplungskonstanten sind 5.24 Hz oder 2.29 Hz. Da die Kopplung unabhängig von der Spektrometerfrequenz ist, muß die Kopplung zwischen den Protonen 2.29 Hz sein. In dieser Größenordnung liegen meta-Kopplungen und somit ist dies der Beweis für die Richtigkeit der oben angegebenen Struktur.

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
29.97, 31.91	-CH ₂ -
53.84	-CO-CH
123.11, 124.96, 125.17, 126.67, 128.05, 131.81, 137.21, 137.92, 139.92, 144.65, 156.45	ar. C
111.08 (d, J=27.09 Hz)	
125.22 (d, J=1.59 Hz)	
125.54 (d, J=24.37 Hz)	
130.57 (d, J=7.34 Hz)	
133.77 (d, J=9.31 Hz)	
149.08 (d, J=2.19 Hz)	
154.53 (d, J=245 Hz)	ar. C mit Fluorkopplung
205.66	C=O

MS (MAT 311A)

91.3 (11%), 115.4 (25%), 116.4 (13%), 117.4 (100%), 118.4 (20%), 304.3 (14%), 321.3 (18%), 419.9 (12%), 437.9 (3%, M⁺), 438.9 (1%)

Br57**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.45-2.59	m	2H		-CH ₂ -
2.98-3.24	m	2H		-CH ₂ -
5.09	t	1H	J = 7.59 Hz	-CO-CH
7.15-7.34	m	4H		ar. H
7.13	d	1H	³ J = 8.75 Hz	1-H
7.43	ddd	1H	³ J _{H,F} = 8.18 Hz, ⁴ J = 3.10 Hz, ⁵ J = 0.40 Hz	4-H / 5-H
7.70	ddd	1H	³ J = 8.67 Hz, ⁴ J = 2.19 Hz, ⁵ J = 0.20 Hz	2-H
7.85	dd	1H	³ J _{H,F} = 7.93 Hz, ⁴ J = 3.18 Hz	4-H / 5-H
8.23	d	1H	⁴ J = 2.25 Hz	3-H
11.02	s	1H		-OH
12.53	s	1H		-OH

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
30.02, 31.98	-CH ₂ -
52.22	-CO-CH
118.85, 119.09, 124.97, 124.98, 126.52, 127.74, 131.77, 137.06, 140.67, 144.65, 163.50	ar. C
110.16 (d, J=27.17 Hz)	
125.88 (d, J=1.59 Hz)	
125.99 (d, J=23.99 Hz)	
133.63 (d, J=7.34 Hz)	
133.99 (d, J=9.61 Hz)	
149.76 (d, J=1.97 Hz)	
154.91 (d, J=243 Hz)	ar. C mit Fluorkopplung
206.65	C=O

MS (MAT 311A)

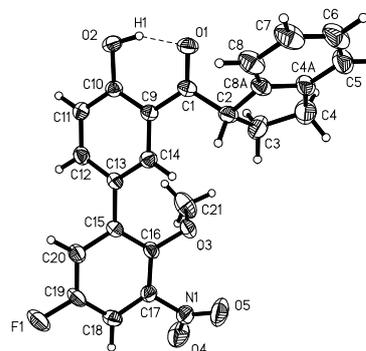
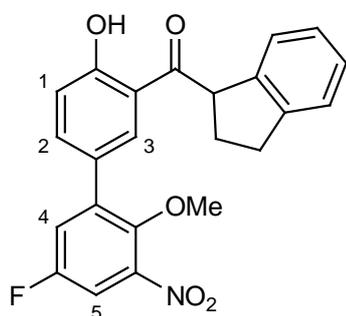
47.3 (23%), 49.3 (20%), 51.3 (16%), 57.3 (38%), 63.2 (17%), 81 (17%), 82 (43%), 83.1 (37%), 84.1 (85%), 86.1 (57%), 91.3 (23%), 99.4 (21%), 106.4 (10%), 11.4 (14%), 117.4 (17%), 121.3 (37%), 140.2 (11%), 157.3 (100%), 238.3 (5%), 276.3 (9%), 393 (1.3%, M⁺)

5.19.5 Herstellung einer Diazomethanlösung

Die Apparatur besteht aus einem Zweihalskolben mit Tropftrichter und einer aus einem Stück angefertigten Brücke mit Kühler, der sich zu einem Rohr verjüngt. Das Rohr ragt in einen mit 50 ml Diethylether befüllten Erlenmeyerkolben, der mit einer Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt wird. An der Brücke befindet sich noch ein Entlüftungshahn, um das Rücksteigen des Destillats zu verhindern. Der Zweihalskolben wird mit 1.2 g KOH in 10 ml Wasser, 10 ml Diethylether sowie 35 ml Ethylenglycolmonomethylether befüllt. Den Tropftrichter befüllt man mit 4.3 g N-Methyl-N-Nitroso-4-toluol-sulfonamid in 125 ml Ether. Die Kaliumhydroxydlösung wird nun in einem Wasserbad auf 70-75°C erwärmt und bei dieser Temperatur die N-Methyl-N-Nitroso-4-toluol-sulfonamidlösung langsam innerhalb von 25 min zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird noch soviel Ether zugegeben, bis das Destillat farblos übergeht. Die Diazomethanlösung wird direkt für die weiteren Synthesen eingesetzt.

5.19.6 (5'-Fluor-4-hydroxy-2'-methoxy-3'-nitro-biphenyl-3-yl)-indan-1-yl-methanon [Br 85]

357 mg (0.908 mmol) Br 57 wird in einem 250 ml Einhalskolben in 10 ml Diethylether gelöst. Anschließend wird eine Mischung von 20 ml Methanol und 1 ml Wasser hinzugegeben. Die Lösung wird durchmischt und man gibt 50 ml der vorher dargestellten Diazomethanlösung hinzu. Nach kurzem Umschwenken läßt man die Lösung 2 h bei RT stehen und gibt anschließend 10 ml verd. Essigsäure hinzu. Die Lösung wird mehrfach mit Chloroform extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl₃, R_f = 0.6)
Ausbeute: 202 mg (0.496 mmol, 55%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

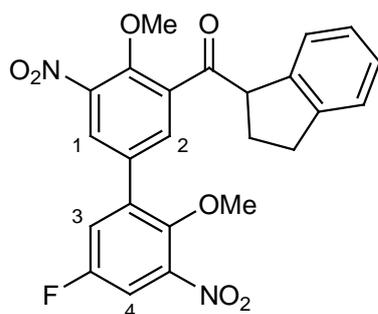
δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.45-2.59	m	2H		-CH ₂ -
2.99-3.24	m	2H		-CH ₂ -
3.59	s	3H		-OMe
5.09	t	1H	J = 7.66 Hz	-CO-CH
7.09-7.34	m	4H		ar. H
7.15	d	1H	³ J = 8.69 Hz	1-H
7.30	dd	1H	³ J _{H,F} = 8.33 Hz	
			⁴ J = 3.13 Hz	4-H / 5-H
7.49	dd	1H	³ J _{H,F} = 7.27 Hz	
			⁴ J = 3.15 Hz	4-H / 5-H
7.72	dd	1H	³ J = 8.67 Hz	
			⁴ J = 2.21 Hz	2-H
8.21	d	1H	⁴ J = 2.23 Hz	3-H
12.55	s	1H		-OH

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
30.18, 32.00	-CH ₂ -
52.19	-CO-CH
62.19	-OMe
119.16, 119.52, 124.87, 125.06, 126.49, 127.82, 131.19, 136.65, 140.54, 144.70, 163.60	ar. C
110.99 (d, J=27.26 Hz)	
121.51 (d, J=22.91 Hz), 125.94 (d, J=1.60 Hz), 138.04 (d, J=7.79 Hz), 145.18 (d, J=8.53 Hz), 146.99 (d, J=3.44 Hz), 157.46 (d, J=248 Hz)	ar. C mit Fluorkopplung
206.74	C=O

5.19.7 (5'-Fluor-4,2'-dimethoxy-5,3'-dinitro-biphenyl-3-yl)-indan-1-yl-methanon [Br 86]

217 mg (0.495 mmol) Br 58 wird in einem 250 ml Einhalskolben in 10 ml Diethylether gelöst. Anschließend wird eine Mischung von 20 ml Methanol und 1 ml Wasser hinzugegeben. Die Lösung wird durchmischt und man gibt 50 ml der vorher dargestellten Diazomethanolösung hinzu. Nach kurzem Umschwenken läßt man die Lösung 2 h bei RT stehen und gibt anschließend 10 ml verd. Essigsäure hinzu. Die Lösung wird mehrfach mit Chloroform extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl₃, R_f = 0.54)
Ausbeute: 139 mg (0.30 mmol, 61 %)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.30-2.66	m	2H		-CH ₂
2.90-3.18	m	2H	2H	-CH ₂
3.56	s	3H		-OMe
3.96	s	3H		-OMe
4.88	dd	1H	$J_1 = 8.45$ Hz, $J_2 = 4.28$ Hz	-CO-CH
6.92-7.30	m	4H		ar. H
7.18	dd	1H	$^3J_{H,F} = 7.89$ Hz, $^4J = 3.14$ Hz	3-H / 4-H
7.49	dd	1H	$^3J_{H,F} = 7.21$ Hz, $^4J = 3.09$ Hz	3-H / 4-H
7.61	d	1H	$^4J = 2.33$ Hz	1-H / 2-H
8.09	dd	1H	$^4J = 2.33$ Hz, $J = 0.30$ Hz	1-H / 2-H

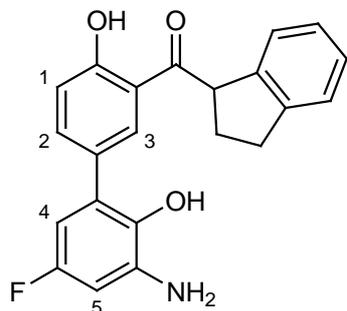
¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
28.49, 31.77	-CH ₂ -
57.24, 64.35	-OMe, -CO-CH
62.65 (d, $J=1.15$ Hz)	-OMe
124.99, 125.22, 126.43, 127.62, 127.96, 133.73, 137.03, 139.92, 144.12, 144.64, 151.45	ar. C
112.52 (d, $J=27.21$ Hz), 121.62 (d, $J=23.48$ Hz), 131.29 (d, $J=1.66$ Hz), 135.49 (d, $J=7.79$ Hz), 145.03 (d, $J=9.22$ Hz), 147.12 (d, $J=3.67$ Hz), 157.40 (d, $J=250$ Hz)	ar. C mit Fluorkopplung
201.81	C=O

MS (EI, 140°C)

103 (34%), 104 (63%), 115 (15%), 117 (84%), 131 (40%), 132 (100%), 133 (18%), 157 (15%), 215 (15%), 289 (12%), 322 (60%), 334 (11%), 349 (35%), 352 (19%), 364 (11%), 466 (8%, M⁺)

5.19.8 (3'-Amino-5'-fluor-4,2'-dihydroxy-biphenyl-3-yl)-indan-1-yl-methanon [Br 68]



0.315 g (0.80 mmol) Br 57 werden in 50 ml tech. Ethanol gelöst, mit einer Spatelspitze 10% Pd/C versetzt und 20 min bei Normaldruck hydriert. Direkt anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Vom Rohprodukt wird ein NMR-Spektrum aufgenommen und der Vorgang wiederholt solange noch Edukt in der Probe enthalten ist. Wegen der leichten Zersetzbarkeit des Produkts muß darauf geachtet werden dass nicht zu lange hydriert wird.

Eine Aufreinigung des Produkts mittels Säulenchromatographie konnte wegen Zersetzung nicht durchgeführt werden.

¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.35-2.58	m	2H		-CH ₂ -
2.92-3.25	m	2H		-CH ₂ -
4.06	s(b)	3H		-NH ₂
5.05	t	1H	J = 7.56 Hz	-CO-CH
6.37	dd	1H	³ J _{H,F} = 8.94 Hz, ⁴ J = 2.74 Hz	4-H / 5-H
6.46	dd	1H	³ J _{H,F} = 9.46 Hz, ⁴ J = 2.69 Hz	4-H / 5-H
7.01-7.33	m	5H		ar. H, 1-H
7.58	dd	1H	³ J = 8.49 Hz, ⁴ J = 1.51 Hz	2-H
8.05	d	1H	⁴ J = 1.36 Hz	3-H
12.44	s	1H		-OH

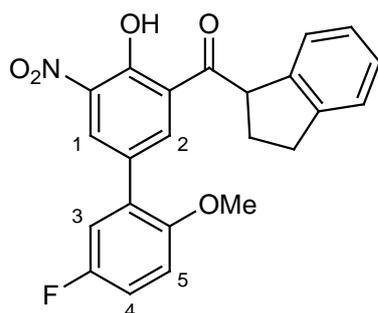
MS (MAT 311 A)

91.1 (9%), 115.1 (17%), 117.1 (30%), 246.1 (100%), 247.1 (18%), 363.1 (28%, M⁺), 364.0 (8%)

5.19.9 (5'-Fluor-4-hydroxy-2'-methoxy-5-nitro-biphenyl-3-yl)-indan-1-yl-methanon [Br 61]

1.19 g (3.3 mmol) Br 35 werden in 15 ml Eisessig gelöst und auf ca. 10°C abgekühlt ohne dass das Lösungsmittel gefriert. Nun wird eine Lösung von 0.3 ml (5.1 mmol) rauchender HNO₃ in 2.9 ml Eisessig zugetropft. Bei dieser Temperatur wird dann noch 1 h gerührt. Anschließend wird die Lösung mit Wasser verdünnt und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Abfiltrieren das Lösungsmittel entfernt.

Ausbeute: 1.04 g (2.6 mmol, 79%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.41-2.64	m	2H		-CH ₂ -
2.95-3.27	m	2H		-CH ₂ -
3.83	s	3H		-OMe
5.11	dd	1H	J ₁ = 8.22 Hz, J ₂ = 6.38 Hz	-CO-CH
6.95	dd	1H	³ J = 8.92 Hz, ⁴ J _{H,F} = 4.41 Hz	5-H
7.05	dd	1H	³ J _{H,F} = 8.72 Hz, ⁴ J = 3.03 Hz	3-H
7.07	ddd	1H	³ J = 8.86 Hz, ³ J _{H,F} = 7.81 Hz, ⁴ J = 3.13 Hz	4-H
7.12-7.34	m	4H		ar. H
8.38	s	2H		1-H, 2-H
13.25	s	1H		-OH

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
29.76, 31.92	-CH ₂ -
53.46, 56.18	-OMe, CO- <u>C</u> H
122.56, 124.96, 125.16, 126.60, 127.99, 132.18, 137.35, 137.83, 140.07, 144.69, 155.75	ar. C
112.47 (d, J=8.33 Hz)	
115.77 (d, J=22.55 Hz)	
116.85 (d, J=23.91 Hz)	
127.78 (d, J=7.49 Hz)	
128.03 (d, J=1.67 Hz)	
152.48 (d, J=2.35 Hz)	
157,13 (d, J=240 Hz)	ar. C, mit Fluorkopplung
205.82	C=O

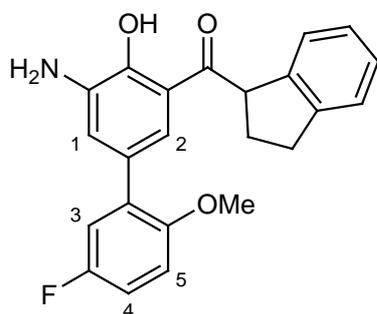
MS (EI, 180°C)

115 (31%), 117 (100%), 187 (9%), 245 (19%), 260 (10%), 273 (28%), 274 (11%), 290 (94%), 291 (19%), 389 (5%), 407 (3%, M⁺)

5.19.10 (5-Amino-5'-fluor-4-hydroxy-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-indan-1-yl-methanon [Br 62]

1.04 g (2.6 mmol) Br 61 werden in 120 ml tech. THF gelöst, mit einer Spatelspitze 10% Pd/C versetzt und 24 h hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel entfernt und das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt.

Ausbeute: 0.73 g (1.9 mmol, 73%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.36-2.63	m	2H		-CH ₂ -
2.91-3.27	m	2H		-CH ₂ -
3.79	s	3H		-OMe
3.99	s	2H		-NH ₂
5.09	t	1H	J = 7.41 Hz	-CO-CH
6.90	dd	1H	³ J = 8.96 Hz, ⁴ J _{H,F} = 4.53 Hz	5-H
6.99	ddd	1H	³ J = 8.93 Hz, ⁴ J = 3.15 Hz, ³ J _{H,F} = 7.84 Hz	4-H
7.04	dd	1H	³ J _{H,F} = 9.07 Hz, ⁴ J = 3.10 Hz	3-H
7.10	dd	1H	⁴ J = 1.94 Hz, ⁵ J = 0.62 Hz	1-H / 2-H
7.13-7.33	m	4H		ar. H
7.56	dd	1H	⁴ J = 1.93 Hz, ⁵ J = 0.51 Hz	1-H / 2-H
12.64	s	1H		-OH

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
29.87, 32.02	-CH ₂ -
52.05, 56.21	-OMe, CO-CH
118.11, 120.75, 121.17, 124.86, 125.16, 126.40, 127.56, 136.33, 141.09, 144.72, 150.74	ar. H
112.72 (d, J=8.25 Hz)	
114.16 (d, J=22.63 Hz)	
117.51 (d, J=23.38 Hz)	
128.51 (d, J=1.51 Hz)	
131.62 (d, J=7.64 Hz)	
153.03 (d, J=2.20 Hz)	
157.53 (d, J=238.87 Hz)	ar. H, mit Fluorkopplung
207.21	C=O

MS (EI)

43 (55%), 57 (65%), 71 (43%), 84 (100%), 86 (62%), 115 (32%), 117 (31%), 136 (35%), 149 (65%), 167 (17%), 168 (12%), 260 (40%), 261 (8%), 317 (5%), 377 (6%, M⁺), 378 (2%)

5.19.11 Br 87 und Br 88

(2-Hydroxy-3-nitro-phenyl)-indan-1-yl-methanon [Br 87]

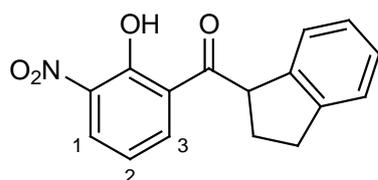
(2-Hydroxy-5-nitro-phenyl)-indan-1-yl-methanon [Br 88]

390 mg (1.63 mmol) Br 31 werden in 20 ml Eisessig gelöst und in einem Eiswasserbad abgekühlt ohne dass die Lösung einfriert. Man tropft eine Lösung von 0.8 ml rauchender HNO₃ in 3 ml Eisessig hinzu und rührt eine Stunde unter weiterer Kühlung. Danach gibt man weitere 0.1 ml rauchende HNO₃ hinzu und rührt erneut 1 h. Die Lösung wird mit Wasser

verdünnt und mehrfach mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl₃).

Neben 202 mg (0.84 mmol, 51%) Edukt erhält man:

R_f = 0.5: 42.5 mg (0.15 mmol, 9%) Br 87



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.44-2.57	m	2H		-CH ₂ -
2.99-3.22	m	2H		-CH ₂ -
5.10	t	1H	J = 7.37 Hz	
6.99-7.36	m	5H		ar. H
8.10-8.29	m	2H		1-H, 3-H
13.15	s	1H		-OH

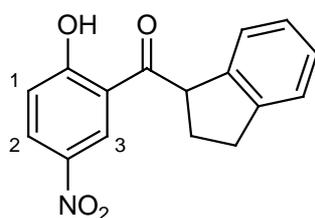
¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
29.97, 31.90	-CH ₂ -
53.60	-CO- <u>C</u> H
118.47, 123.36, 124.93, 125.12, 126.60, 127.96, 131.41, 136.32, 138.06, 140.06, 144.67, 156.55	ar. C
205.65	C=O

MS (GC/MS, RT = 12.24)

91 (7%), 114 (4%), 115 (24%), 117 (100%), 118 (8%), 120 (4%), 136 (3%), 149 (14%), 150 (4%), 166 (13%), 167 (2%), 265 (11%), 266 (1%), 283 (1%, M⁺)

R_f = 0.70: 82.8 mg (0.29 mmol, 18%) Br 88



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.31-2.81	m	2H		-CH ₂ -
2.94-3.40	m	2H		-CH ₂ -
5.13	dd	1H	J = 8.36 Hz J = 6.32 Hz	-CO-CH
7.07-7.35	m	4H		ar. H
7.14	dd	1H	J = 9.24 Hz J = 0.29 Hz	1-H
8.40	dd	1H	J = 9.21 Hz J = 2.65 Hz	2-H
8.95	d	1H	J = 2.68 Hz	3-H
13.01	s	1H		-OH

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
30.25, 32.00	-CH ₂ -
52.22	CO- <u>CH</u>
117.91, 119.87, 124.93, 125.17, 126.69, 127.07, 128.08, 131.12, 139.69, 139.75, 144.72, 168.05	ar. C
206.52	C=O

MS (GC / MS, RT = 12.01)

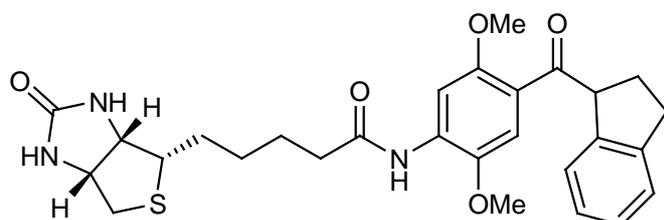
91 (6%), 92 (2%), 115 (23%), 117 (100%), 118 (8%), 120 (3%), 166 (3%), 283 (5%, M⁺)

5.20 Biotinylierung von Aminoderivaten**5.20.1 Br 53 – Biotin**

178 mg (0.73 mmol) Biotin werden mit 5 ml frisch destilliertem SOCl₂ versetzt, 10 min bei RT gerührt und das überschüssige SOCl₂ im Vakuum entfernt. 0.183 g (0.61 mmol) Br 53 werden in 10 ml abs. Pyridin gelöst, zum Biotinsäurechlorid gegeben und 2 d unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wird das Pyridin am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wird mit Essigsäureethylester als Laufmittel durch Kieselgel filtriert um nicht umgesetztes Br 53 abzutrennen. Anschließend wird das Produkt mit Methanol heruntergewaschen. Die Methanolfraction wird einrotiert, der Rückstand mit CHCl₃ aufgenommen, mit verd. HCl und H₂O gewaschen, getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl₃/10% MeOH, R_f = 0.82).

Ausbeute: 36 mg (0.069 mmol, 11.3%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
1.4-3.2	m	15H	-CH ₂ -	
3.85	s	3H	-OMe	
3.93	s	3H	-OMe	
4.22-4.41	m	1H	N-CH (Biotin)	
4.43-4.59	m	1H	N-CH (Biotin)	
5.08-5.43	m	2H	CO-CH, CO-NH (Biotin)	
5.85	s	1H	CO-NH (Biotin)	
7.04-7.25	m	4H	ar. H (Indanteil)	
7.27	s	1H	ar .H	
8.04	s	1H	Ar-NH-CO-	
8.33	s	1H	ar .H	

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
25.21, 28.31, 28.33, 29.25, 30.94, 31.91, 37.47, 40.58	-CH ₂ -
55.40, 56.12, 56.17, 56.81, 60.12, 61.92	-OMe, R-CH-R ₂
103.57, 111.77, 121.33, 124. 63, 125.04, 126.13, 126.92, 132.65, 141.48, 142.49, 144.74, 154.20	ar. C
163.50, 171.73, 201.46	C=O

MS (MAT 8200, FAB + NBA + NaTFA, ab M/Z 200)

206.0 (17%), 227.0 (32%), 273.0 (17%), 289.0 (83%), 290.1 (23%), 291.1 (15%), 298.1 (18%), 307.0 (98%), 308.0 (27%), 329.1 (80%), 330.1 (22%), 380.2 (42%), 406.0 (100%), 407.0 (27%), 524.2 (28%, M⁺+H⁺), 546.0 (43%, M⁺+Na⁺), 547.2 (21%)

MS (MAT 8200, FAB + NBA)

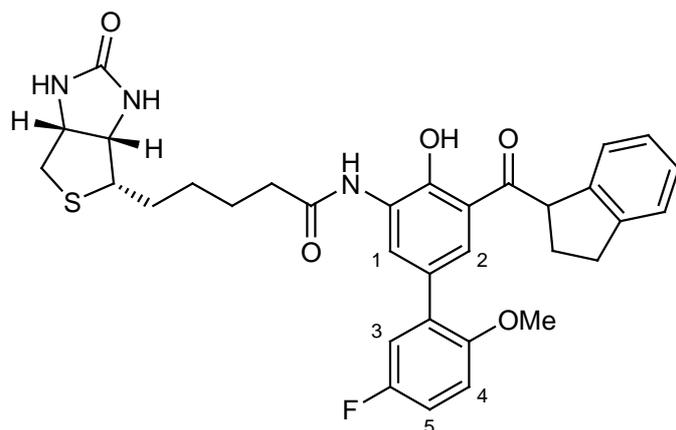
51.1 (26%), 63.0 (23%), 77.0 (41%), 89.0 (38%), 90.1 (24%), 107.0 (30%), 136.1 (78%), 137.1 (56%), 138.1 (27%), 154.1 (100%), 155.1 (22%), 176.0 (18%), 180.1 (11%), 227.0 (5%), 289.0 (13%), 307.1 (16%), 380.2 (6%), 406.0 (14%), 524.2 (4%), 525.2 (2%), 546.1 (3%)

5.20.2 Br 62 - Biotin

139.25 mg (0.79 mmol) Biotin werden 10 min lang in einem in einem 25 ml Zweihalskolben 5 ml dest. Thionylchlorid bei RT gerührt. Anschließend wird das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum entfernt und der Rückstand an der Ölpumpe getrocknet. Danach wird der Kolben mit einer Serumkappe verschlossen und sekuriert.

0.25 g (0.66 mmol) Br 62 werden in 25 ml abs. Pyridin gelöst und mit einer Spritze zum Biotinsäurechlorid gegeben. Die Lösung wird dann 48 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Pyridin am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit Chloroform aufgenommen und mit Wasser und verd. HCl gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Das Produkt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl₃:MeOH 10:1, R_f = 0.18)
Ausbeute: 30.4 mg (0.05 mmol, 8%)


 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
1.44-3.22	m	15H		- CH_2 -
3.81	s	3H		-OMe
4.32	s(b)	1H		-N-CH (Biotin)
4.51	s(b)	1H		-N-CH (Biotin)
5.10	t	1H	$J = 7.31 \text{ Hz}$	-CO-CH
5.29	s(b)	1H		-CO-NH (Biotin)
5.98	s(b)	1H		-CO-NH (Biotin)
6.90	dd	1H	$^3J = 9.04 \text{ Hz},$ $^4J_{\text{H,F}} = 4.35 \text{ Hz}$	4-H
7.00	ddd	1H	$^3J = 8.85 \text{ Hz},$ $^3J_{\text{H,F}} = 7.79 \text{ Hz},$ $^4J = 2.08 \text{ Hz}$	5-H
7.09	dd	1H	$^3J_{\text{H,F}} = 8.93 \text{ Hz},$ $^4J = 2.21 \text{ Hz}$	3-H
7.13-7.34	m	4H		ar. H (Indanteil)
7.92	s	1H,		
7.99	s	1H,		
8.79	s	1H		1-H, 2-H, CO-NH
13.06	s	1H		-OH

^{13}C -NMR (125 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Bezeichnung
24.38, 27.21, 27.27, 28.74, 30.99, 36.25, 39.55	-CH ₂ -
51.00, 54.42, 55.25, 59.18, 60.91	R-CH-(R) ₂ , OMe
116.85, 123.96, 124.09, 124.10, 124.78, 125.46, 126.31, 126.73, 126.80	ar. C
111.31 (d, J=8.25 Hz), 113.52 (d, J=22.17 Hz), 116.25 (d, J=23.37 Hz), 127.24 (d, J=1.49 Hz), 129.58 (d, J=7.39 Hz), 139.63 (d, J=1.20 Hz), 143.69 (d, J=1.32 Hz), 151.59 (d, J=2.06 Hz), 156.10 (d, J=239 Hz)	ar. C mit Fluorkopplung
150.48, 170.62, 206.25	C=O

MS (MAT 8200, FAB + NBA, ab M/Z = 200)

227.1 (43%), 260.1 (55%), 289.1 (73%), 290.1 (20%), 307.1 (100%), 308.1 (25%), 329.1 (35%), 330.1 (12%), 360.2 (10%), 378.1 (11%), 486.2 (15%), 604.4 (31%, M^+H^+), 605.4 (13%), 606.4 (6%), 626.3 (8%, M^+Na^+), 627.2 (5%)

5.20.3 6-Aminohexansäure-(3-methoxy-phenyl)-amid

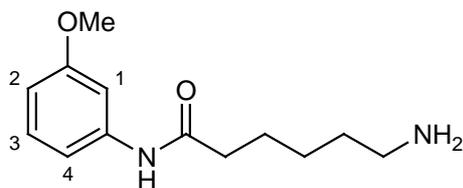
1 g (7.6 mmol) 6-Aminohexansäure werden in 40 ml Thionylchlorid gelöst und in einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Trockenrohr sowie einer Serumkappe 20 min lang auf 40°C erhitzt. Anschließend wird das überschüssige Thionylchlorid abdestilliert und der Rückstand im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Der Rückstand wird in 30 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 935 mg (7.6 mmol) *m*-Anisidin versetzt und unter einer Stickstoffatmosphäre 24h lang bei RT gerührt.

Anschließend wird die Lösung mit verd. NaOH hydrolysiert, die organische Phase abgetrennt und die wässrige mehrfach mit Chloroform extrahiert. Das Lösungsmittel wird getrocknet und im Vakuum entfernt.

Um noch vorhandenes Edukt zu entfernen, wird der Rückstand durch Kieselgel mit Methanol als Laufmittel filtriert. Das Kieselgel wird anschließend mit verd. HCl gewaschen, die Salzsäure mit NaOH alkalisch gemacht und das Produkt mit Chloroform in die organische Phase überführt. Diese wird getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 0.854 g (3.62 mmol, 48%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
1.22-1.97	m			-CH ₂ -, -NH ₂
2.36	t	2H	J=7.42 Hz	-CO-CH ₂
2.71	t	2H	J=6.59 Hz	-CH ₂ -NH ₂
3.80	s	3H		-OMe
6.65	dd	1H	J=8.22Hz, J=1.66 Hz	2-H
6.97	d	1H	J=7.68 Hz	4-H
7.19	t	1H	J=8.01 Hz	3-H
7.34, 7.54	s	2H		1-H, NH-CO

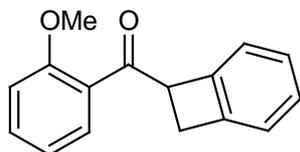
¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
25.28, 26.35, 30.95, 37.63, 41.84	-CH ₂ -
55.30	-OMe
105.42, 110.01, 111.77, 129.61, 139.30, 160.14	ar. C
171.36	C=O

5.21 Synthese von Derivaten mit 4- und 6-gliedrigem Ring, Fluorenderivat, Amid

5.21.1 (1,2-Dihydrocyclobutabenzen-1-yl)(2-methoxyphenyl)methanon [Br 60]

Gemäß AAV2 werden 253 mg (1.43 mmol) 1-Benzocyclobutencarbonsäure in 20 ml Ether mit 1.27 ml (2 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) sowie 1.59 g (8.6 mmol) 2-Bromanisol mit 6.39 ml (10.2 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) in 20 ml Ether miteinander umgesetzt. Zusätzlich wird die Lösung nach dem Erwärmen auf RT noch 1 h unter Rückfluss gekocht. Das Produkt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hex:EtOAc 10:1, R_f = 0.25) Ausbeute: 27.6 mg (0.12 mmol, 8%)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
3.39-3.47	m	1H		-CH ₂ -
3.54-3.61	m	1H		-CH ₂ -
3.95	s	3H		-OMe
5.13-5.21	m	1H		CO-CH
6.94-7.23	m	6H		ar. H
7.46-7.53	m	1H		ar. H
7.71-7.77	m	1H		ar. H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
33.35	-CH ₂ -
54.94, 55.48	-OMe, CO-CH
111.35, 120.81, 122.65, 122.90, 126.96, 127.21, 127.69, 130.86, 133.77, 144.34, 144.54, 158.72	ar. C
199.32	C=O

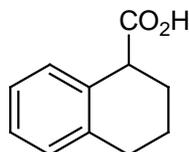
MS (EI)

77 (15%), 92 (6%), 135(100%), 136 (7%), 238 (35%, M⁺), 239 (5%)

5.21.2 α -Tetrahydronaphtoesäure

Eine Lösung von 7 g (40 mmol) α -Naphtoesäure wird in einem sekuriertem 250 ml Kolben in 80 ml Amylalkohol gelöst und zum Sieden erhitzt. Im Stickstoffgegenstrom werden 6 g Natrium hinzugefügt. Nachdem sich das Natrium aufgelöst hat wird die Lösung abgekühlt und mit Wasser hydrolysiert. Die Lösung wird mit verd. Schwefelsäure angesäuert und mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt kann ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Ausbeute: 3.3 g (18.75 mmol, 46%)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

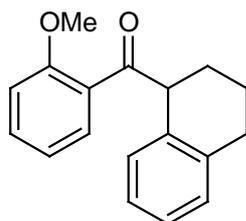
δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
1.69-2.27	m	4H		-CH ₂ -
2.65-2.93	m	2H		-CH ₂ -
3.85	t	1H	J = 5.75 Hz	-CO-CH
7.07-7.24	m	4H		ar. H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
20.40, 26.48, 29.06	-CH ₂ -
44.41	-CO- <u>CH</u>
125.82, 127.10, 129.48, 129.62, 132.48, 137.29	ar. C
180.94	-COOH

5.21.2.1 (1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-1-yl)(2-methoxyphenyl)methanon [Br 65]

Gemäß AAV2 werden 2.17 g (12.34 mmol) α -Tetrahydronaphthoesäure mit 8.5 ml (13.6 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) in 30 ml Ether sowie 1.154 g (6.17 mmol) 2-Bromanisol mit 4.24 ml (6.79 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) in 15 ml Ether miteinander umgesetzt. Zusätzlich wird die Lösung nach dem Erwärmen auf RT noch 1 h unter Rückfluss gekocht. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.29$). Ausbeute: 133 mg (0.5 mmol, 8%)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
1.65-2.10	m	4H		-CH ₂ -
2.68-2.91	m	2H		-CH ₂ -
3.89	s	3H		-OMe
4.82	t	1H	J = 6.04 Hz	-CO-CH
6.93-7.18	m	6H		ar. H
7.41-7.53	m	2H		ar. H

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Bezeichnung
20.45, 26.53, 29.32	-CH ₂ -
51.05, 55.56	-OMe, CO-CH
111.39, 120.82, 125.55, 126.40, 129.21, 129.41, 129.86, 130.21, 132.77, 135.01, 137.66, 157.65	ar. C
206.17	C=O

MS (MAT311A) [266]

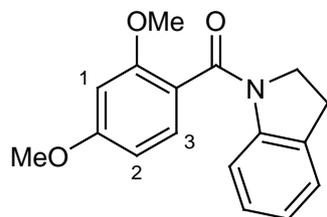
36.3 (13%), 42.2 (18%), 44.2 (11%), 48.4 (11%), 57.2 (32%), 61.7 (13%), 73.6 (15%), 76.8 (16%), 82.9 (56%), 85.0 (30%), 89.1 (18%), 90.1 (48%), 91.1 (25%), 115 (13%), 117 (11%), 118 (100%), 119 (11%), 131 (33%, $\text{C}_{10}\text{H}_{11}$), 135 (65%, $\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{11}$), 146 (74%)

5.21.3 (Indolin-1-yl)(2,4-dimethoxyphenyl)methanon [Br 63]

1.5 g (8.24 mmol) 2,4-Dimethoxybenzoesäure werden in einem 100 ml Kolben mit Rückflusskühler und Trockenrohr in 30 ml Thionylchlorid gelöst und 1 h lang unter Rückfluss gekocht. Anschließend wird das überschüssige Thionylchlorid abdestilliert und der Rückstand im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Das Säurechlorid wird nun in 30 ml abs. Dioxan gelöst und es wird langsam eine Lösung von 2 ml (17.8 mmol) Indolin in 10 ml Dioxan zugetropft und die Lösung noch 15 min bei RT weitergerührt. Anschließend wird die Lösung mit 50 ml Eiswasser versetzt und mit verd. Salzsäure angesäuert. Der erhaltene Feststoff wird abgesaugt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1.21g (4.28 mmol, 52%)



Im 500 MHz-NMR Spektrum sind die Signale stark verbreitert und nicht auswertbar.

¹H-NMR (200 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
3.08	t	2H	³ J = 8.25 Hz	-CH ₂ -
3.45-4.05	m	2H		-CH ₂ -
3.80	s (b)	3H		-OMe
3.84	s	3H		-OMe
6.49	d	1H	³ J = 2.19 Hz	1-H
6.55	dd	1H	⁴ J = 8.29 Hz	
			³ J = 2.26 Hz	2-H
7.27	d	1H	⁴ J = 8.28 Hz	3-H
6.66-7.46	m (b)	3H		ar. H
8.16-8.45	m (b)	1H		ar. H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
28.03	N-CH ₂ -CH ₂ -
49.05	N-CH ₂ -CH ₂ -
55.48, 55.58	-OMe
98.73, 104.85, 117.46, 120.40, 123.91, 124.60, 127.44, 128.99, 132.12, 142.93, 156.70, 161.84	ar. C
167.19	C=O

MS (MAT 311A)

41.2 (11%), 165.0 (100%), 166.0 (8%), 282.8(20%, M⁺), 283.8 (3%)

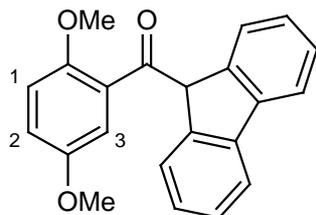
5.21.4 (2,5-Dimethoxy-phenyl)-(9H-fluoren-9-yl)-methanon [Br 84]

0.52 g (2.4 mmol) Fluorencarbonsäure werden in 40 ml Thionylchlorid gelöst und in einer Apparatur mit Rückflusskühler und Trockenrohr 6 h unter Rückfluss gekocht. Das

überschüssige Thionylchlorid wird abdestilliert und der Rückstand im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Das Säurechlorid wird dann in 50 ml abs. Dichlormethan aufgenommen, mit 1.65 g (12 mmol) 1,4-Dimethoxybenzol sowie 1 g Aluminiumchlorid versetzt und 3 h unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wird noch 2 d bei RT gerührt und anschließend vorsichtig erst mit Wasser versetzt und dann mit konz. Salzsäure angesäuert. Die Mischung wird erneut 2 h zum Sieden erhitzt.

Nach dem Abkühlen wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3).



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
3.70	s	3H		-OMe
3.76	s	3H		-OMe
5.93	s	1H		-CO-CH
6.91	d	1H	$^3\text{J} = 9.08 \text{ Hz}$	1-H
6.94	d	1H	$^4\text{J} = 3.15 \text{ Hz}$	3-H
7.02	dd	1H	$^3\text{J} = 8.99 \text{ Hz},$ $^4\text{J} = 3.20 \text{ Hz}$	2-H
7.19-7.80	m	8H		ar. H

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Bezeichnung
55.73, 55.98, 60.94	-OMe, -CO- <u>CH</u>
112.85, 114.10, 119.72, 120.00, 125.23, 127.14, 127.62, 129.06,	
141.69, 142.27, 152.28, 142.27	ar. C
200.26	C=O

MS (GC / MS, RT = 2.21)

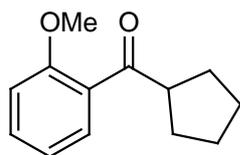
150 (14%), 151 (18%), 152 (31%), 164.9 (100%), 166 (16%), 180 (76%), 181 (11%), 182 (13%), 330.1 (2%, M^+)

5.21.5 Cyclopentyl-(2-methoxyphenyl)-methanon [Br 71]

Gemäß AAV2 werden 1 g (8.77 mmol) Cyclopentancarbonsäure mit 6 ml (9.65 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) in 40 ml Diethylether sowie 2.46 g (13.15 mmol) 2-Bromanisol mit 8.21 ml (13.15 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) in 40 ml Ether miteinander umgesetzt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.57$)

Ausbeute: 1.12 g (5.5 mmol, 63%)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
1.47-1.97	m	8H		-CH ₂ -
3.69	p	1H	J=7.87 Hz	-CO-CH
3.88	s	3H		-OMe
6.94	d	1H	J = 3.35 Hz	
6.98	td	1H	J = 7.47 Hz, J = 0.93 Hz	ar. H
7.42	ddd	1H	J = 8.34 Hz J = 7.35 Hz J = 1.80 Hz	ar. H
7.53	dd	1H	J = 7.60 Hz J = 1.79 Hz	ar. H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
26.11, 29.58	-CH ₂ -
51.16, 55.56	-OMe, CO- <u>CH</u> -
111.41, 120.59, 129.54, 129.90	
132.56, 157.81	ar. C
206.76	CO

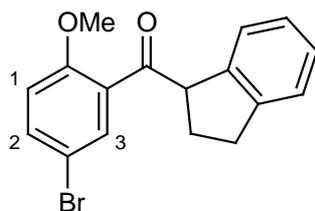
MS (EI)

77 (22%), 135 (100%), 136 (13%), 204 (13%, M⁺), 243 (6%)

5.22 Synthese von Aryl-Indanylketonen über das Weinrebamid

5.22.1 (5-Brom-2-methoxyphenyl)(indan-1-yl)methanon [Br 64] AAV4

7.75 g (29.15 mmol) 2,4-Dibromanisol werden in einem sekurierten Zweihalskolben in 20 ml abs. THF gelöst. In einem weiteren sekurierten Zweihalskolben löst man 4.98 g (24.29 mmol) Indancarbonsäure-Weinrebamid in 40 ml abs. THF. Beide Kolben werden auf -78°C abgekühlt. Zum Dibromanisol tropft man nun langsam 18.21 ml (29.15 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) und läßt noch 30 min nachrühren. Anschließend überführt man durch eine Kanüle die erhaltene Lösung zur Lösung des Weinreb-Amids und läßt diese über Nacht auf RT erwärmen. Anschließend hydrolysiert man mit ges. Natriumchloridlösung, trennt die organische Phase ab, säuert die wäßrige mit verd. HCl an und extrahiert mehrfach mit Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl₃, R_f = 0.59). Ausbeute: 4.05 g (12.23 mmol, 50%)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.26-2.53	m	2H		-CH ₂ -
2.86-3.14	m	2H		-CH ₂ -
3.89	s	3H		-OMe
5.03	dd	1H	$J_1 = 4.49$ Hz, $J_2 = 5.60$ Hz	-CO-CH
7.01-7.27	m	4H		ar. H
6.89	d	1H	$^3J = 8.80$ Hz	1-H
7.56	dd	1H	$^3J = 8.80$ Hz, $^4J = 2.58$ Hz	2-H
7.61	d	1H	$^4J = 2.58$ Hz	3-H

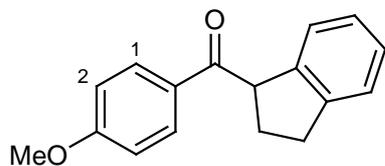
¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
29.08, 31.79	-CH ₂
55.92, 56.99	OMe, -CO-CH
113.32, 113.37, 124.74, 125.03, 126.24, 127.24, 130.52, 132.90, 135.53, 141.50, 144.65, 156.97	ar. C
202.42	C=O

MS (MAT311A)

54.9 (15%), 85.0 (21%), 115.0 (13%), 116.0 (16%), 117.0 (100%), 118.0 (12%),

Als Nebenprodukt (4.48 mmol, 18%) erhält man

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.32-2.60	m	2H		-CH ₂ -
2.90-3.23	m	2H		-CH ₂ -
3.90	s	3H		-OMe
5.01	t	1H	$J = 7.56$ Hz	-CO-CH-
6.95-7.02	m	2H		1-H / 2-H
7.03-7.30	m	4H		ar. H
8.00-8.11	m	2H		1-H / 2-H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
29.65, 32.05	-CH ₂ -
52.15, 55.52	-CO-CH, -OMe
113.90, 124.78, 124.92, 126.26, 127.22, 130.01, 131.22, 141.87, 144.66, 163.57	ar. C
199.01	C=O

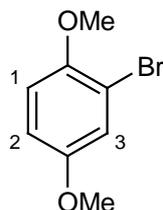
MS (GC/MS)

77 (7%), 107 (4%), 115 (10%), 117 (6%), 135 (100%), 136 (10%), 252 (3%, M⁺), 253 (1%)

5.22.2 2-Brom-1,4-dimethoxybenzol

30 g (217 mmol) 1,4-Dimethoxybenzol wird in 70 ml Eisessig gelöst und auf 0°C abgekühlt. Durch einen Tropftrichter tropft man bei dieser Temperatur langsam eine Lösung von 12.5 ml Brom in 60 ml Eisessig hinzu. Die Lösung wird über Nacht gerührt und anschließend mit 300 ml Hexan versetzt und nach dem Abtrennen der organischen Phase mehrfach mit Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und ges. Natriumsulfitlösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand durch Destillation gereinigt.

Ausbeute: 25.75 g (118 mmol, 54%)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
3.76	s	3 H		-OMe
3.85	s	3 H		-OMe
6.79-6.86	m	2H		ar. H
7.12	d	1H	J = 2.70 Hz	3-H

5.22.3 Br 13 über das Weinrebamid

Gemäß AAV4 werden 5.68 g (26.4 mmol) 2-Brom-1,4-Dimethoxybenzol mit 16.4 ml (26.4 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) in 20 ml THF mit 4.479 g (21.8 mmol) Indancarbonsäure-Weinrebamid in 40 ml THF umgesetzt.

Ausbeute: 4.16 g (14.75 mmol, 68%)

5.22.4 Br 32 über das Weinrebamid

Gemäß AAV4 werden 1.81 g (9.68 mmol) 2-Bromanisol mit 6.05 ml (9.68 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) in 15 ml THF mit 1.66 g (8.09 mmol) Indancarbonsäure-Weinrebamid in 20 ml THF umgesetzt.

Ausbeute: 0.931 g (3.69 mmol, 45%)

5.22.5 Br 38 über das Weinrebamid

Gemäß AAV4 werden 840 mg (3.29 mmol) 2-Brom-1-methoxy-4-trifluormethylbenzol mit 2.5 ml (4 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) in 20 ml THF mit 742 mg (3.62 mmol) Indancarbonsäure-Weinrebamid in 30 ml THF umgesetzt.

Ausbeute: 470 mg (1.42 mmol, 43%)

5.23 Darstellung von Biphenyl-Aryl-Ketonen durch Suzuki-Kupplung

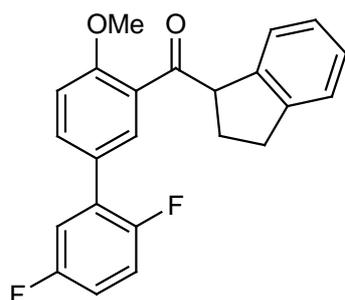
5.23.1 (2',5'-Difluor-4-methoxy-biphenyl-3-yl)-indan-1-yl-methanon [Br 67] AAV5

In einen sekurierten 100 ml Zweihalskolben mit Serumkappe und Rückflusskühler gibt man nacheinander 90 mg (0.27 mmol) Br 64, 11.08 mg (0.014 mmol) Pd(dppf)Cl₂, 43.22 mg (0.41 mmol) Natriumcarbonat sowie 47.2 mg (0.299 mmol) 2,5-Difluorphenylboronsäure. Anschließend suspendiert man die Mischung in 40 ml einer mit Stickstoff entgasten DME:H₂O 3:1 Mischung und erwärmt 5 h lang auf 100°C.

Nach dem Abkühlen gibt man zu der Mischung 50 ml einer ges. Natriumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit Natriumchloridlösung gewaschen, anschließend getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt. (CHCl₃, R_f = 0.525)

Ausbeute: 36.5 mg (0.10 mmol, 37%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.18-2.59	m	2H		-CH ₂ -
2.83-3.23	m	2H		-CH ₂ -
3.96	s	3H		-OCH ₃
5.09	dd	1H	J ₁ = 8.33 Hz, J ₂ = 5.85 Hz	-CO-CH
6.91-7.28	m	8H		ar. H
7.64-7.71	m	2H		ar. H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
29.17, 31.85	-CH ₂ -
55.82, 57.11	-OMe, CO- <u>C</u> H
111.70, 124.70, 125.10, 126.20, 127.16, 129.15, 141.84, 144.70, 157.85	ar. C
115.08 (dd, J=23.94 Hz, J=8.59 Hz)	
116.54 (dd, J=24.37 Hz, J=3.69 Hz)	
117.15 (dd, J=25.86 Hz, J=8.79 Hz)	
127.41 (dd, J=1.63 Hz, J=1.57 Hz)	
129.03 (dd, J=15.87 Hz, J=8.13 Hz)	
130.72 (d, J=2.80 Hz)	
133.42 (d, J=4.24 Hz)	
155.69 (dd, J=243.32 Hz, J=2.52 Hz)	
158.78 (dd, J=242.51 Hz, J=2.34 Hz)	ar. C, mit Fluorkopplung
203.56	C=O

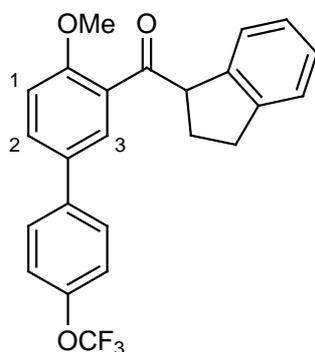
MS (MAT 311A)

44.1 (14%), 48.4 (10%), 82.9 (61%), 83.9 (11%), 84.9 (40%), 102.9 (11%), 103.9 (25%),
131.0 (11%), 132.0 (33%), 246.9 (100%), 247.9 (14%), 364.3 (19%, M⁺), 365.3 (4%)

5.23.2 Indan-1-yl-(4-methoxy-4'-trifluormethoxy-biphenyl-3-yl)-methanon [Br 66]

Gemäß AAV5 werden 0.108 g (0.33 mmol) Br 64, 15 mg (0.02 mmol) Pd(dppf)Cl₂, 77 mg (0.37 mmol) 4-(Trifluormethoxy)phenylboronsäure und 60 mg (0.57 mmol) Natriumcarbonat in 40 ml DME:Wasser 3:1 umgesetzt.

Ausbeute: 71.3 mg (0.17 mmol, 53%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.56-2.62	m	2H		-CH ₂ -
2.82-3.21	m	2H		-CH ₂ -
3.95	s	3H		-CH ₃
5.11	dd	1H	J ₁ = 8.41 Hz, J ₂ = 5.75 Hz	-CO-CH
6.97-7.35	m	7H		ar. H
7.47-7.61	m	2H		ar. H
7.67	dd	1H	³ J = 8.58 Hz, ⁴ J = 2.49 Hz	2-H
7.71	d	1H	⁴ J = 2.50 Hz	3-H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

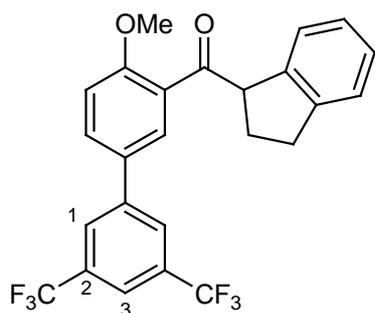
δ /ppm	Bezeichnung
29.16, 31.86	-CH ₂ -
55.83, 57.14	-CO-CH
120.52 (q, J=258 Hz)	-OCF ₃
112.06, 121.30, 124.73, 125.08, 126.20, 127.16, 128.02, 128.92, 129.31, 131.38, 132.46, 138.56, 141.90, 144.72, 157.70,	
148.50 (q, J=1.89 Hz)	ar. C
203.81	C=O

MS (MAT 311A)

44.2 (25%), 46.2 (18%), 55.0 (14%), 83.9 (94%), 85.9 (56%), 104.0 (24%), 117.0 (11%), 131.0 (10%), 132.0 (30%), 133.0 (9%), 251.7 (7%), 294.8 (100%), 295.8 (18%), 412.0 (8%, M⁺), 413.0 (2%)

5.23.3 Indan-1-yl-(4-methoxy-3',5'-bis-trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-methanon [Br 73]

Gemäß AAV5 werden 0.227 g (0.69 mmol) Br 64, 0.183 g Bis(3,5-trifluormethyl)phenylboronsäure, 26.2 mg (0.032 mmol) Pd(dppf)Cl₂ und 0.129 g (1.22 mmol) Natriumcarbonat in 49 ml DME und 16 ml Wasser miteinander umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl₃, R_f = 0.225) Ausbeute: 185 mg (0.40 mmol, 58%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.29-2.59	m	2H		-CH ₂ -
2.88-3.18	m	2H		-CH ₂ -
3.98	s	3H		-OMe
5.11	dd	1H	J ₁ = 8.50 Hz, J ₂ = 5.43 Hz	-CO-CH
7.06-7.27	m	5H		ar. H
7.68-7.77	m	2H		ar. H
7.81	s	1H		3-H
7.94	s	2H		1-H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
29.03, 31.84	-CH ₂ -
55.90, 57.27	-OMe, CO-CH
112.37, 124.79, 125.04, 126.23, 127.28, 129.12, 129.53, 130.70, 131.51, 141.62, 141.86, 144.73, 158.48	ar. C
120.66 (p, J=3.82 Hz)	3-C
123.33 (q, J=272 Hz)	-CF ₃
132.14 (q, J=33.2 Hz),	1-C
126.6-128.8 (m)	2-C
203.47	

MS (EI)

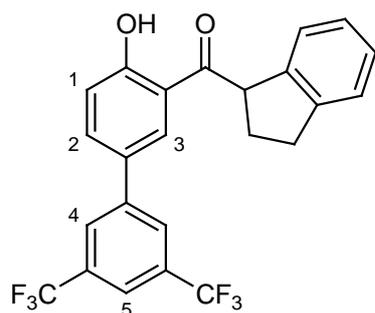
115 (12%), 117 (17%), 269 (8%), 304 (11%), 347 (100%), 348 (17%), 464 (2%, M⁺)

5.23.4 (4-Hydroxy-3',5'-bis-trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-indan-1-yl-methanon [Br 74]

Gemäß Vorschrift 5.13.8.4 werden 856 mg (1.84 mmol) des in der vorherigen Reaktion erhaltenen Produkts in 40 ml CH₂Cl₂ mit 2 ml BBr₃ umgesetzt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl₃, R_f = 0.70).

Ausbeute: 692 mg (1.53 mmol, 84%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.38-2.76	m	2H		-CH ₂ -
2.91-3.36	m	2H		-CH ₂ -
5.13	t		J = 7.73 Hz	-CO-CH
7.16	d	1H	³ J = 8.69 Hz	1-H
7.08-7.38	m	4H		ar. H
7.75	dd	1H	³ J = 8.69 Hz, ⁴ J = 2.32 Hz	2-H
7.85	s	1H		5-H
7.92	s	2H		4-H
8.09	d	1H	⁴ J = 2.32 Hz	3-H
12.56	s	1H		-OH

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
30.19, 32.05	-CH ₂ -
52.88	-CO-CH
123.37 (q, J=272 Hz)	-CF ₃
119.32, 120.06, 124.87, 125.16, 126.70, 127.94, 129.31, 129.37, 135.18, 140.91, 142.20, 144.68, 164.02,	
120.91 (p, J=3.81 Hz), 126.7-126.9 (m), 132.42 (q, J=33.3 Hz), 206.93	ar. C CO

MS (EI)

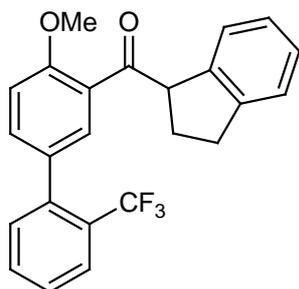
115 (35%), 116 (15%), 117 (100%), 118 (10%), 333 (82%), 334 (14%), 450 (11%, M⁺), 451 (3%)

5.23.5 Indan-1-yl-(4-methoxy-2'-trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-methanon [Br 69]

Gemäß AAV5 werden 104 mg (0.31 mmol) Br 64, 12.81 mg (0.016 mmol) Pd(dppf)Cl₂, 49.95 mg (0.47 mmol) Natriumcarbonat und 65.5 mg (0.345 mmol) 2-Trifluormethylphenylboronsäure in 50 ml DME/Wasser 3:1 miteinander umgesetzt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hex:EtOAc 5:1, R_f = 0.25).

Ausbeute: 38.5 mg (0.097 mmol, 31%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.29-2.57	m	2H		-CH ₂ -
2.87-3.16	m	2H		-CH ₂ -
3.95	s	3H		-OMe
5.08	dd	1H	J = 8.36 Hz, J = 5.78 Hz	-CO-CH
7.00-7.06	m	2H		ar. H
7.08	t	1H	J = 7.24 Hz	ar. H
7.16	t	1H	J = 7.31 Hz	ar. H
7.23	d	1H	J = 7.33 Hz	ar. H
7.30	d	1H	J = 7.35 Hz	ar. H
7.40-7.48	m	3H		ar. H
7.53	t	1H	J = 7.56 Hz	ar. H
7.72	d	1H	J = 7.92 Hz	ar. H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
28.94, 31.84	-CH ₂ -
55.74, 57.06	-CO-CH, -OMe
110.88, 124.64, 125.15, 126.17, 127.08, 127.46, 128.56, 132.18, 132.36, 141.83, 144.63, 157.41	ar. C
124.14 (q, J = 274 Hz)	-CF ₃
126.51 (q, J = 5.32 Hz), 128.61 (q, J = 29.7 Hz), 131.16 (q, J = 1.41 Hz), 131.81 (q, J = 1.08 Hz), 133.72 (q, J = 1.77 Hz), 140.47 (q, J = 2.02 Hz),	ar. C mit Fluorkopplung
203.89	-C=O

MS (MAT 8200)

115.1 (4%), 117.2 (6%), 201.2 (8%), 236.2 (6%), 279.3 (100%), 280.3 (16%), 396.4 (4%, M⁺), 397.5 (1%)

5.23.6 2,2,2-Trifluor-N-[3'-(indan-1-carbonyl)-4'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl]-acetamid [Br 78]

5.23.6.1 3-Trifluoracetyl(aminomethyl)boronsäure

208 mg (1.109 mmol) 3-Aminophenylboronsäure-hydrochlorid werden in einem sekurierten Zweihalskolben in 12 ml abs. Methanol gelöst. Anschließend gibt man 0.15 ml Triethylamin sowie 0.25 ml Ethyltrifluoacetat hinzu und rührt 24 h bei RT. Danach wird das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die wäßrigen Phasen werden mit Essigester zurückextrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

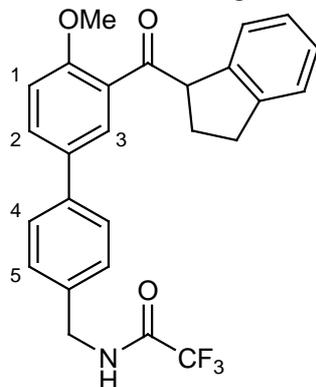
Das Produkt wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

5.23.6.2 2,2,2-Trifluor-*N*-[3'-(indan-1-carbonyl)-4'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl]-acetamid [Br 78]

Gemäß AAV5 werden 1.109 mmol der geschützten Boronsäure, 550 mg (1.66 mmol) Br 64, 176 mg (1.66 mmol) Na₂CO₃ sowie 41.1 mg (0.05 mmol) Pd(dppf)Cl₂ in 30 ml DME:Wasser 3:1 miteinander umgesetzt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hex:EtOAc 3:1, R_f = 0.26).

Ausbeute: 83.7 mg (0.185 mmol, 17% über beide Stufen)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.30-2.57	m	2H		-CH ₂ -
2.81-3.19	m	2H		-CH ₂ -
3.95	s	3H		-OMe
4.52	d	2H	³ J = 5.81 Hz	-NH-CH ₂
5.11	dd	1H	J ₁ = 8.53 Hz, J ₂ = 5.73 Hz	-CO-CH
6.78	s(b)	1H		-NH-
7.04-7.27	m	5H		ar. H
7.31	d	2H	³ J = 8.24 Hz	4-H / 5-H
7.51	d	2H	³ J = 8.25 Hz	4-H / 5-H
7.68	dd	1H	³ J = 8.55 Hz, ⁴ J = 2.48 Hz	2-H
7.72	d	1H	⁴ J = 2.44 Hz	3-H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
29.18, 31.86	-CH ₂ -
43.56	-CH ₂ -NH
55.83, 57.13	-OMe, -CO-CH
115.87 (q, J=287Hz)	-CF ₃
112.06, 124.23, 125.08, 126.20, 127.16, 127.24, 128.51, 128.84, 129.22, 131.43, 132.98, 134.71, 139.81, 141.92, 144.72, 157.69	ar .C
157.18 (q, J=36.9 Hz)	NH-CO-
204.08	C=O

MS (EI)

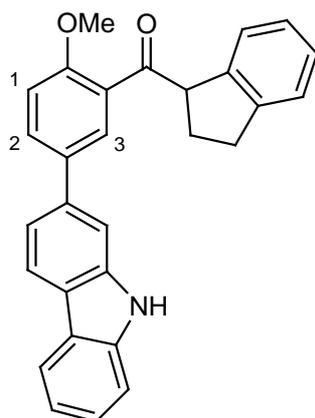
115 (15%), 117 (14%), 152 (9%), 165 (19%), 213 (19%), 215 (17%), 239 (11%), 336 (100%), 337 (18%), 453 (2%, M⁺), 454 (1%)

5.23.7 [5-(9*H*-Carbazol-2-yl)-2-methoxy-phenyl]-indan-1-yl-methanon [Br 82]

Gemäß AAV5 werden 189.5 mg (0.65 mmol) 2-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)9*H*-carbazol, 215 mg (0.65 mmol) Br 64, 93.4 mg (0.88 mmol) Natriumcarbonat sowie 24 mg (0.029 mmol) Pd(dppf)Cl₂ in 50 ml DME:Wasser 3:1 miteinander umgesetzt.

Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl₃, R_f = 0.1)

Ausbeute: 119.7 mg (0.29 mmol, 44%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.31-2.59				-CH ₂
2.86-3.21				-CH ₂
3.97	s	3H		-OMe
5.15	dd	1H	J = 5.96 Hz, J = 8.42 Hz	-CO-CH
7.05-7.30	m	6H		ar. H
7.57	s	1H		NH
7.36-7.48	m	3H		ar. H
7.81	dd	1H	³ J = 8.47 Hz, ⁴ J = 2.40 Hz	2-H
7.87	d	1H	⁴ J = 2.38 Hz	3-H
8.02-8.15	m	3H		ar. H

^{13}C -NMR (125 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Bezeichnung
29.23, 31.90	-CH ₂ -
55.83, 57.14	-CO- <u>C</u> H, -OMe
108.65, 110.62, 111.98, 118.73, 119.62, 120.34, 120.59, 122.50, 123.13, 124.69, 125.14, 125.88, 126.21, 127.10, 129.18, 129.23, 131.75, 134.57, 137.78, 139.95, 140.10, 142.06, 144.73, 157.38	ar. H
204.08	-C=O

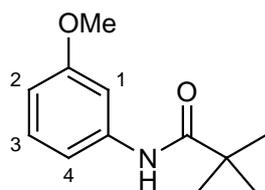
MS, M/Z >200 (FAB, MAT 8200)

242.3 (13%), 273.4 (12%), 290.4 (15%), 300.5 (33%), 308.4 (23%), 417.5 (12%, M⁺), 418.5 (16%)

5.24 Kupplung mit Pivalamiden**5.24.1 N-(3-methoxyphenyl)pivalamid**

In einen 500 ml Kolben gibt man 100 ml ges. Natriumcarbonatlösung. Dazu gibt man 10 g (81.3 mmol) *m*-Anisidin und 50 ml Dichlormethan. Nun tropft man langsam 9.72 g (80.6 mmol) Pivaloylchlorid dazu. Nach beendeter Zugabe verdünnt man die Lösung mit weiteren 50 ml Dichlormethan und läßt noch 2 d rühren. Anschließend gibt man 100 ml Wasser dazu. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird aus Essigester/Hexan umkristallisiert.

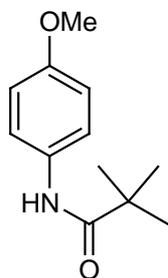
Ausbeute: 12.04 g (58.2 mmol, 72%)

 **^1H -NMR (500 MHz / CDCl_3 / TMS)**

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
1.31	s	9H		-C(CH ₃) ₃
3.81	s	3H		-OMe
6.66	ddd	1H	³ J = 8.29 Hz, ⁴ J = 2.51 Hz, ⁴ J = 0.87 Hz	2-H
6.93	ddd	1H	³ J = 8.01 Hz ⁴ J = 1.99 Hz ⁴ J = 0.74 Hz	4-H
7.20	t	1H	³ J = 8.14 Hz	3-H
7.30	s(b)	1H		-CO-NH
7.39	t	1H	⁴ J = 2.24 Hz	1-H

5.24.2 N-(4-methoxyphenyl)pivalamid

Gemäß der vorherigen Vorschrift werden 10 g *p*-Anisidin mit 9.72 g Pivaloylchlorid umgesetzt.



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
1.31	s	9H		-C(CH ₃) ₃
3.78	s	3H		-OMe
6.81-6.88	m	2H		ar. H
7.24	s(b)	1H		-CO-NH
7.38-7.45	m	2H		ar. H

5.24.3 N-[2-(Indan-1-carbonyl)-3-methoxy-phenyl]-2,2-dimethylpropionamid [Br 77]

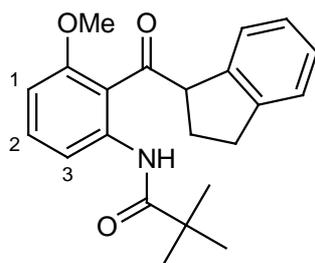
464 mg (2.24 mmol) N-(3-methoxyphenyl)pivalamid werden in einem sekurierten 100 ml Zweihalskolben mit Serumkappe und Stickstoffhahn in 20 ml abs. THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur tropft man 2.9 ml (4.65 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) hinzu und rührt noch 2 h bei 0°C.

383 mg (1.86 mmol) Indancarbonsäure-Weinrebamid werden in 10 ml abs. THF gelöst, ebenfalls auf 0°C abgekühlt und zu der ersten Lösung getropft.

Die entstandene Lösung läßt man über Nacht auf RT erwärmen, hydrolysiert mit Wasser, trennt die organische Phase ab, säuert die wäßrige Phase mit verd. Salzsäure an und extrahiert diese mehrfach mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Toluol:EtOAc 3:1, R_f = 0.61).

Ausbeute: 167.1 mg (0.47 mmol, 25%)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
1.06	s	9H		-tBu
2.22-2.53	m	2H		-CH ₂ -
2.88-3.20	m	2H		-CH ₂ -
3.90	s	3H		-OMe
5.00	dd	1H	$J_1 = 8.29$ Hz, $J_2 = 5.18$ Hz	-CO-CH
6.74	dd	1H	$^3J = 8.42$ Hz, $^4J = 0.70$ Hz	1-H
6.88	dd	1H	$^3J = 7.59$ Hz, $^4J = 0.39$ Hz	ar. H
7.03	td	1H	$^3J = 7.43$ Hz, $^4J = 0.97$ Hz	ar. H
7.13	t	1H	$^3J = 7.42$ Hz	ar. H
7.23	d	1H	$^3J = 7.48$ Hz	ar. H
7.41	t	1H	$^3J = 8.38$ Hz	2-H
8.00	dd	1H	$^3J = 8.36$ Hz, $^4J = 0.60$ Hz	3-H
9.23	s	1H		-NH

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
27.17	-C(CH ₃) ₃
29.32, 32.04	-CH ₂ -
39.65	-C(CH ₃) ₃
55.68, 58.18	-OMe, -CO-CH
106.21, 114.37, 118.72, 124.55, 124.66, 126.33, 127.25, 132.75, 137.57, 142.08, 144.57, 158.27	ar. C
177.00	-NH-CO
208.60	-CH-CO

MS (EI)

115 (8%), 117 (10%), 132 (8%), 133 (12%), 149 (9%), 150 (10%), 176 (9%), 234 (100%), 235 (14%), 351 (0.5%, M⁺)

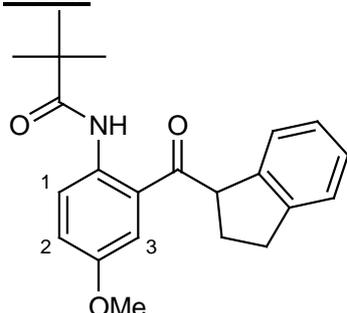
5.24.4 *N*-[3-(Indan-1-carbonyl)-4-methoxy-phenyl]-2,2-dimethyl-propionamide und *N*-[2-(Indan-1-carbonyl)-4-methoxy-phenyl]-2,2-dimethyl-propionamid

Gemäß der vorherigen Vorschrift werden 466 mg (2.27 mmol) Indancarbonsäure-Weinrebamid in 20 ml THF mit 564 mg (2.72 mmol) *N*-(4-methoxyphenyl)pivalamid und 3.5 ml (5.6 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) in 30 ml THF umgesetzt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Toluol:EtOAc 3:1)

Es entstanden zwei Isomere, die getrennt werden konnten.

Br 76: $R_f = 0.66$ 356.8 mg (1.01 mmol, 44%)
 Br 75: $R_f = 0.51$ 55.1 mg (0.16 mmol, 7%)

Br 76: **$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz / CDCl_3 / TMS)**

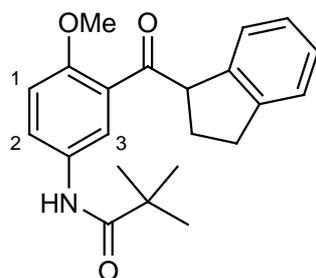
δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
1.28	s	9H		-tBu
2.40-2.55	m	2H		-CH ₂ -
2.95-3.20	m	2H		-CH ₂ -
3.83	s	3H		-CH ₃
5.07	t	1H	$J = 7.75 \text{ Hz}$	-CO-CH
7.04-7.30	m	4H		ar. H
7.16	dd	1H	$^3J = 9.27 \text{ Hz},$ $^4J = 2.94 \text{ Hz}$	2-H
7.58	d	1H	$^4J = 2.91 \text{ Hz}$	3-H
8.77	d	1H	$^3J = 9.26 \text{ Hz}$	1-H
11.51	s	1H		-CO-NH

 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz / CDCl_3 / TMS)

δ/ppm	Bezeichnung
27.62	-C(CH ₃) ₃
30.22, 31.91	-CH ₂ -
40.15	-C(CH ₃) ₃
53.62, 55.73	-OMe, CO-CH
116.49, 120.05, 122.62, 123.36, 124.85, 124.97, 126.47, 127.51, 135.38, 141.29, 144.60, 154.28	ar. C
177.99	-NH-CO
204.58	-CH-CO

MS (EI)

115 (10%), 117 (16%), 122 (7%), 150 (7%), 206 (5%), 234 (100%), 235 (14%), 351 (1%, M^+)

Br 75:**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
1.27	s	9H		-tBu
2.29-2.50	m	2H		-CH ₂ -
2.86-3.12	m	2H		-CH ₂ -
3.89	s	3H		-OMe
5.13	dd	1H	$J_1 = 9.39$ Hz, $J_2 = 5.77$ Hz	-CO-CH
6.96	d	1H	$^3J = 9.00$ Hz	1-H
7.01-7.25	m	4H		ar. H
7.34	d	1H	$^4J = 2.60$ Hz	3-H
7.39	s	1H		-CO-NH
8.03	dd	1H	$^3J = 8.93$ Hz, $^4J = 2.63$ Hz	2-H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
27.57	-C(CH ₃) ₃
29.13, 31.83	-CH ₂ -
39.46	-C(CH ₃) ₃
55.93, 56.90	-OMe, CO-CH
112.16, 122.15, 124.64, 125.09, 125.79, 126.19, 127.07, 128.59, 131.50, 141.88, 144.66, 154.72	ar. C
176.73	-NH-CO
203.26	-CH-CO

MS (EI)

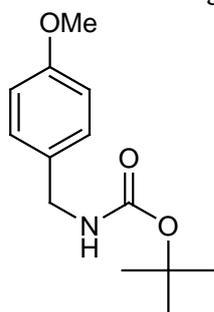
57 (31%), 91 (24%), 104 (20%), 115 (13%), 117 (16%), 132 (22%), 149 (8%), 176 (8%), 234 (100%), 235 (16%), 351 (4%, M⁺), 352 (1%)

5.25 Benzylaminoderivat

5.25.1 *N*-(4-Methoxy-benzyl)-2,2-dimethyl-propionamid

In einen 50 ml Einhalskolben werden 5.93 g (27.2 mmol) Boc₂O eingewogen und in 60 ml abs. Dioxan gelöst. In die Lösung gibt man 3.72 g (27.2 mmol) *p*-Methoxybenzylamin, verschließt den Kolben mit einem Rückflusskühler mit Stickstoffhahn und erwärmt 5 h lang unter N₂-Atmosphäre auf 90°C. Die Lösung wird mit einem Wasser/Ether Gemisch versetzt, die organische Phase abgetrennt, die wäßrige mehrfach mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit ges. Ammoniumchloridlösung und ges. Kaliumcarbonatlösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Hex:EtOAc 2:1, R_f = 0.6)

Ausbeute: 6.43 g (29 mmol)



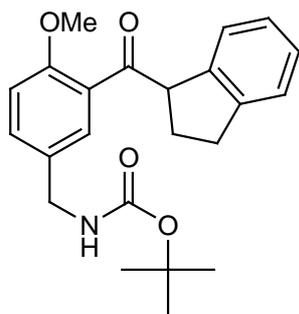
¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
1.43	s	9H		-C(CH ₃) ₃
3.72	s	3H		-OMe
4.19	d	2H	³ J = 5.28 Hz	-CH ₂ -
5.20	s	1H		-CO-NH-
6.80	d	2H	³ J = 8.51 Hz	ar. H
7.16	d	2H	³ J = 8.31 Hz	ar. H

5.25.2 [3-(Indan-1-carbonyl)-4-methoxy-benzyl]-carbamidsäure-*tert*-butylester [Br 81]

3 g (13.5 mmol) des erhaltenen Amids werden in 50 ml abs. THF gelöst und auf -50°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur gibt man 2.83 g (25.3 mmol) Kalium-*tert*-butoxid und 15.9 ml (25.4 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) hinzu und rührt die Lösung noch 2 d bei dieser Temperatur. Anschließend wird die erhaltene Lösung auf -78°C abgekühlt und eine Lösung von 2.13 g (10.4 mmol) Indancarbonsäure-Weinrebamid in 10 ml THF zugetropft. Die Lösung wird über Nacht auf RT erwärmt, mit Wasser hydrolysiert und mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Hex/EtOAc 3:1, R_f = 0.32)

Ausbeute: 1.17 g (3.07 mmol, 30%)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
1.44	s	9H		-C(CH ₃) ₃
2.26-2.53	m	2H		-CH ₂ -
2.83-3.16	m	2H		-CH ₂ -
3.88	s	3H		-OMe
4.24	d	2H	J = 5.18 Hz	-NH-CH ₂ -
4.88	s	1H		-CO-NH
5.07	dd	1H	J = 8.16 Hz, J = 6.02 Hz	-CO-CH
6.91-7.46	m	7H		ar. H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

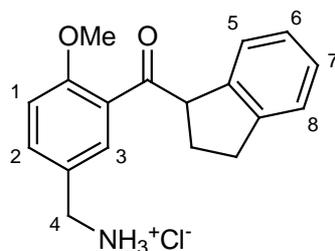
δ /ppm	Bezeichnung
28.34, 29.12, 31.78	-C(CH ₃) ₃ , -CH ₂ -
43.71	-NH-CH ₂ -
55.68, 56.95	-OMe, -CO-CH
79.47	-C(CH ₃) ₃
111.75, 124.60, 125.02, 126.11, 127.02, 128.77, 129.32, 131.40, 132.38, 141.93, 144.63, 157.28	ar. C
155.81	-NH-CO
203.75	-C=O

MS (EI)

115 (8%), 117 (9%), 164 (27%), 180 (19%), 190 (12%), 208 (74%), 209 (13%), 264 (100%), 265 (19%), 381 (1%, M⁺)

5.25.3 (5-Aminomethyl-2-methoxy-phenyl)-indan-1-yl-methanon hydrochlorid [Br 83]

85.6 mg (0.22 mmol) des in der vorherigen Stufe erhaltenen Produkts wird in 20 ml Essigester gelöst und mit einer Mischung aus 10 ml konz. Salzsäure und 20 ml Wasser versetzt. Die Lösung wird 30 min bei RT gerührt und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Laut NMR ist der Umsatz quantitativ und ohne Nebenprodukte.
Ausbeute: 75.3 mg (0.23 mmol)

**¹H-NMR (500 MHz / D₂O)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.16-2.42	m	2H		-CH ₂ -
2.81-2.98	m	2H		-CH ₂ -
3.82	s	3H		-OMe
4.07	s	2H		4-H
5.06	dd	1H	$J_1 = 8.86$ Hz, $J_2 = 5.32$ Hz	-CO-CH
6.99	d	1H	$J = 7.50$ Hz	ar. H
7.08	t	1H	$J = 7.41$ Hz	ar. H
7.17	d	1H	$^4J = 8.67$ Hz	1-H
7.19	t	1H	$J = 7.19$ Hz	ar. H
7.27	d	1H	$J = 7.46$ Hz	ar. H
7.54	d	1H	$^3J = 2.23$ Hz	3-H
7.58	dd	1H	$^3J = 8.50$ Hz, $^4J = 2.24$ Hz	2-H

¹³C-NMR (125 MHz / D₂O)

δ /ppm	Bezeichnung
29.17, 31.56	-CH ₂ -
42.64	-CH ₂ -NH ₃ ⁺
56.25, 57.16	-OMe, -CO-CH
113.69, 125.24, 125.34, 125.49, 126.78, 127.99, 128.37, 130.86, 135.35, 141.69, 145.52, 158.98	ar. C
212.50	-C=O

MS (EI)

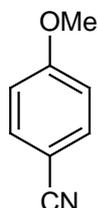
50 (10%), 51 (15%), 76 (12%), 77 (21%), 78 (27%), 82.8 (26%), 84.9 (17%), 103 (41%), 104 (81%), 105 (16%), 131 (30%), 132 (100%), 133 (19%), 164 (23%), 180 (12%), 209 (3%)

5.26 Versuche zur Darstellung eines Triazolderivates**5.26.1 4-Methoxybenzonnitril**

1 g *p*-Anisidin wird in einer Mischung aus 1 ml konz. Salzsäure und 10 ml Wasser gelöst und in einem Eisbad auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung von 0.5 g Natriumnitrit in 2 ml Wasser so zugetropft, dass eine Temperatur von 5°C nicht überschritten wird. Nach beendeter Zugabe läßt man noch 1 h bei 0°C nachrühren. In einem anderen

Kolben wird 5.5 g Kaliumcyanid in 30 ml Wasser gelöst und 5 g Kupfer(II)sulfat hinzugegeben. Die entstandene Lösung wird auf 80°C erwärmt. In diese wird schnell und unter starkem Rühren die Lösung des Diazoniumsalzes überführt. Nach beendeter Zugabe kühlt man mit einem Eisbad ab und extrahiert die Lösung mehrfach mit Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Rohausbeute: 0.79 g



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
3.86	s	3H		-OMe
6.87-7.06	m	2H		ar. H
7.51-7.69	m	2H		ar. H

MS (EI)

57 (27%), 90 (36%), 103 (35%), 133 (100%, M⁺)

5.26.2 4-(Indan-1-carbonyl)-2,5-dimethoxy-benzonitril

Gemäß der vorherigen Vorschrift werden 273 mg Br 53 in einer Mischung aus 10 ml Wasser und 1 ml konz. Salzsäure mit 300 mg Natriumnitrit umgesetzt. Abweichend davon wird Br 53 zuvor in 3 ml Aceton gelöst. Die Umsetzung des Diazoniumsalzes erfolgt bei 80°C mit einer Lösung aus 2.75 g Kaliumcyanid und 2.5 g Kupfer(II)sulfat in 15 ml Wasser.

Nach der Aufarbeitung erhält man ein Gemisch aus dem gewünschten Produkt, Br 13 und Indanon. Nach Säulenchromatographie (Toluol:EtOAc 3:1) konnte eine Mischung von Br 13 und dem Produkt ($R_f = 0.7$) isoliert werden.

Das NMR ist nicht auswertbar.

Die Identifizierung der Produkte erfolgt durch GC/MS

MS (GC/MS, RT=13.20)

115 (22%), 117 (70%), 190 (100%), 191 (18%), 307 (5%, M⁺)

5.27 Darstellung von enantiomerenreinem Br 45

5.27.1 Veresterung von (1-Methyl-)indan-1-carbonsäure mit (R)- bzw. (S)-1,1,2-Triphenyl-ethan-1,2-diol

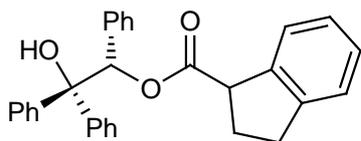
5.27.1.1 Indan-1-carbonsäure-(S)-2-hydroxy-1,2,2-triphenyl-ethyl ester AAV6

3.72 g (12.82 mmol) (S)-1,1,2-Triphenyl-ethan-1,2-diol und das Säurechlorid aus 2,31 g (14.26 mmol) Indancarbonsäure werden getrennt in je einem Kolben mit Abgang zur Vakuumlinie vorgelegt. Nach dem Sekurieren wird der Alkohol in 100 ml und die Säure in 25 ml abs. Dichlormethan gelöst. Der Alkohol wird mit 1.16 ml Pyridin versetzt, auf 0°C

abgekühlt und das Säurechlorid über eine Kanüle zum Alkohol getropft. Das Eisbad wird entfernt und die Lösung über Nacht bei RT gerührt.

Anschließend gibt man zu der Lösung 10 ml Wasser und entfernt das Methylenchlorid am Rotationsverdampfer. Der Niederschlag wird über eine Fritte abgetrennt und mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen. Der Niederschlag wird in Toluol gelöst und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird aus Toluol/Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 2.72 g (6.26 mmol, 49%) Diastereomerengemisch



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
2.03-2.28	m	2H		-CH ₂ -
2.59(DS A),				
2.65(DS B)	s	1H		-OH
2.73-2.97	m	2H		-CH ₂ -
3.90-4.01	m	1H		-CO-CH
6.70(DS A),				
6.68(DS B)	s	1H		-CHR-OCO-
6.87-7.56	m	19H		ar. H

MS (EI)

77 (6%), 93 (5%), 105 (19%), 115 (7%), 117 (20%), 133 (13%), 183 (100%), 184 (13%), 287 (2%)

5.27.1.2 Indan-1-carbonsäure-(*R*)-2-hydroxy-1,2,2-triphenyl-ethylester

Entsprechend AAV6 wird das Säurechlorid aus 2 g (12.35 mmol) Indancarbonsäure in 20 ml abs. Dichlormethan mit 4.22 g (14.55 mmol) (*R*)-1,1,2-Triphenyl-ethan-1,2-diol in 1 ml Pyridin und 60 ml Dichlormethan umgesetzt.

Ausbeute: 3.27 g (7.7 mmol, 62%) Diastereomerengemisch

5.27.1.3 1-Methyl-indan-1-carbonsäure-(*R*)-2-hydroxy-1,2,2-triphenyl-ethylester

Aus 3.58 g (20.3 mmol) Methylindancarbonsäure wird das entsprechende Säurechlorid dargestellt.

Gemäß AAV6 werden dann 5.74 g (19.8 mmol) (*R*)-1,1,2-Triphenyl-ethan-1,2-diol in 70 ml abs. Dichlormethan mit 1 ml Pyridin und dem Säurechlorid (20.3 mmol) umgesetzt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl₃)

Ausbeute: 1.35 g (3 mmol, 15%) Diastereomerengemisch

5.27.2 Methylierung der Ester und Diastereomerentrennung

5.27.2.1 (S)-1-Methyl-indan-1-carbonsäure-(S)-2-hydroxy-1,2,2-triphenyl-ethyl ester

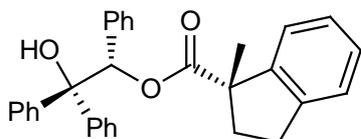
1.9 ml (13.5 mmol) Diisopropylamin werden in 140 ml abs. THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. Man gibt 7.6 ml (12.16 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) hinzu und läßt die Lösung innerhalb von 15 min auf 0°C erwärmen und rührt noch 30 min bei dieser Temperatur. Anschließend wird das LDA wieder auf -78°C abgekühlt.

Der (*S*)-Ester (2.72 g, 6.26 mmol) wird in einem 100 ml Zweihalskolben vorgelegt, sekuriert und in 20 ml abs. THF gelöst. Die Lösung wird auf -78°C abgekühlt und durch eine Kanüle zum LDA getropft. Anschließend wird die Lösung noch 90 min bei -10°C gerührt. Die Lösung wird wieder auf -78°C abgekühlt, 3.1 ml (50 mmol) Methyljodid hinzugegeben und über Nacht auf RT erwärmt.

Die Lösung wird mit ges. Ammoniumchloridlösung versetzt, die organische Phase abgetrennt und die Wäßrige mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Das Rohprodukt wird mehrfach aus Toluol/Hexan umkristallisiert, bis im NMR-Spektrum nur ein Diastereomer zu erkennen ist.

Ausbeute: 0.61 g (1.36 mmol, 43%) reines Diastereomer



5.27.2.2 (+)-(R)-1-Methyl-indan-1-carbonsäure-(R)-2-hydroxy-1,2,2-triphenyl-ethyl ester

1.97 g (4.54 mmol) des erhaltenen (*R*)-Esters werden gemäß der vorherigen Vorschrift mit LDA, welches aus 1.31 ml Diisopropylamin und 5.44 ml (8.7 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) in 50 ml THF erhalten wurde, und 2.29 ml (36 mmol) Methyljodid in 50 ml THF umgesetzt.

Der Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt und die Fraktionen, in denen nur ein Diastereomer nachgewiesen werden kann, vereinigt.

Ausbeute: 469 mg (1.05 mmol, 46%)

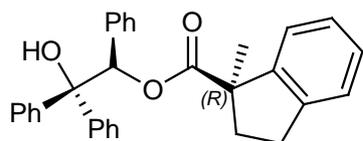
$[\alpha]_D^{20} = +165.5^{\circ}$ (CHCl_3 , $c=1$)

5.27.2.3 Chromatographische Trennung der diastereomeren Ester

1.75 g eines Diastereomerengemisches des (*R*)-Ester wird mit Chloroform als Laufmittel gesäult. Die Fraktionen, in denen nach NMR-Spektroskopie nur ein Diastereomer enthalten ist, werden vereinigt.

Ausbeute: 0.546 g

$[\alpha]_D^{20} = +163.4^{\circ}$ (CHCl_3 , $c=1.025$)

**¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)**

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
1.44	s	3H		-CH ₃
1.74-1.83	m	1H		-CH ₂ -
2.19-2.27	m	1H		-CH ₂ -
2.39	s	1H		-OH
2.55-2.65	m	1H		-CH ₂ -
2.70-2.79	m	1H		-CH ₂ -
6.58	s	1H		-CHR-OCO-
6.67-6.77	m	2H		ar. H
6.95	d	1H	J = 7.37 Hz	ar. H
6.99-7.33	m	14H		ar. H
7.42-7.50	m	2H		ar. H

¹³C-NMR (125 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Bezeichnung
23.88	-CH ₃
30.80, 37.98,	-CH ₂
54.37	spiro-C
78.86, 80.27	R ₂ -C(OH)-C(R)OR
123.57, 124.65, 126.14, 126.22,	
126.46, 127.06, 127.28, 127.30,	
127.55, 127.76, 127.77, 128.04,	
128.23, 135.60, 142.37, 143.78,	
144.49, 145.39	ar. C
174.30	C=O

MS (EI):

77 (6%), 105(19%), 131 (32%), 165 (7%), 183 (100%), 184 (14%), 197 (8%)

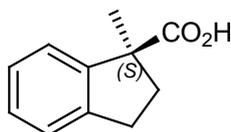
5.27.3 Verseifung der diastereomerenreinen Ester**5.27.3.1 (-)-(S)-1-Methyl-indan-1-carbonsäure**

Der (S)-Ester (0.61 g, 1.36 mmol) wird in 100 ml tech. Methanol und 50 ml Wasser suspendiert, mit 1.35 g (24 mmol) KOH versetzt und 3 h unter Rückfluss gekocht. Anschließend wird noch 2 d bei RT gerührt.

Danach wird das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit 100 ml Wasser verdünnt. Die Lösung wird mit Chloroform extrahiert um noch vorhandenen Ester zu entfernen. Dann wird die wäßrige Phase mit verd. HCl auf pH = 3 angesäuert, mit NaCl gesättigt und mehrfach mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Ausbeute: 83 mg (0.47 mmol, 35%)

$[\alpha]_D^{20} = -22.6^\circ$ ($c=0.965$, CHCl_3)



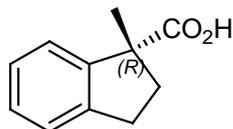
5.27.3.2 (+)-(R)-1-Methyl-indan-1-carbonsäure

0.546 g (1.22 mmol) des erhaltenen (*R*)-Diastereomers und 1.2 g (21.5 mmol) KOH werden in 100 ml tech. Methanol und 50 ml Wasser gelöst, 3 h unter Rückfluss gekocht und noch 2 d bei RT weitergerührt.

Das Methanol wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit Chloroform extrahiert, die wäßrige Phase mit verd. HCl angesäuert und mehrfach mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen werden getrocknet und das LM entfernt.

$[\alpha]_D^{20} = +24.55^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.045$)

Ausbeute: 128 mg (0.73 mmol, 60%)



5.27.4 Umsetzung der enantiomerenreinen Methylindancarbonsäuren zu Br 45

5.27.4.1 (+)-(S)-Br 45

Die Umsetzung gemäß AAV2 erfolgt mit 87 mg (0.47mmol) (-)-Methylindancarbonsäure in 10 ml abs. Diethylether und 0.30 ml (0.48 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) sowie 0.25 ml (1.92 mmol) 2-Brom-4-fluoranisol mit 1.42 ml (2.27 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) in 5 ml abs. Diethylether.

Nach dem erwärmen auf RT wird zusätzlich noch 1 h unter Rückfluss gekocht.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CHCl_3 , $R_f = 0.5$)

Ausbeute 62 mg (0.21 mmol, 46%)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +1.55^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.99$)

Das NMR-Spektrum entspricht dem des Racemats. Die Enantiomerenreinheit konnte auch durch eine Shift-Messung mit $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ bewiesen werden.

5.27.4.2 (-)-(R)-Br 45

Gemäß AAV2 werden 128 mg (0.73 mmol) (+)-Methylindancarbonsäure mit 0.54 ml (0.872 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) in 10 ml abs. Diethylether sowie 0.122 ml (0.945 mmol) 2-Brom-4-fluoranisol mit 0.59 ml (0.945 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) in 10 ml abs. Diethylether miteinander umgesetzt.

Ausbeute: 3.9 mg (0.014 mmol, 2%)

Drewert: n.b.

Außerdem konnten 104 mg Methylindancarbonsäure wiedergewonnen werden.

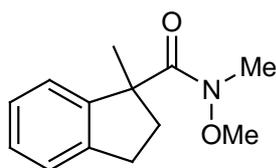
5.27.5 (-)-(R)-Br 45 über das Weinreb-Amid

5.27.5.1 (+)-(R)-1-Methyl-indan-1-carbonsäure-methoxy-methyl-amid

48 mg (+)-Methylindancarbonsäure werden gemäß Vorschrift 5.6.6 mit 31 mg N,O-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid und 2 Tropfen Pyridin in 30 ml Dichlormethan umgesetzt.

Ausbeute: 44 mg (0.20 mmol, 74%)

$[\alpha]_D^{20} = +84^\circ$ (CHCl₃, c=0.73)



¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
1.48	s	3H		-CH ₃
1.86-1.99	m	1H		-CH ₂ -
2.56-2.70	m	1H		-CH ₂ -
2.76	s	3H		N-CH ₃
2.97-3.10	m	1H		-CH ₂ -
3.13	s	3H		N-OCH ₃
7.09-7.25	m	4H		ar. H

5.27.5.2 (-)-(R)-Br 45

Gemäß AAV4 werden 44 mg (0.2 mmol) des zuvor erhaltenen Produkts mit 0.39 ml (3 mmol) 2-Brom-4-fluoranisol und 1.875 ml (3 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) in 15 ml THF umgesetzt.

Ausbeute: 33.8 mg, $[\alpha]_D^{20} = -0.4^\circ$ (c=1, CHCl₃)

5.27.6 (+)-(R)-1-Methyl-indan-1-carbonsäuremethylester zur Bestimmung der absoluten Konfiguration

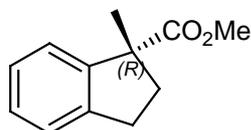
104 mg (0.59 mmol) (+)-Methylindancarbonsäure wird in einem Kolben mit Rückflusskühler und Trockenrohr in 40 ml abs. Methanol gelöst, mit 1 ml konz. Schwefelsäure versetzt und 5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Lösung mit Wasser verdünnt, mit ges.

Natriumcarbonatlösung neutralisiert und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Der Rückstand wird Säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan:EtOAc 3:1).

Ausbeute: 66 mg (0.35 mmol, 59%)

$[\alpha]_D^{20} = +12.960^\circ$ (c=1.375, CHCl₃)



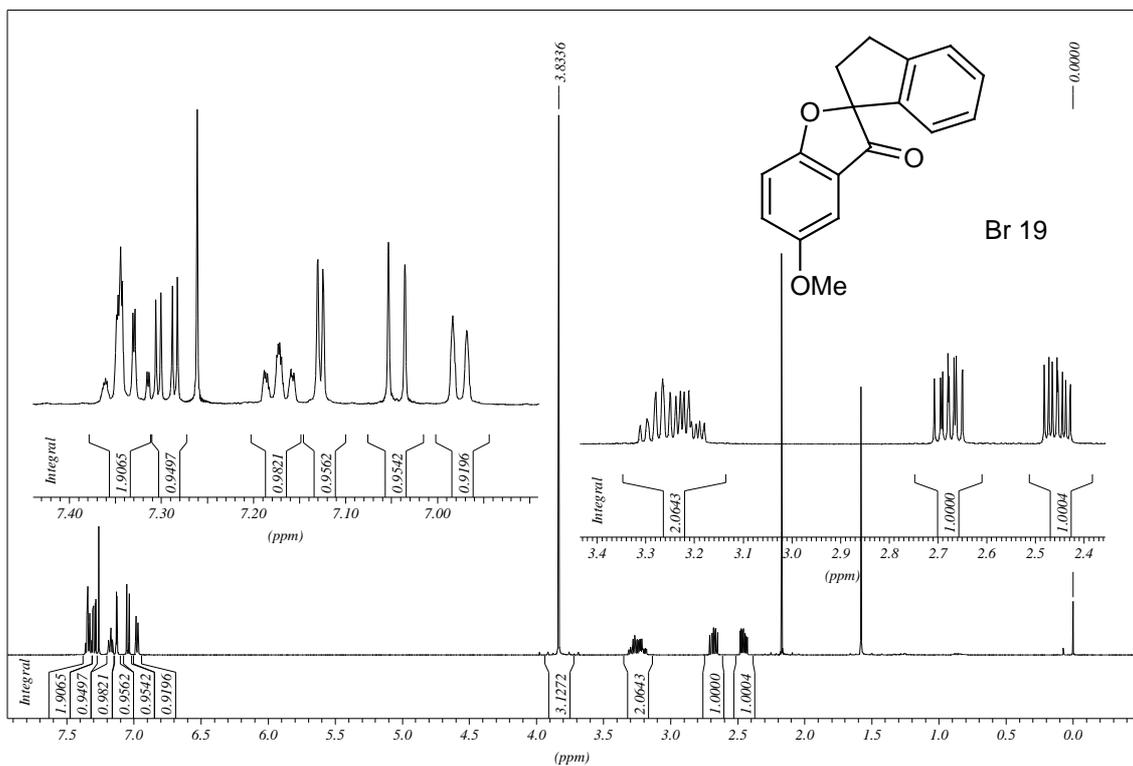
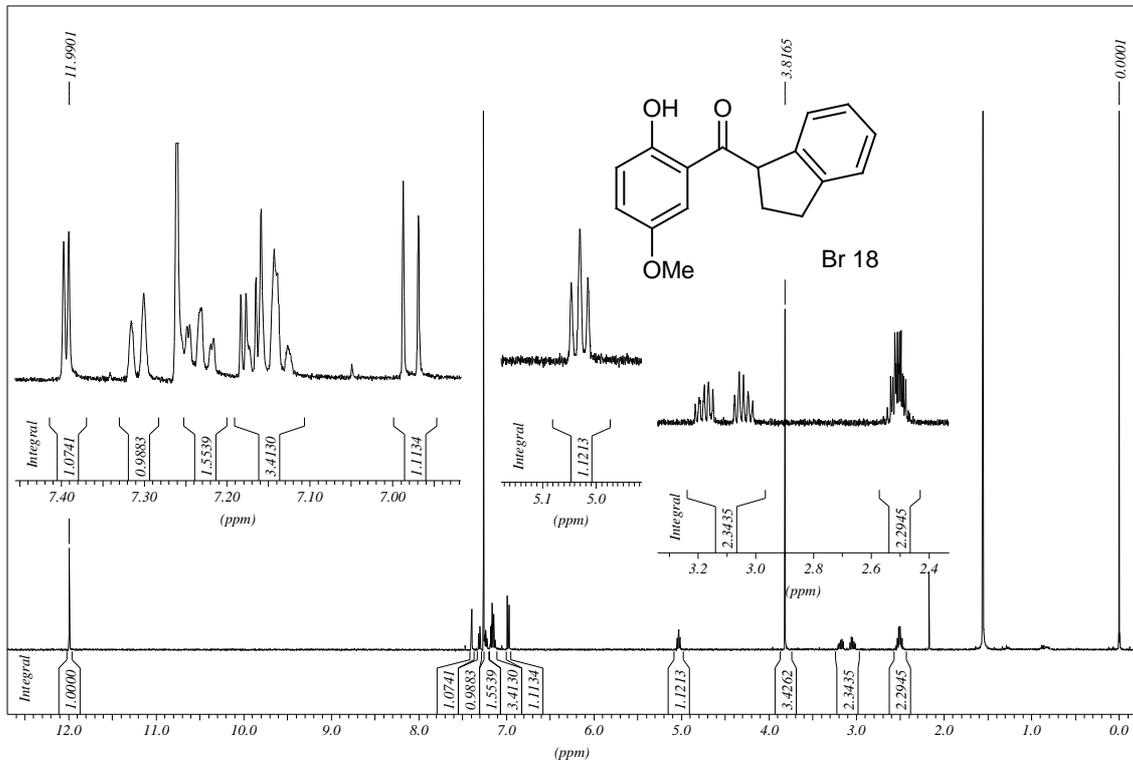
¹H-NMR (500 MHz / CDCl₃ / TMS)

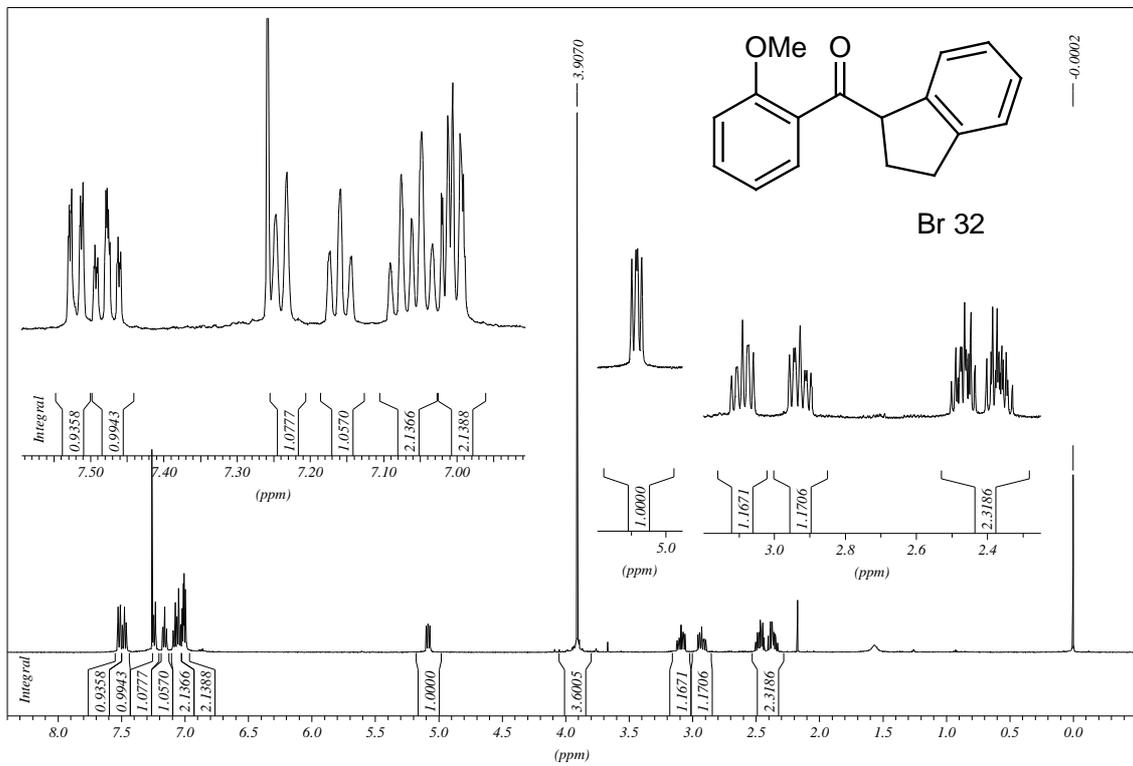
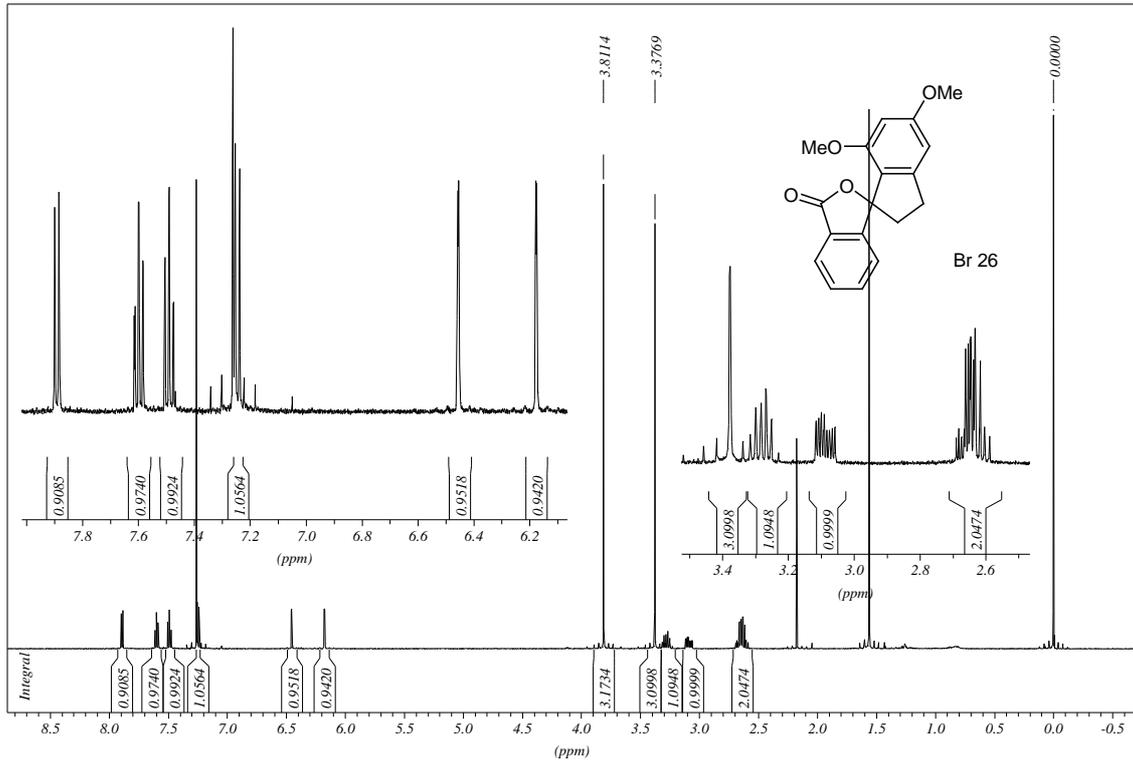
δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Kopplung	Bezeichnung
1.55	s	3H		-Me
1.87-2.01	m	1H		-CH ₂ -
2.64-3.15	m	3H		-CH ₂ -
3.65	s	3H		CO ₂ Me
7.12-7.38	m	4H		ar. H

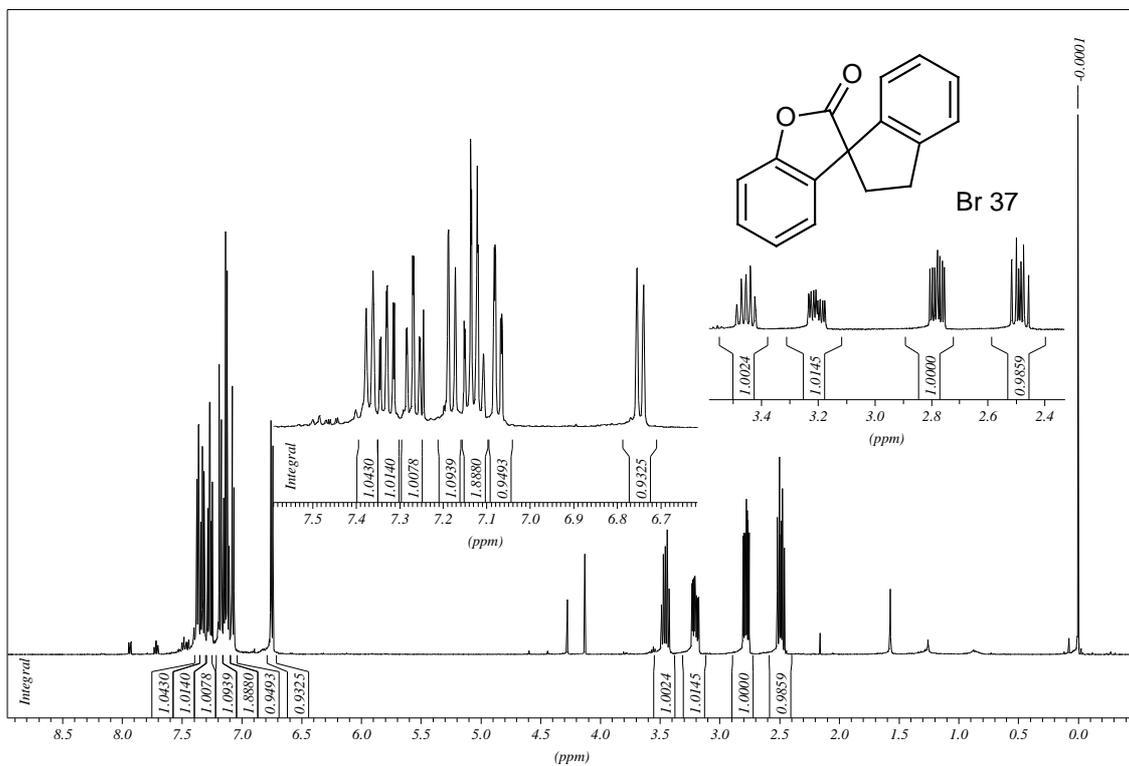
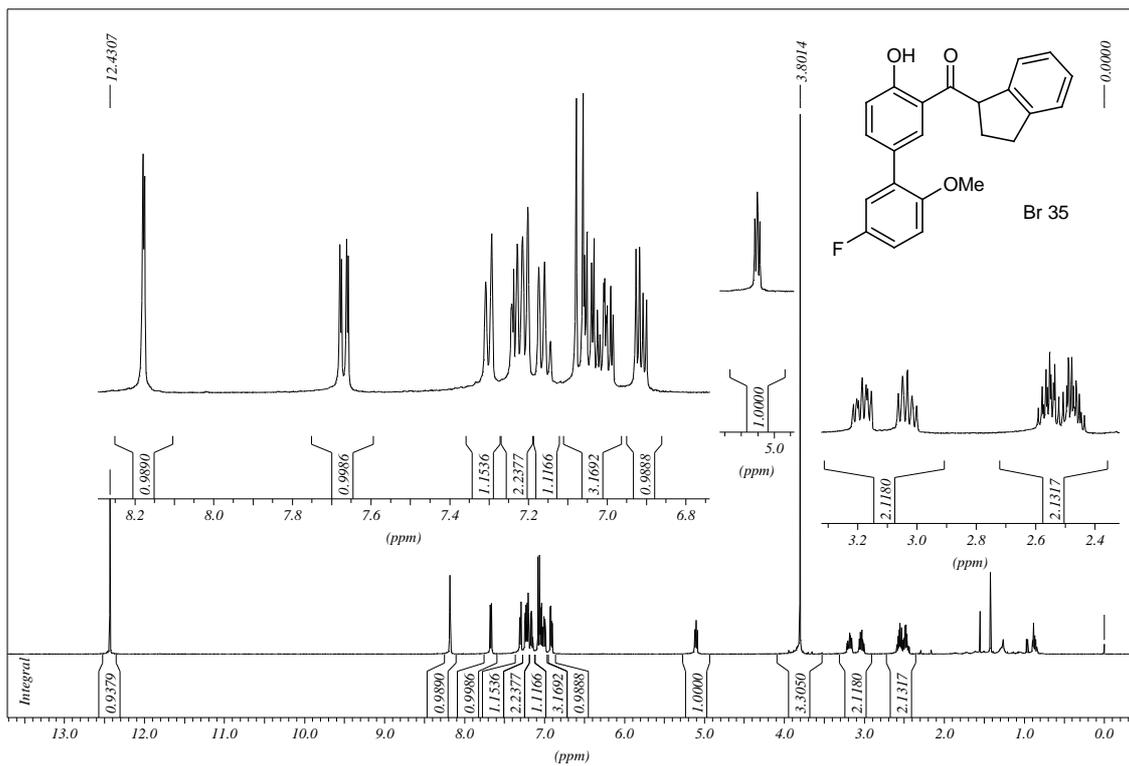
In der Literatur⁵⁹ wird der Drehwert von (*R*)-Methylindancarbonsäuremethylester mit $[\alpha]_D^{20} = +19^\circ\text{C}$ (CHCl₃, c = 1.5 g/l) angegeben. Somit ist – auch wenn der Betrag nicht ganz übereinstimmt – gezeigt, dass das Diastereomer des Methylindancarbonsäure-triphenylethanoesters, welches zuerst aus Toluol auskristallisiert und welches bei Säulenchromatographie mit Chloroform als Laufmittel als erstes eluiert wird, (*R,R*) konfiguriert sein muß.

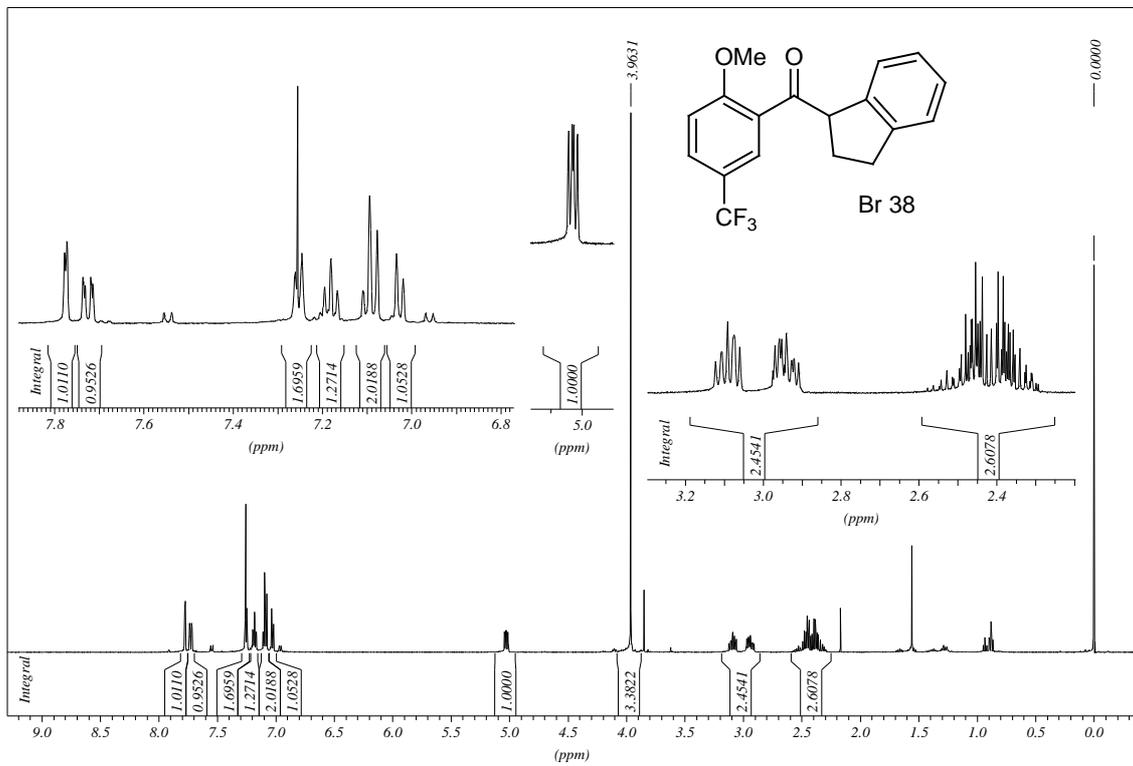
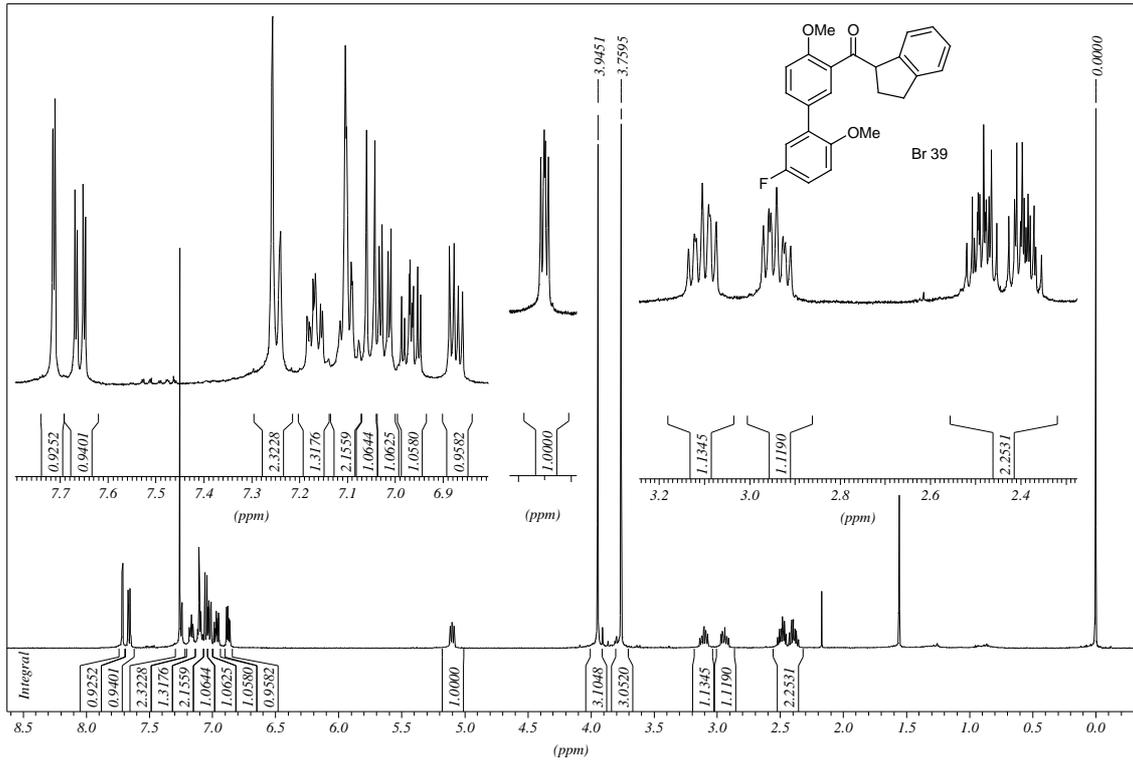
6 Spektrenanhang

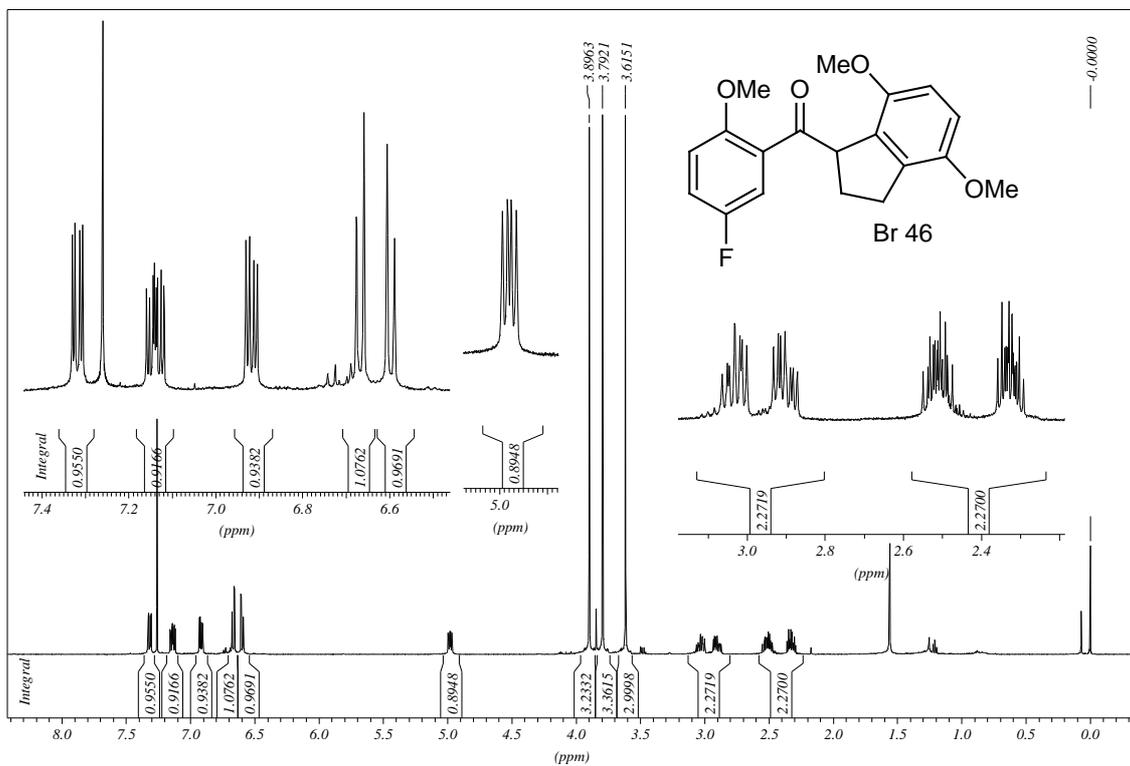
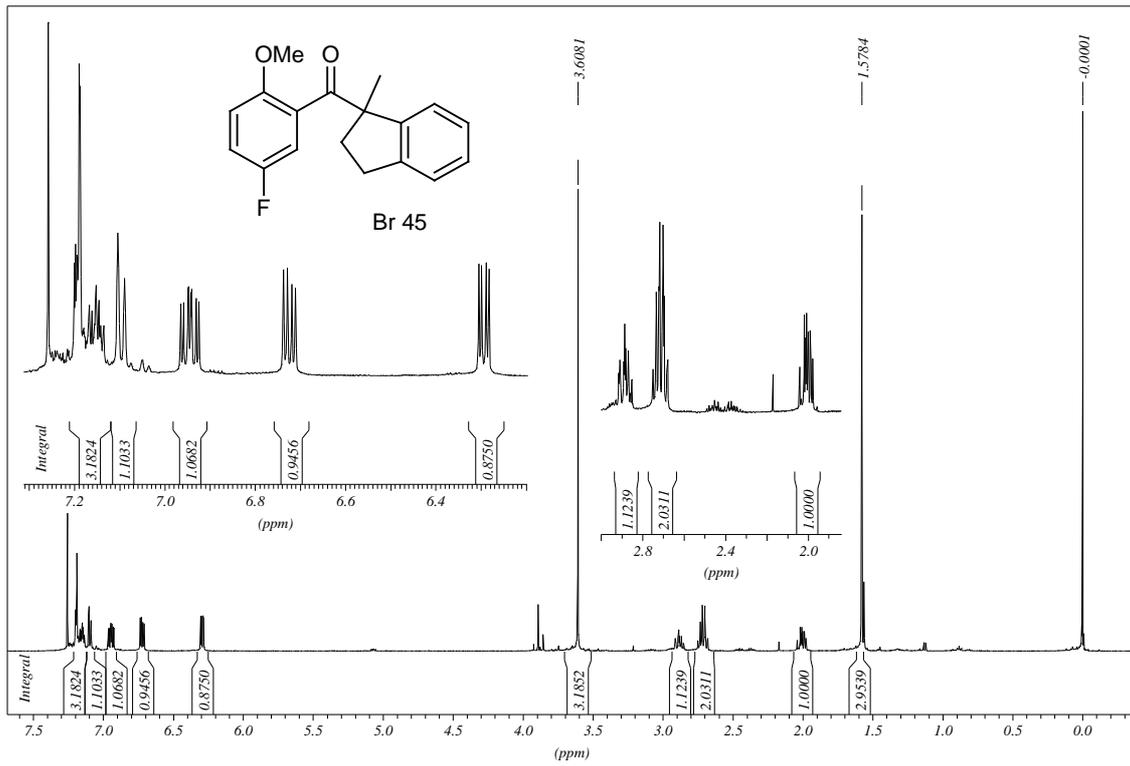
6.1 Ausgewählte NMR-Spektren

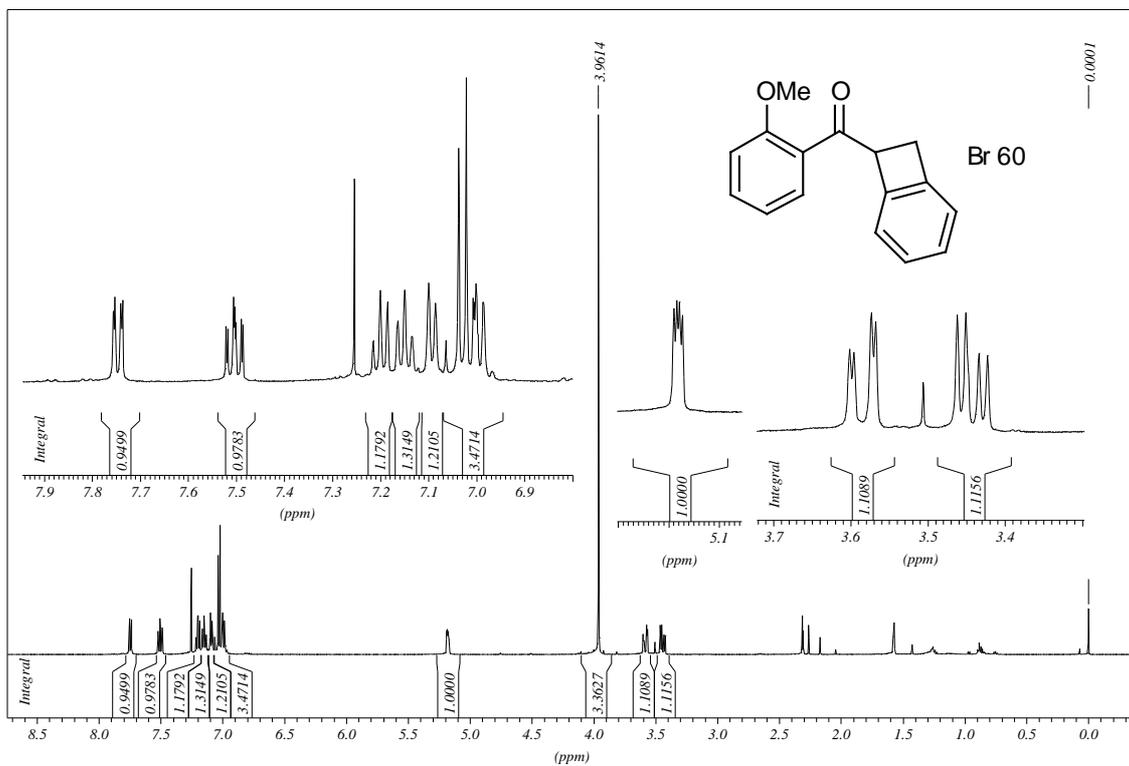
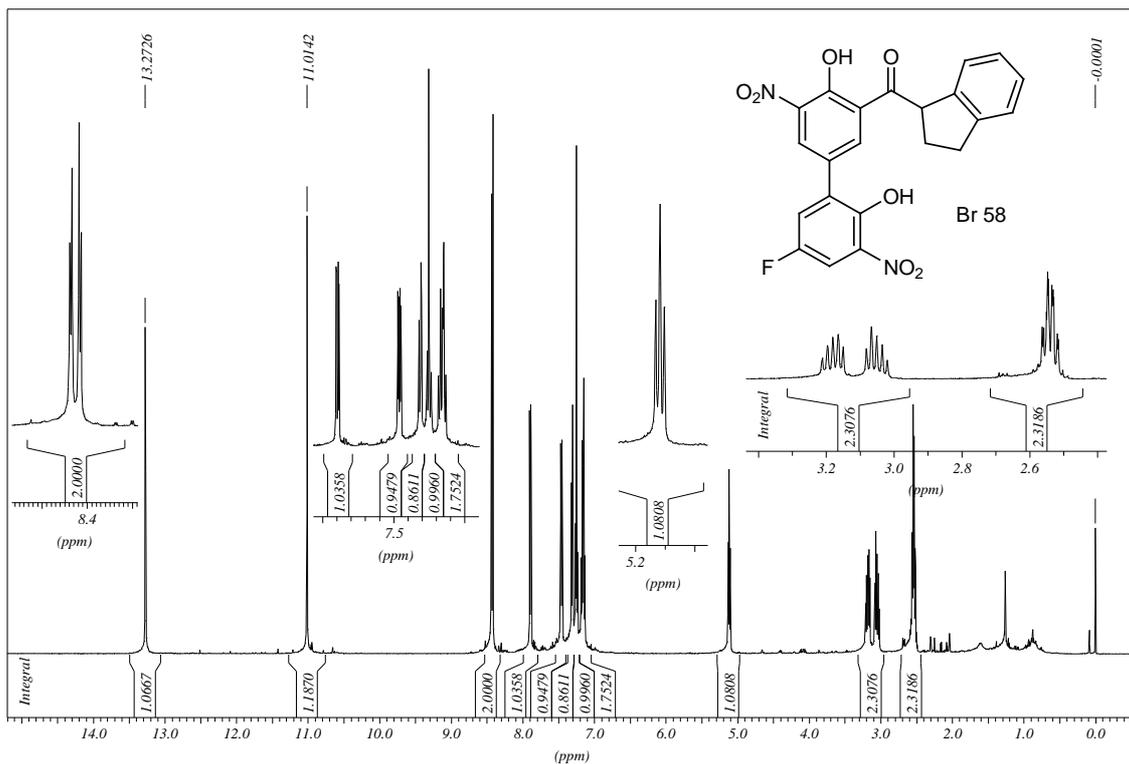


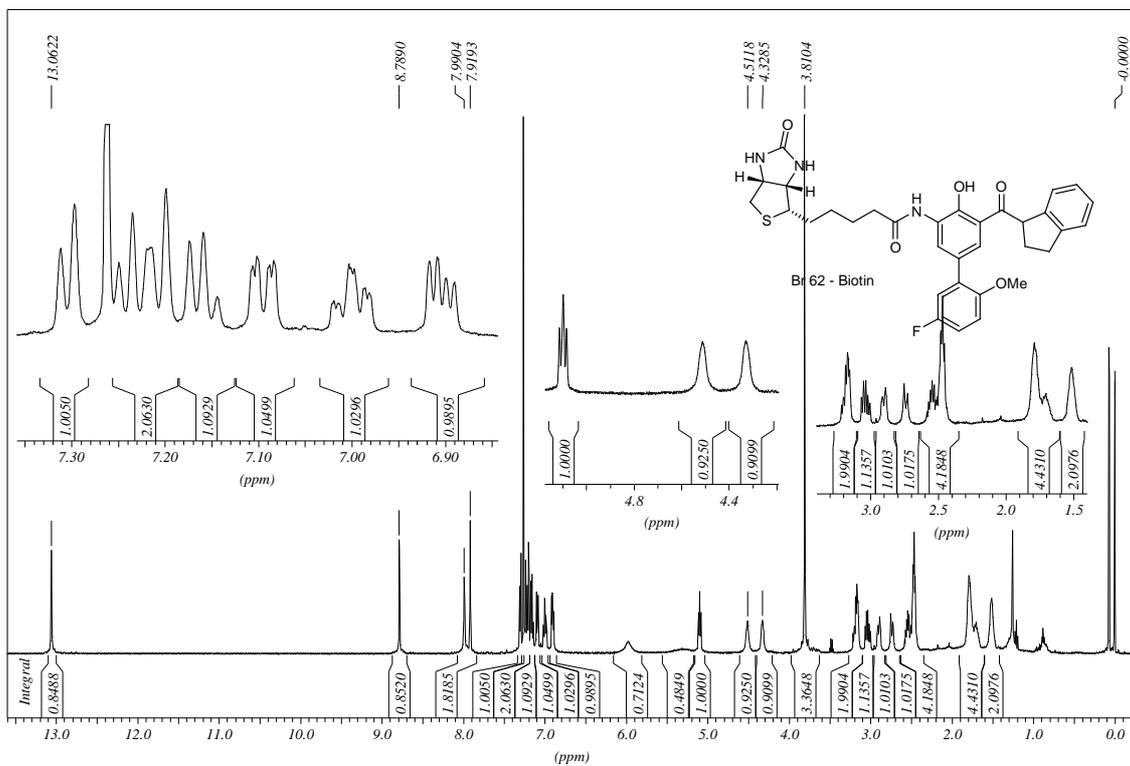
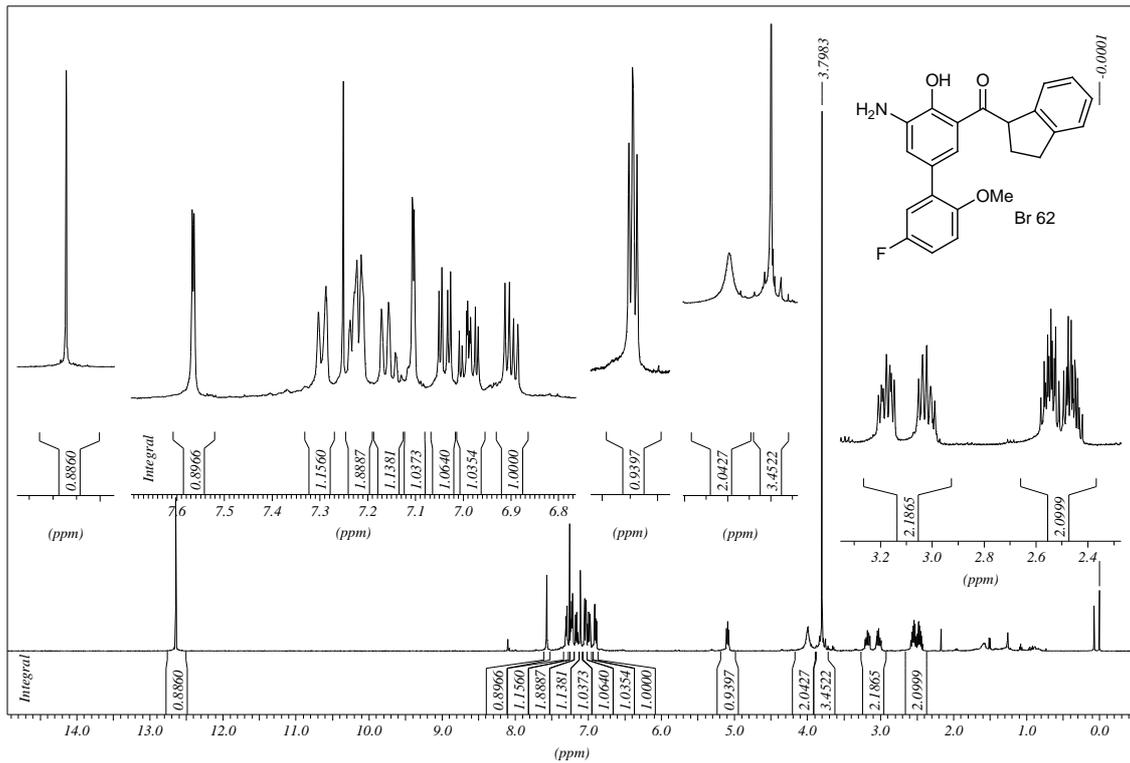


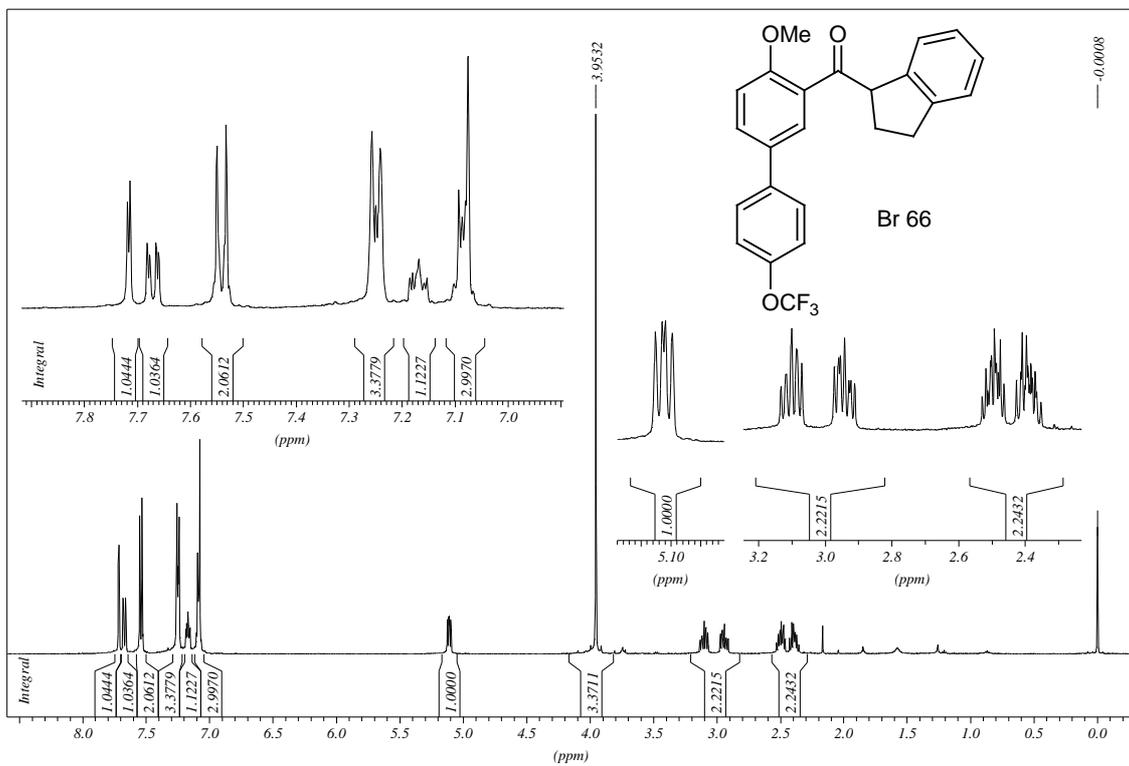
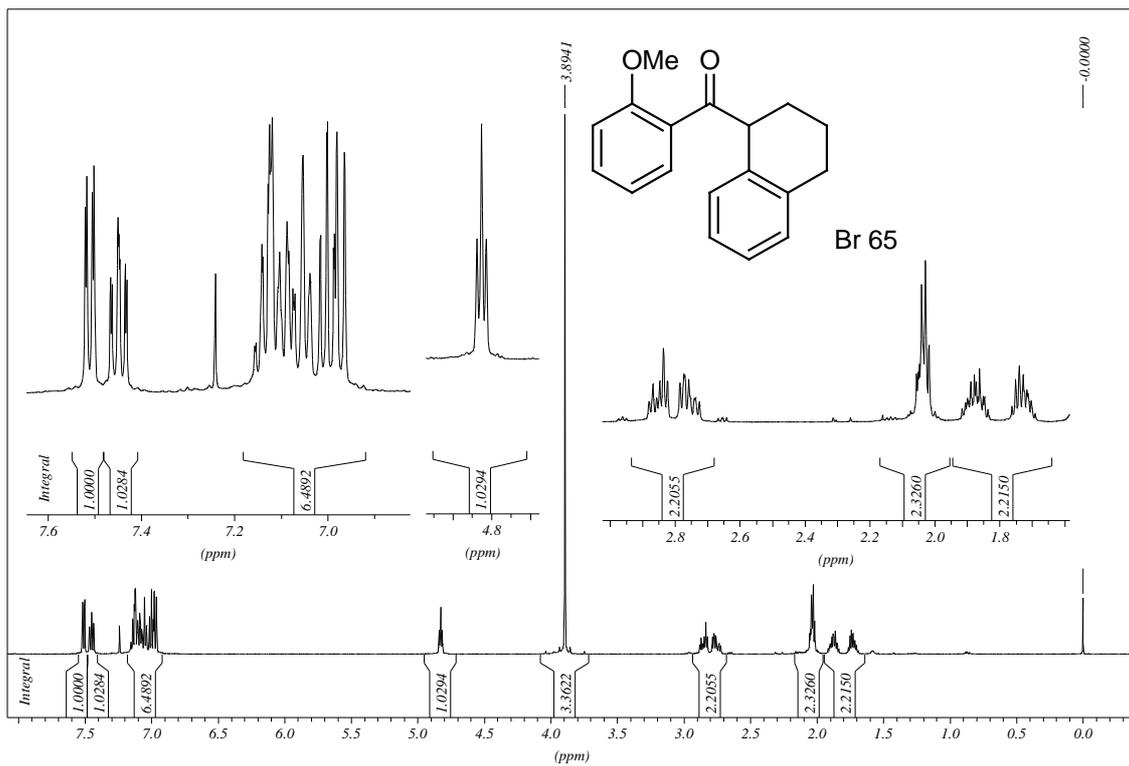


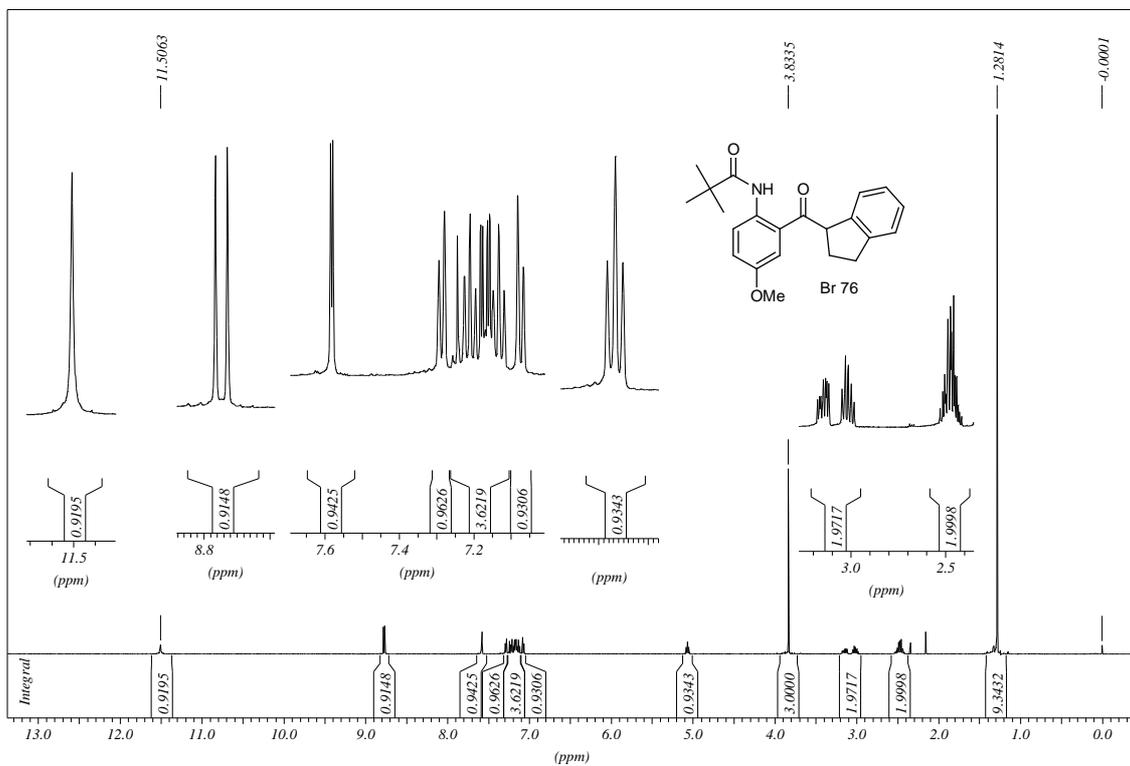
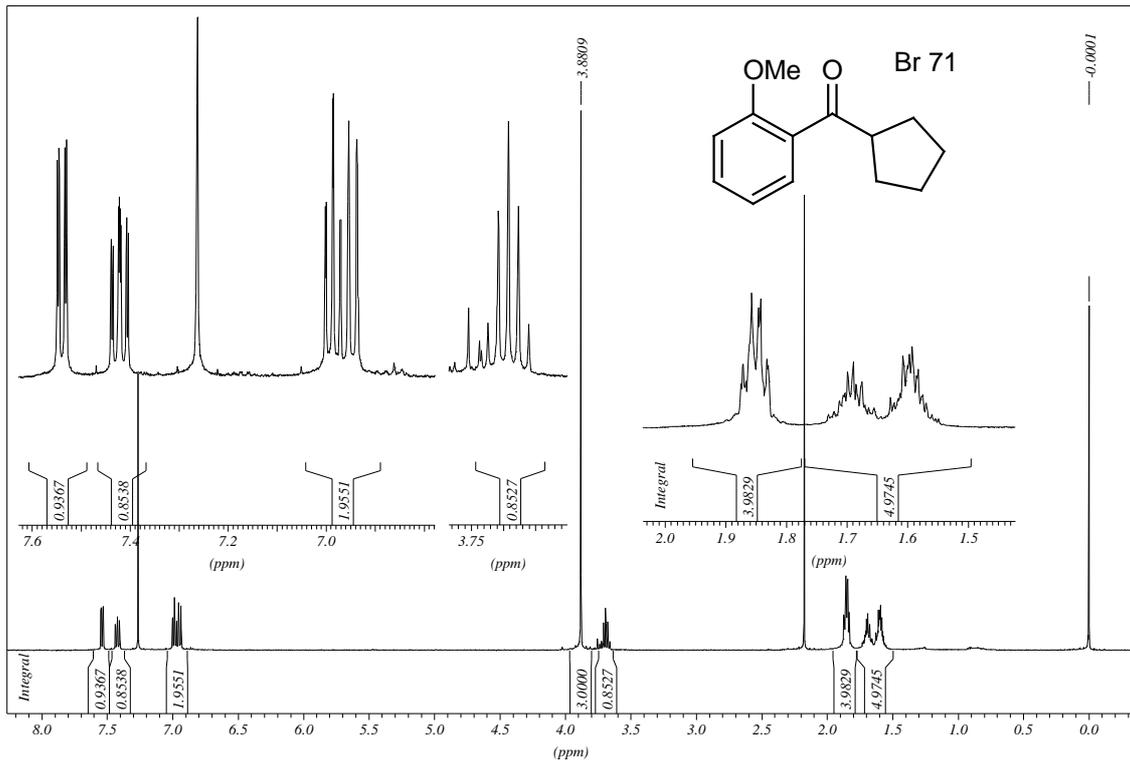


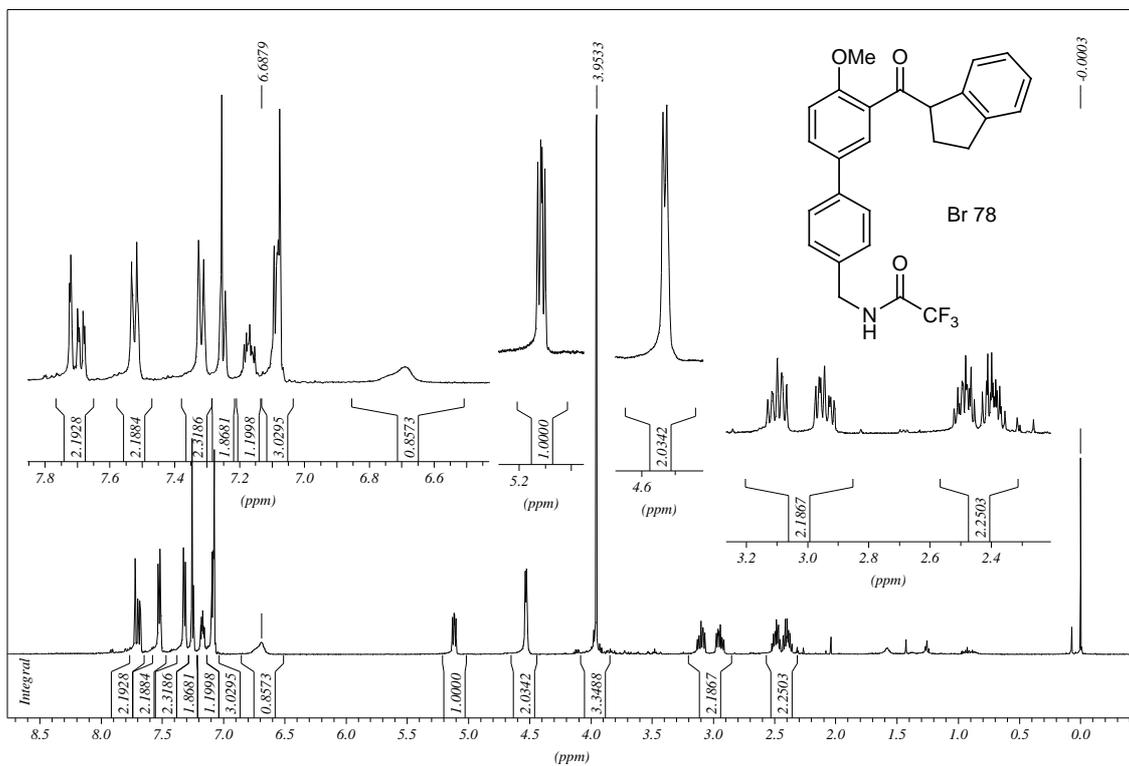
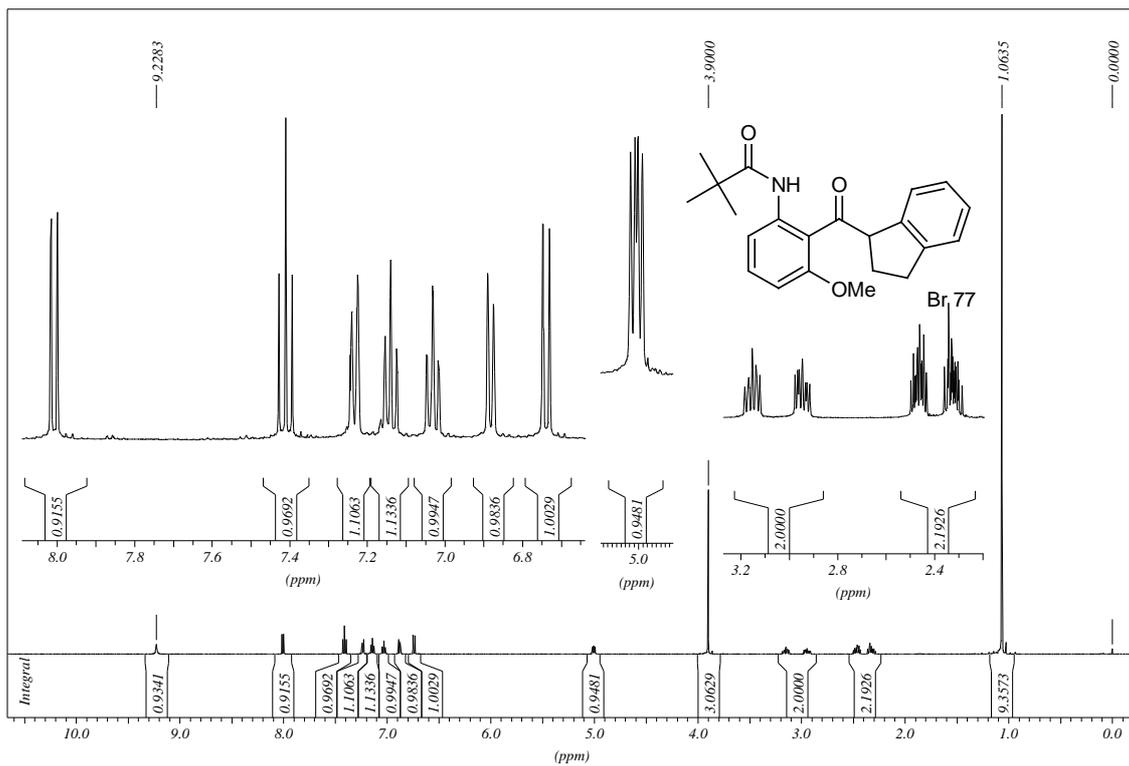


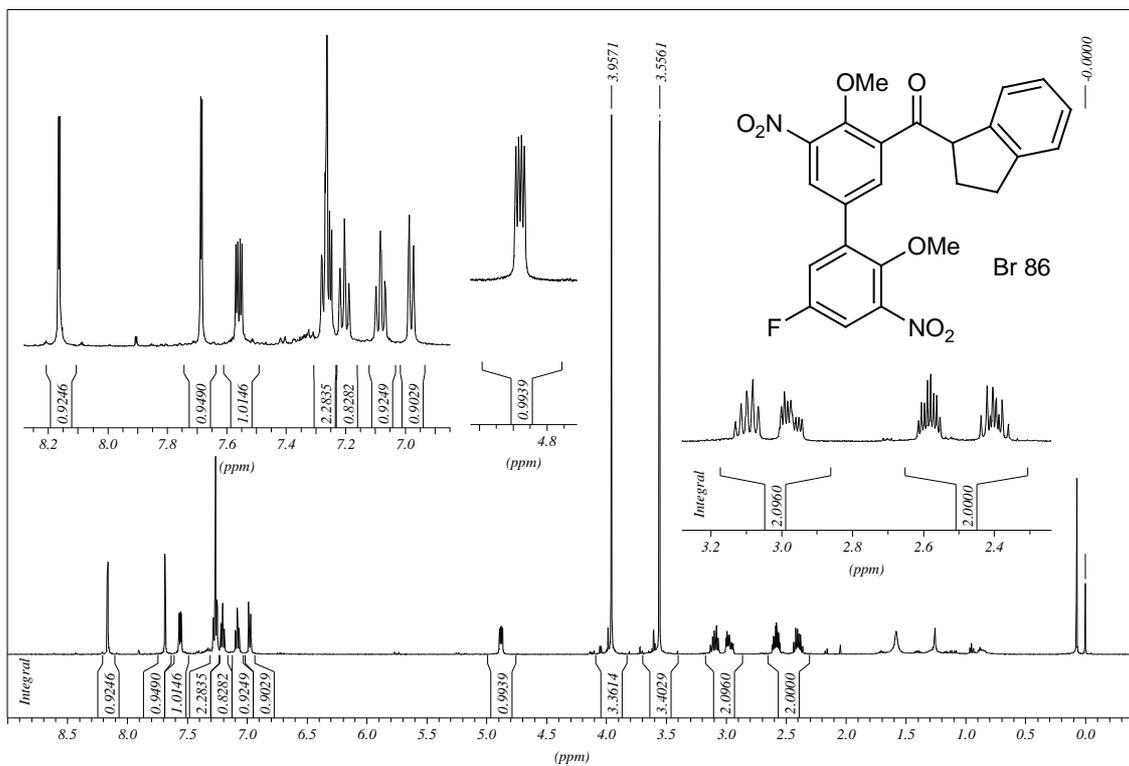
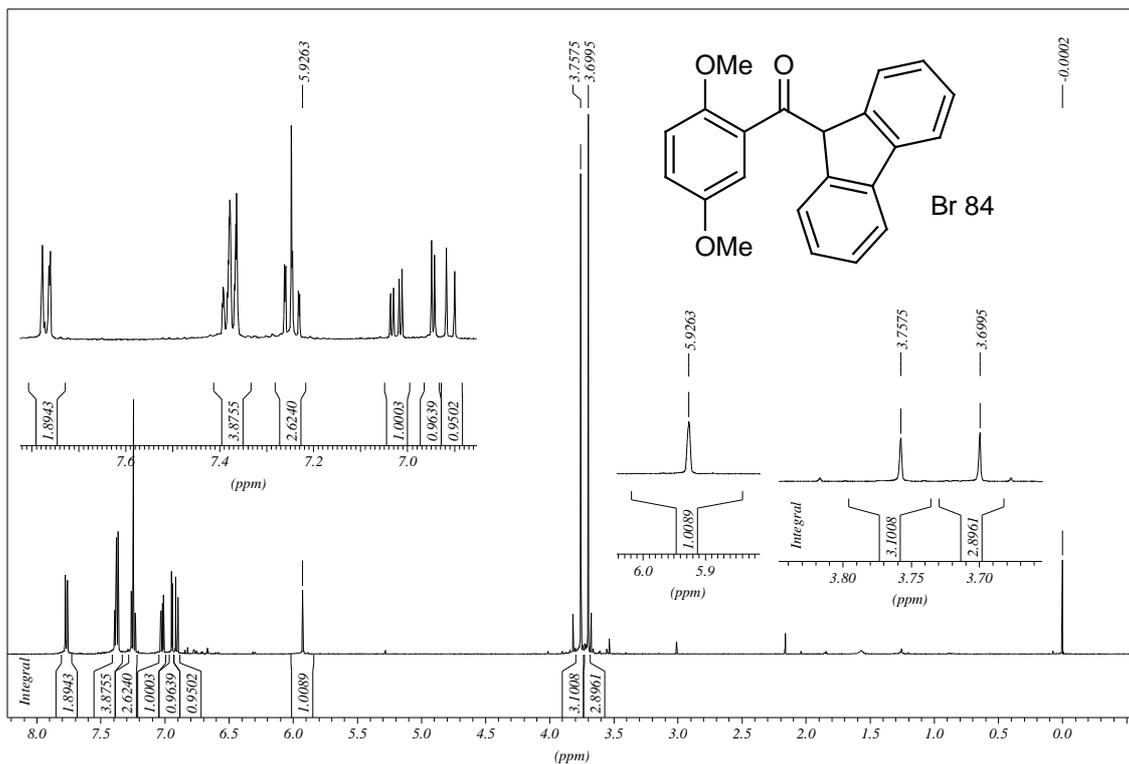


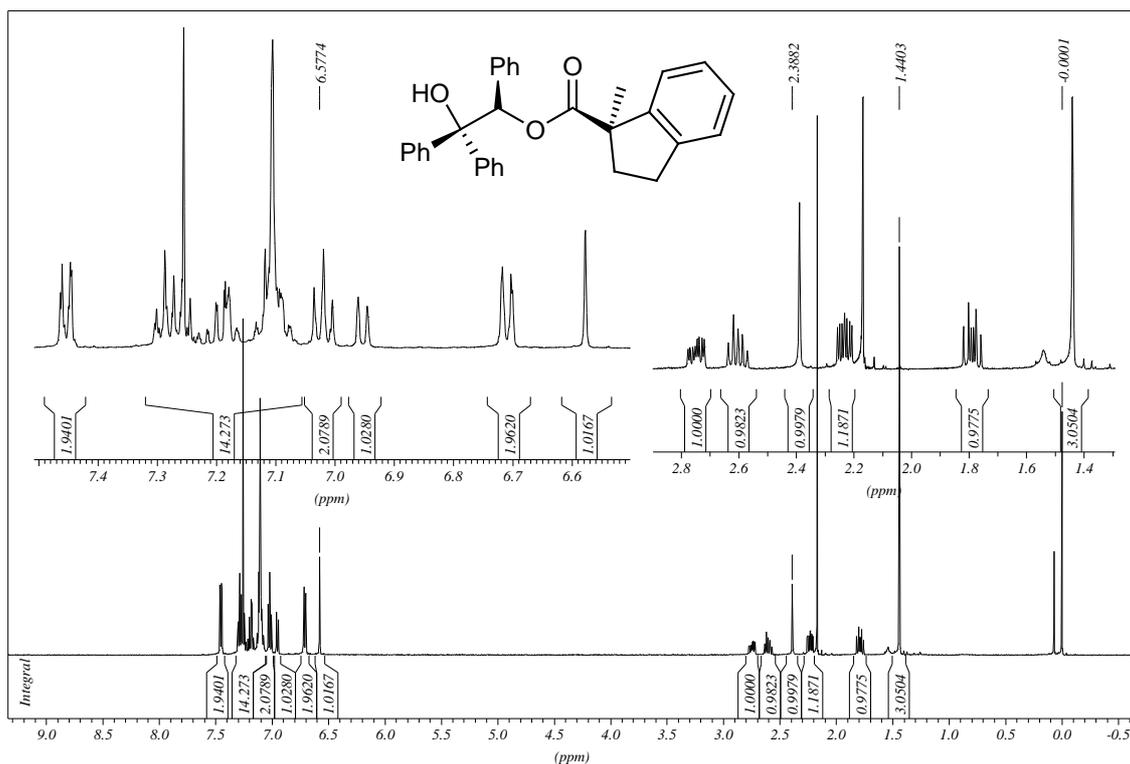




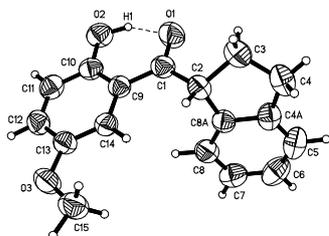








6.2 Kristalldaten und Angaben zur Strukturuntersuchung von Br 18



Kristalldaten

Empirische Formel

$C_{17}H_{16}O_3$

M_r

268.30

Kristallsystem

triklin

Raumgruppe

$P\bar{1}$

Gitterkonstanten

Verfeinerung der kleinsten Fehlerquadrate
nicht zentrierter Positionen von 1186
gleichmäßig im rez. Raum verteilten
Reflexen

a [Å]

8.5144(17)

b [Å]

8.6749(17)

c [Å]

10.608(2)

α [°]

69.36(3)

β [°]

66.37(3)

γ [°]	79.59(3)
V, Z, D_x	671.0(2) Å ³ , 2, 1.328 g/cm ³
Kristallfarbe	zitronengelb
Habitus	planar
Kristallgröße	0.7 x 0.2 x 0.1 mm ³
<i>Intensitätsdatensammlung</i>	
Meßtemperatur	18 °C
λ (Mo-K α)	0.71073 Å
μ	0.090 mm ⁻¹
θ -Bereich	2.20 – 25.94°
h,k,l -Bereich	-10 → 10, -10 → 10, -13 → 13
Gem. Reflexe	8404
Unabh. Reflexe	2443 [$R_{\text{int}} = 0.0178$]
Beob. Reflexe	1647 ($F_o^2 > 2 \sigma(F_o^2)$)
Korrekturen	Lp
<i>Verfeinerung</i>	
Verfahren	kleinste Fehlerquadratsumme nach F^2 , volle Matrix
Daten / Parameter	2443 / 245
Anpassungsgüte	$S = 0.975^a$
R -Werte	$R1 = 0.0341$,
$[F_o^2 > 2 \sigma(F_o^2)]$	$wR2 = 0.0645^a$
$\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}$	0.130 / -0.110 eÅ ⁻³
$(\Delta/\sigma)_{\text{max}}$	0.000

$$^a S = [\Sigma (w(F_o^2 - F_c^2)^2) / (N_{hkl} - N_{\text{Parameter}})]^{1/2}; R1 = \Sigma | |F_o| - |F_c| | / \Sigma |F_o|;$$

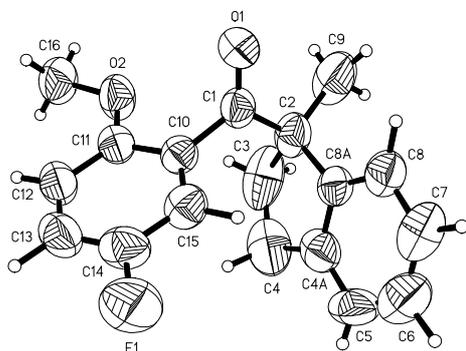
$$wR2 = [\Sigma (w(F_o^2 - F_c^2)^2) / \Sigma w (F_c^2)^2]^{1/2} \text{ mit } w = 1 / [\sigma^2 (F_o^2) + (0.7 ((F_o^2 + 2F_c^2)/3))^2].$$

Opus246.PDB:

CRYST1	8.514	8.675	10.608	69.36	66.37	79.59		
SCALE1	0.117448	-0.021585	-0.047009	0.000000				
SCALE2	0.000000	0.117206	-0.038324	0.000000				
SCALE3	0.000000	0.000000	0.108264	0.000000				
ATOM	1	O1	0	5.352	1.031	5.458	1.000	6.00
ATOM	2	O2	0	4.602	1.034	3.001	1.000	5.34
ATOM	3	H1	0	5.176	1.178	3.786	1.000	10.72
ATOM	4	O3	0	-0.099	-1.337	4.553	1.000	5.57
ATOM	5	C1	0	4.317	0.480	5.814	1.000	4.31
ATOM	6	C2	0	4.161	0.107	7.275	1.000	4.30
ATOM	7	H2	0	3.221	0.138	7.523	1.000	3.85
ATOM	8	C3	0	5.011	0.963	8.233	1.000	5.99
ATOM	9	H31	0	5.807	1.276	7.727	1.000	8.98
ATOM	10	H32	0	4.531	1.700	8.552	1.000	7.20
ATOM	11	C4	0	5.511	0.017	9.310	1.000	5.76
ATOM	12	H41	0	6.377	0.289	9.607	1.000	7.34
ATOM	13	H42	0	4.861	0.080	10.128	1.000	7.80
ATOM	14	C4A	0	5.458	-1.329	8.670	1.000	4.73
ATOM	15	C5	0	6.029	-2.526	9.069	1.000	6.10
ATOM	16	H5	0	6.603	-2.533	9.833	1.000	6.90
ATOM	17	C6	0	5.823	-3.661	8.321	1.000	6.35

ATOM	18	H6	0	6.245	-4.478	8.569	1.000	7.49
ATOM	19	C7	0	5.034	-3.634	7.201	1.000	5.67
ATOM	20	H7	0	4.919	-4.479	6.674	1.000	7.40
ATOM	21	C8	0	4.452	-2.447	6.800	1.000	4.89
ATOM	22	H8	0	3.898	-2.414	5.967	1.000	6.15
ATOM	23	C8A	0	4.674	-1.301	7.532	1.000	4.11
ATOM	24	C9	0	3.283	0.140	4.827	1.000	3.84
ATOM	25	C10	0	3.489	0.431	3.474	1.000	4.22
ATOM	26	C11	0	2.506	0.108	2.550	1.000	4.78
ATOM	27	H11	0	2.677	0.331	1.650	1.000	5.15
ATOM	28	C14	0	2.071	-0.463	5.204	1.000	4.01
ATOM	29	H14	0	1.922	-0.652	6.107	1.000	3.69
ATOM	30	C12	0	1.344	-0.478	2.942	1.000	4.69
ATOM	31	H12	0	0.649	-0.703	2.334	1.000	4.52
ATOM	32	C13	0	1.109	-0.767	4.282	1.000	4.20
ATOM	33	C15	0	-0.424	-1.613	5.898	1.000	5.80
ATOM	34	H15	0	-1.349	-2.032	5.859	1.000	7.51
ATOM	35	H15	0	-0.461	-0.747	6.435	1.000	7.63
ATOM	36	H15	0	0.267	-2.252	6.270	1.000	8.30

6.3 Kristalldaten und Angaben zur Strukturuntersuchung von *Br* 45



Kristalldaten

Empirische Formel

$C_{18}H_{17}O_2F$

M_r

284.32

Kristallsystem

monoklin

Raumgruppe

Cc

Gitterkonstanten

Verfeinerung der kleinsten Fehlerquadrate
nicht zentrierter Positionen von 4693
gleichmäßig im rez. Raum verteilten Reflexen

a [Å]

10.6577(11)

b [Å]

9.3905(10)

c [Å]

16.0240(16)

β [°]

108.487(12)

V , Z , D_x

1520.9(3) Å³, 4, 1.242 g/cm³

Kristallfarbe

fahlgelb

Habitus

prismatisch

Kristallgröße

1.0 x 0.85 x 2.0 mm³

Intensitätsdatensammlung

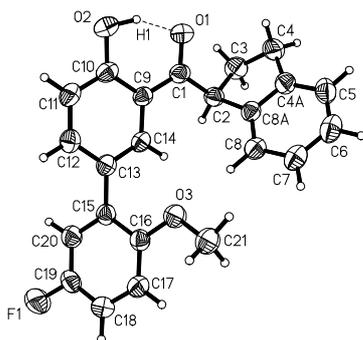
Meßtemperatur	18 °C
λ (Mo-K α)	0.71073 Å
μ	0.088 mm ⁻¹
θ -Bereich	2.68 – 25.94°
h,k,l -Bereich	-13 → 13, -11 → 11, -19 → 18
Gem. Reflexe	5861
Unabh. Reflexe	2855 [$R_{\text{int}} = 0.0631$]
Beob. Reflexe	1967 ($F_o^2 > 2 \sigma(F_o^2)$)
Korrekturen	Lp
Verfeinerung	
Verfahren	kleinste Fehlerquadratsumme nach F^2 , volle Matrix
Daten / Parameter	2855 / 258
Anpassungsgüte	$S = 0.988^a$
R-Werte	$R1 = 0.0369$,
$[F_o^2 > 2 \sigma(F_o^2)]$	$wR2 = 0.0847^a$
$\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}$	0.118 / -0.177 eÅ ⁻³
$(\Delta/\sigma)_{\text{max}}$	0.000
^a $S = [\sum (w(F_o^2 - F_c^2)^2) / (N_{hkl} - N_{\text{Parameter}})]^{1/2}$; $R1 = \sum F_o - F_c / \sum F_o $;	
$wR2 = [\sum (w(F_o^2 - F_c^2)^2) / \sum w (F_c^2)^2]^{1/2}$ mit $w = 1 / [\sigma^2 (F_o^2) + (0.017 ((F_o^2 + 2F_c^2)/3))^2]$.	

Opus269.PDB:

CRYST1	10.658	9.391	16.024	90.00	108.49	90.00		
SCALE1	0.093829	0.000000	0.031371	0.000000				
SCALE2	0.000000	0.106491	0.000000	0.000000				
SCALE3	0.000000	0.000000	0.065802	0.000000				
ATOM	1	O1	0	1.488	0.994	4.390	1.000	6.46
ATOM	2	C1	0	2.589	0.874	3.892	1.000	4.73
ATOM	3	O2	0	3.642	2.974	5.244	1.000	6.12
ATOM	4	C2	0	3.362	-0.438	3.969	1.000	5.69
ATOM	5	C3	0	4.875	-0.197	4.216	1.000	9.00
ATOM	6	H31	0	4.972	0.441	4.791	1.000	9.28
ATOM	7	H32	0	5.186	-0.974	4.819	1.000	10.52
ATOM	8	C4A	0	4.611	-0.896	1.952	1.000	6.21
ATOM	9	C4	0	5.571	-0.222	2.876	1.000	9.08
ATOM	10	H42	0	6.358	-0.639	2.993	1.000	9.21
ATOM	11	H41	0	5.692	0.711	2.456	1.000	10.80
ATOM	12	C5	0	4.750	-1.338	0.622	1.000	7.98
ATOM	13	H5	0	5.397	-1.174	0.220	1.000	9.41
ATOM	14	C6	0	3.685	-1.883	-0.021	1.000	8.23
ATOM	15	H6	0	3.702	-2.212	-1.009	1.000	14.07
ATOM	16	C7	0	2.492	-2.007	0.580	1.000	7.62
ATOM	17	H7	0	1.730	-2.385	0.031	1.000	10.98
ATOM	18	C8A	0	3.382	-1.030	2.563	1.000	4.78
ATOM	19	C8	0	2.305	-1.588	1.881	1.000	5.90
ATOM	20	H8	0	1.354	-1.627	2.309	1.000	8.35
ATOM	21	C9	0	2.669	-1.372	4.972	1.000	9.79
ATOM	22	H91	0	2.583	-1.083	5.744	1.000	8.96
ATOM	23	H93	0	1.634	-1.694	4.652	1.000	17.97

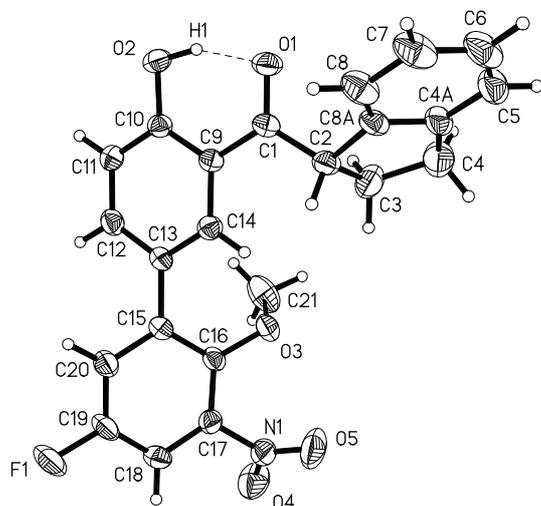
ATOM	24	H92	0	3.147	-2.170	5.031	1.000	13.54
ATOM	25	C10	0	3.184	2.048	3.152	1.000	4.39
ATOM	26	C11	0	3.660	3.134	3.887	1.000	4.64
ATOM	27	C12	0	4.123	4.275	3.236	1.000	5.61
ATOM	28	H12	0	4.494	5.013	3.743	1.000	6.77
ATOM	29	C13	0	4.091	4.334	1.865	1.000	6.40
ATOM	30	H13	0	4.454	5.175	1.417	1.000	6.79
ATOM	31	C14	0	3.633	3.264	1.156	1.000	6.27
ATOM	32	F1	0	3.604	3.305	-0.200	1.000	9.89
ATOM	33	C15	0	3.179	2.112	1.779	1.000	5.37
ATOM	34	H15	0	2.821	1.297	1.197	1.000	7.17
ATOM	35	C16	0	3.982	4.082	6.070	1.000	7.25
ATOM	36	H16	0	4.889	4.381	5.986	1.000	10.46
ATOM	37	H16	0	3.820	3.697	6.941	1.000	9.14
ATOM	38	H16	0	3.320	4.804	5.922	1.000	9.41

6.4 Kristalldaten und Angaben zur Strukturuntersuchung von Br 35



ATOM	12	C4	0	5.497	5.766	-0.947	1.000	5.68
ATOM	13	H41	0	6.181	5.309	-1.515	1.000	6.45
ATOM	14	H42	0	5.693	6.719	-0.964	1.000	6.07
ATOM	15	C5	0	6.570	4.833	1.256	1.000	5.72
ATOM	16	H5	0	7.469	4.906	0.859	1.000	6.44
ATOM	17	C6	0	6.317	4.311	2.515	1.000	5.88
ATOM	18	H6	0	7.065	4.010	3.091	1.000	7.08
ATOM	19	C7	0	5.033	4.213	2.994	1.000	5.39
ATOM	20	H7	0	4.889	3.821	3.892	1.000	6.36
ATOM	21	C8	0	3.966	4.640	2.226	1.000	4.70
ATOM	22	H8	0	3.044	4.556	2.562	1.000	5.27
ATOM	23	C9	0	1.567	7.341	1.024	1.000	3.71
ATOM	24	C10	0	1.095	8.670	1.154	1.000	4.26
ATOM	25	C11	0	0.003	8.939	1.975	1.000	4.69
ATOM	26	H11	0	-0.312	9.831	2.021	1.000	4.85
ATOM	27	C12	0	-0.587	7.934	2.697	1.000	4.44
ATOM	28	H12	0	-1.332	8.140	3.293	1.000	3.97
ATOM	29	C13	0	-0.140	6.608	2.615	1.000	3.86
ATOM	30	C14	0	0.914	6.339	1.755	1.000	3.81
ATOM	31	H14	0	1.225	5.464	1.652	1.000	3.28
ATOM	32	C15	0	-0.769	5.546	3.457	1.000	3.86
ATOM	33	C16	0	-0.019	4.792	4.374	1.000	4.01
ATOM	34	C17	0	-0.629	3.851	5.185	1.000	4.77
ATOM	35	H17	0	-0.102	3.376	5.827	1.000	5.84
ATOM	36	C18	0	-1.989	3.633	5.106	1.000	5.09
ATOM	37	H18	0	-2.425	2.973	5.652	1.000	5.97
ATOM	38	C19	0	-2.710	4.371	4.222	1.000	4.90
ATOM	39	C20	0	-2.139	5.315	3.400	1.000	4.69
ATOM	40	H20	0	-2.723	5.767	2.759	1.000	5.74
ATOM	41	C21	0	2.075	4.551	5.520	1.000	6.25
ATOM	42	H21	0	2.975	4.934	5.409	1.000	8.14
ATOM	43	H21	0	2.121	3.583	5.495	1.000	7.94
ATOM	44	H21	0	1.586	4.802	6.354	1.000	8.09
ATOM	45	C4A	0	5.494	5.252	0.469	1.000	4.75
ATOM	46	C8A	0	4.199	5.158	0.959	1.000	4.03

6.5 Kristalldaten und Angaben zur Strukturuntersuchung von Br 85



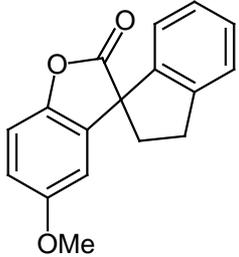
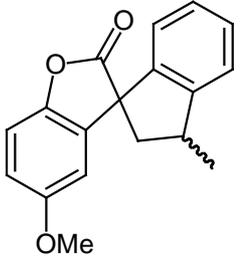
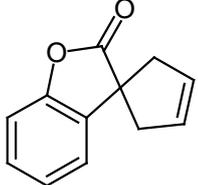
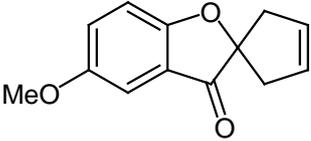
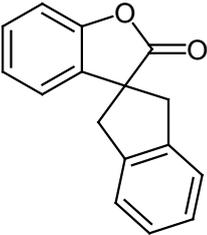
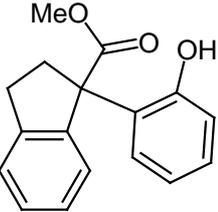
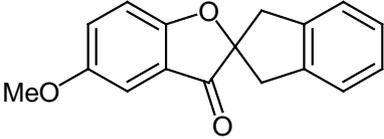
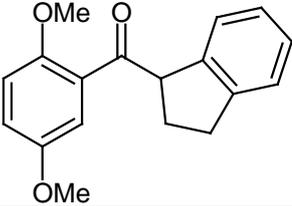
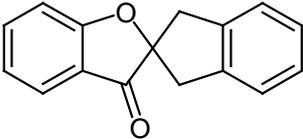
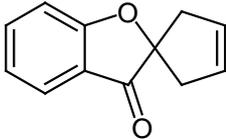
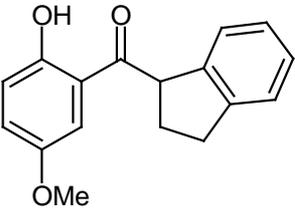
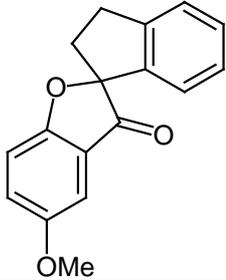
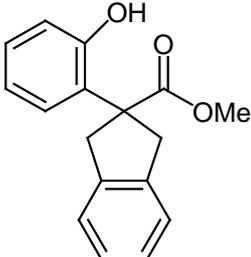
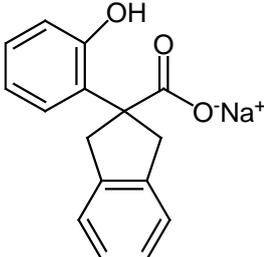
Identification code	opus538
Empirical formula	C ₂₃ H ₁₈ F N O ₅
Formula weight	407.38
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	triclinic
Space group	P -1
Unit cell dimensions	a = 8.4031(8) Å α = 94.777(11)°. b = 9.3195(12) Å β = 90.764(12)°. c = 12.3688(12) Å γ = 95.202(11)°.
Volume	961.08(18) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.408 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.106 mm ⁻¹
F(000)	424
Crystal size	0.3 x 0.2 x 0.2 mm ³
Theta range for data collection	2.20 to 26.07°.
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 10, -11 ≤ k ≤ 11, -15 ≤ l ≤ 15
Reflections collected	13901
Independent reflections	3536 [R(int) = 0.0783]
Completeness to theta = 26.07°	92.5 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3536 / 0 / 276
Goodness-of-fit on F ²	0.759
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0322, wR2 = 0.0543
R indices (all data)	R1 = 0.0874, wR2 = 0.0578
Largest diff. peak and hole	0.152 and -0.118 e.Å ⁻³

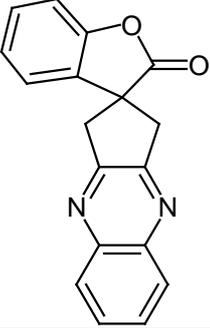
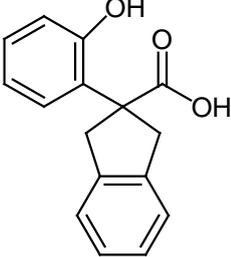
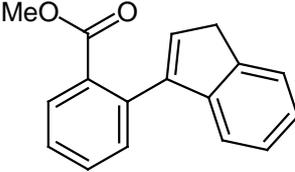
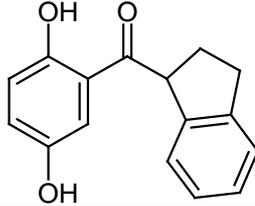
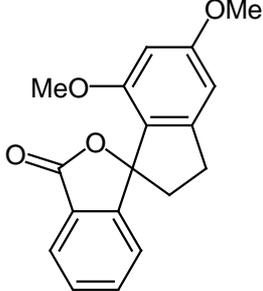
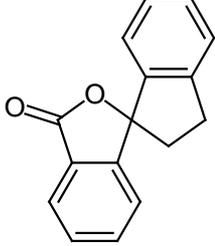
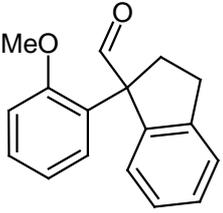
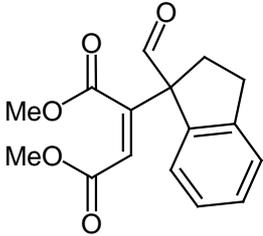
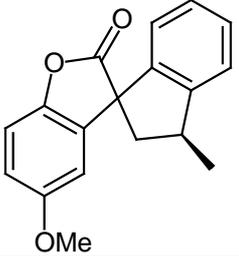
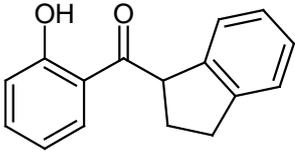
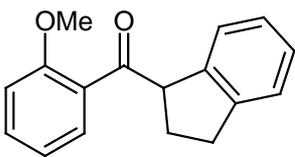
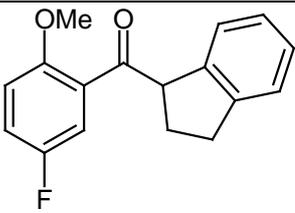
Opus538.PDB:

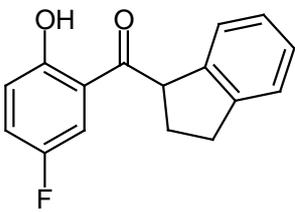
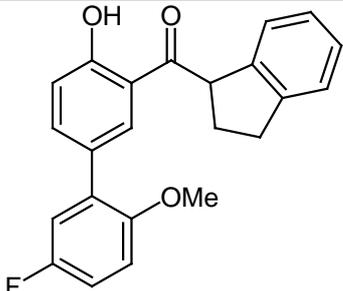
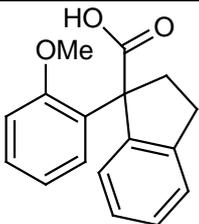
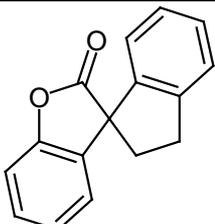
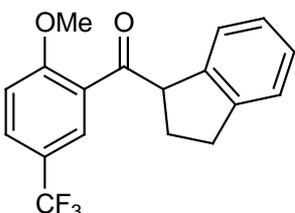
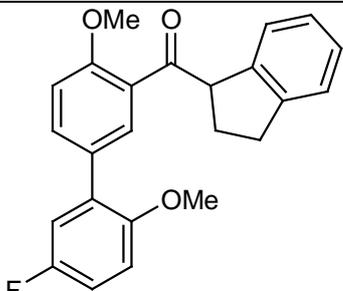
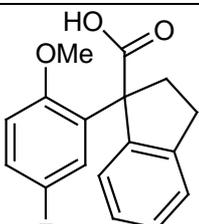
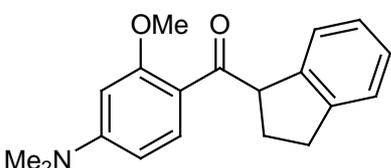
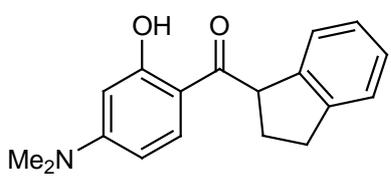
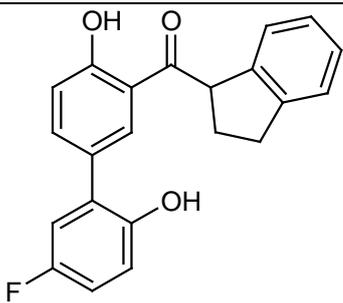
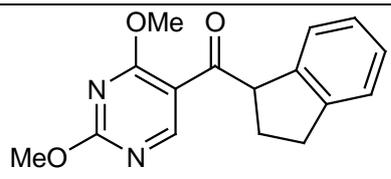
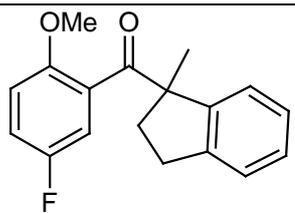
```
CRYST1 8.403 9.319 12.369 94.78 90.76 95.20
SCALE1 0.119004 0.010834 0.002515 0.000000
SCALE2 0.000000 0.107746 0.009175 0.000000
SCALE3 0.000000 0.000000 0.081148 0.000000
ATOM 1 F1 0 7.024 11.571 10.238 1.000 7.85
ATOM 2 O1 0 2.301 3.466 10.256 1.000 4.66
ATOM 3 O2 0 2.372 4.671 12.502 1.000 4.49
ATOM 4 H1 0 2.220 4.048 11.845 1.000 8.77
ATOM 5 O3 0 7.584 6.225 9.479 1.000 4.85
ATOM 6 O4 0 10.642 8.314 8.963 1.000 7.74
ATOM 7 O5 0 9.437 7.208 7.639 1.000 10.54
ATOM 8 N1 0 9.573 7.935 8.569 1.000 5.52
ATOM 9 C1 0 3.142 4.233 9.789 1.000 3.66
ATOM 10 C2 0 3.628 4.005 8.384 1.000 4.14
ATOM 11 H2 0 3.766 4.868 7.940 1.000 4.97
ATOM 12 C3 0 4.959 3.222 8.421 1.000 6.33
ATOM 13 H31 0 5.689 3.785 8.118 1.000 7.59
ATOM 14 H32 0 5.152 2.928 9.325 1.000 7.59
ATOM 15 C4 0 4.808 2.043 7.517 1.000 6.87
ATOM 16 H41 0 5.412 2.115 6.761 1.000 8.24
ATOM 17 H42 0 5.004 1.222 7.994 1.000 8.24
ATOM 18 C4A 0 3.393 2.055 7.058 1.000 4.97
ATOM 19 C5 0 2.748 1.167 6.248 1.000 6.51
ATOM 20 H5 0 3.199 0.429 5.906 1.000 7.81
ATOM 21 C6 0 1.430 1.374 5.944 1.000 7.21
ATOM 22 H6 0 0.982 0.765 5.403 1.000 8.65
ATOM 23 C7 0 0.761 2.473 6.431 1.000 6.88
ATOM 24 H7 0 -0.133 2.609 6.212 1.000 8.26
ATOM 25 C8 0 1.411 3.364 7.236 1.000 5.79
ATOM 26 H8 0 0.964 4.108 7.569 1.000 6.95
ATOM 27 C8A 0 2.737 3.151 7.551 1.000 4.19
ATOM 28 C9 0 3.710 5.304 10.600 1.000 3.29
ATOM 29 C10 0 3.299 5.466 11.933 1.000 3.47
ATOM 30 C11 0 3.848 6.461 12.703 1.000 4.11
ATOM 31 H11 0 3.576 6.568 13.586 1.000 4.93
ATOM 32 C12 0 4.794 7.294 12.176 1.000 4.05
ATOM 33 H12 0 5.146 7.971 12.706 1.000 4.87
ATOM 34 C13 0 5.245 7.157 10.869 1.000 3.39
ATOM 35 C14 0 4.685 6.168 10.106 1.000 3.66
ATOM 36 H14 0 4.967 6.069 9.225 1.000 4.39
ATOM 37 C15 0 6.293 8.056 10.339 1.000 3.50
ATOM 38 C16 0 7.415 7.559 9.680 1.000 3.60
ATOM 39 C17 0 8.372 8.443 9.234 1.000 3.82
ATOM 40 C18 0 8.285 9.796 9.406 1.000 4.30
ATOM 41 H18 0 8.949 10.373 9.104 1.000 5.16
ATOM 42 C19 0 7.172 10.251 10.046 1.000 4.84
ATOM 43 C20 0 6.189 9.423 10.505 1.000 4.36
ATOM 44 H20 0 5.445 9.782 10.932 1.000 5.24
ATOM 45 C21 0 8.007 5.509 10.633 1.000 7.54
ATOM 46 H21 0 8.157 4.589 10.403 1.000 11.30
```

ATOM	47	H21	0	7.328	5.563	11.310	1.000	11.30
ATOM	48	H21	0	8.822	5.892	10.967	1.000	11.30

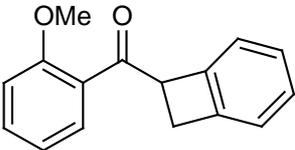
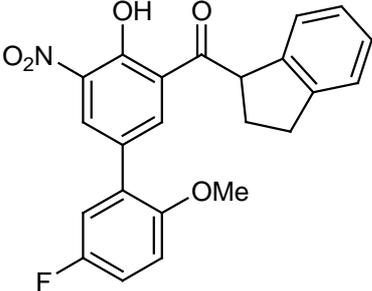
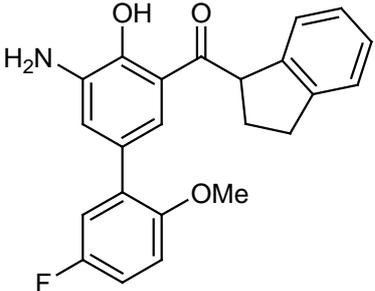
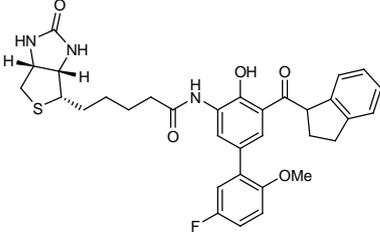
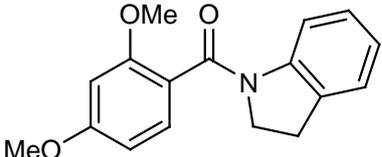
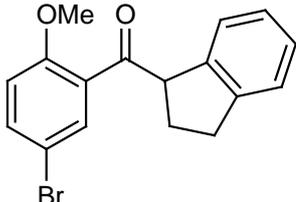
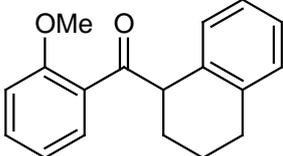
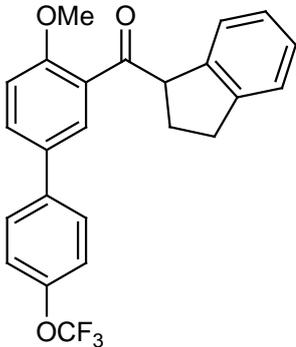
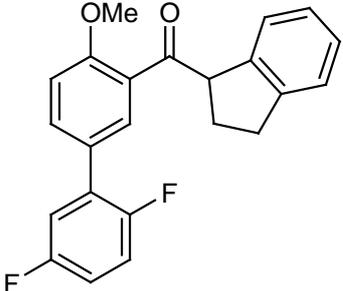
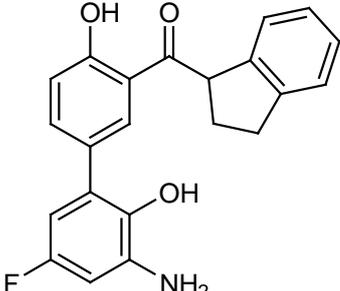
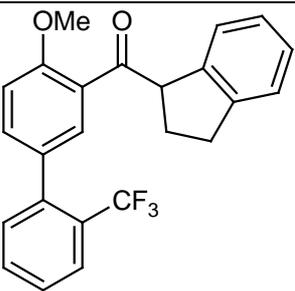
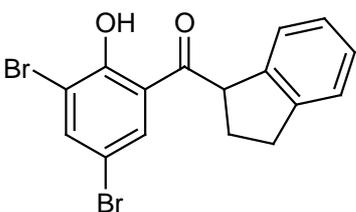
7 Zusammenfassung der Br - Verbindungen

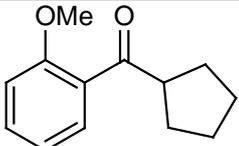
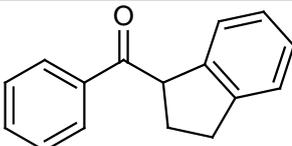
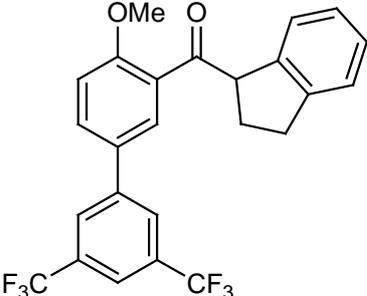
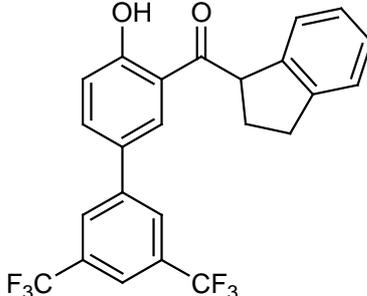
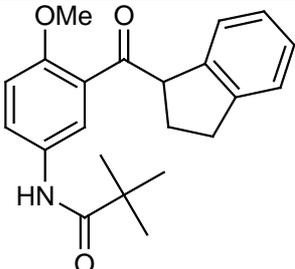
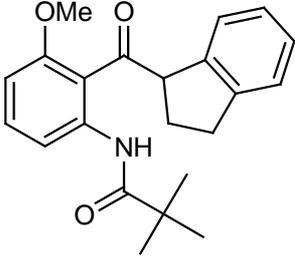
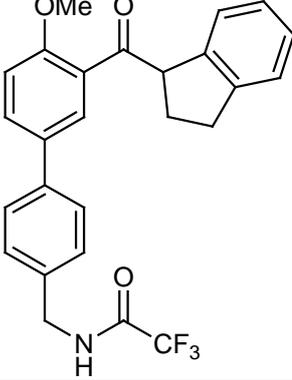
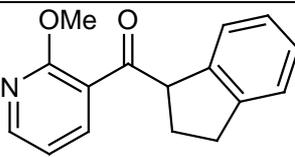
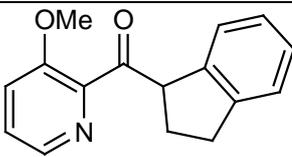
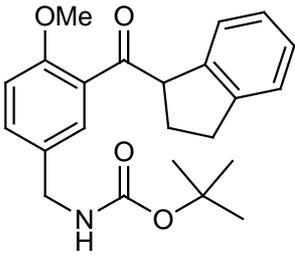
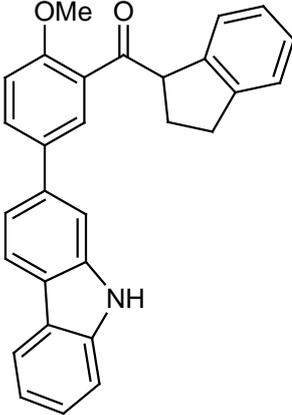
Bez.	Struktur	IC ₅₀ [μM]	K _i [μM]	Bez.	Struktur	IC ₅₀ [μM]	K _i [μM]
Br 6 ¹⁶			6	Br 7 ¹⁶			20
Br 8 ¹⁶			150	Br 9 ¹⁶			65
Br 10 ¹⁶			6.5 bzw. 30 bzw. inakt	Br 11 ¹⁶			27
Br 12 ¹⁶			100 bzw. inakt	Br 13 ¹⁶			50
Br 16 ¹⁶			inakt	Br 17 ¹⁶			1000
Br 18		17 bzw. 5.8	12 bzw. 8.7	Br 19		100	77
Br 20		104	96	Br 21		35	45

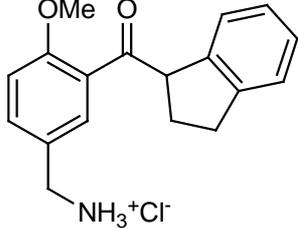
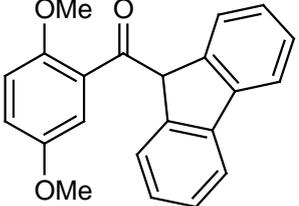
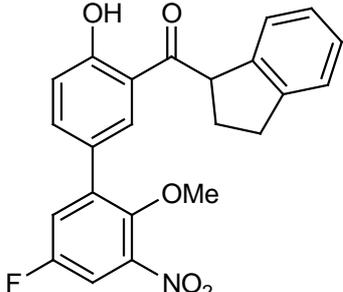
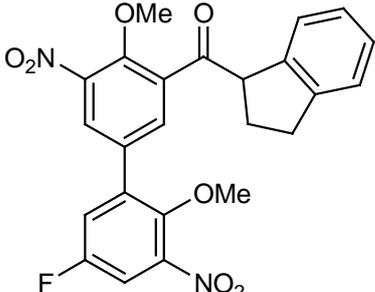
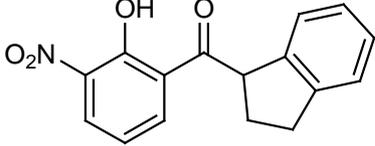
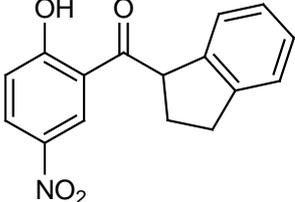
Bez.	Struktur	IC ₅₀ [μM]	K _i [μM]	Bez.	Struktur	IC ₅₀ [μM]	K _i [μM]
Br 22		unl.	unl.	Br 23		21	23
Br 24		14.1	13.2	Br 25		33	33.4
Br 26		54.3	54.7	Br 27		unl.	unl.
Br 28		87.0	87.4	Br 29		7.9	8.2
Br 30			~300	Br 31		4.4	5.1
Br 32		4.5	6.2	Br 33		8.2	8.7

Bez.	Struktur	IC ₅₀ [μM]	K _i [μM]	Bez.	Struktur	IC ₅₀ [μM]	K _i [μM]
Br 34		8.6	14.8	Br 35		1.3	1.7
Br 36		617	615	Br 37		15.9	30.8
Br 38		3.3	4.0	Br 39		4.9	4.9
Br 40		149	149	Br 41		57.0	54.5
Br 42		45.0	44.5	Br 43		3.1	3.1
Br 44		79.5	146.3	Br 45		18.1	18.9

Bez.	Struktur	IC ₅₀ [μM]	K _i [μM]	Bez.	Struktur	IC ₅₀ [μM]	K _i [μM]
Br 46		14.2	21.6	Br 47		77.9	78.3
Br 48		>100	>100	Br 49		84.2	85.3
Br 50		5.4	5.5	Br 51		6.0	6.0
Br 52		23.1	23.3	Br 53		16.1	16.2
Br 53 Biotin		45.0	45.2	Br 54		31.0	46.4
Br 55		2.8	4.5	Br 56		4.7	5.3
Br 57		0.496	0.500	Br 58		0.168	0.198

Bez.	Struktur	IC ₅₀ [μM]	K _i [μM]	Bez.	Struktur	IC ₅₀ [μM]	K _i [μM]
Br 60		28.7	34.9	Br 61		1.10	1.10
Br 62		4.61	4.93	Br 62 Biotin		1.50	1.42
Br 63			> 100	Br 64			12.5
Br 65			> 100	Br 66		1.44	1.44
Br 67		3.64	3.91	Br 68		0.406	0.407
Br 69			2.84	Br 70			10

Bez.	Struktur	IC ₅₀ [μM]	K _i [μM]	Bez.	Struktur	IC ₅₀ [μM]	K _i [μM]
Br 71			> 100	Br 72			39.3
Br 73		3.21	3.54	Br 74		1.10	1.38
Br 75			> 30	Br 76			> 30
Br 77			inakt.	Br 78			inakt.
Br 79			inakt.	Br 80			7.86
Br 81			~100	Br 82		1.34	1.90

Bez.	Struktur	IC ₅₀ [μM]	K _i [μM]	Bez.	Struktur	IC ₅₀ [μM]	K _i [μM]
Br 83		2.93	3.09	Br 84			> 30
Br 85			6.8	Br 86			2.5
Br 87			> 30	Br 88			> 30

8 Abkürzungen

Abb.: Abbildung	<i>o</i> : <i>ortho</i>
Ac: Acetyl	m: Multiplett (NMR)
Bu: Butyl	<i>m</i> : <i>meta</i>
BuLi: Butyllithium	Me: Methyl
bzw.: beziehungsweise	MS: Massenspektroskopie
CD: Circulardichroismus	NMR: Kernresonanz (nuclear magnetic resonance)
d: Dublett (NMR)	<i>p</i> : <i>para</i>
Darst.: Darstellung	PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cell
dba: Dibenzylidenaceton	Ph: Phenyl
DME: Dimethoxyethan	Pr: Propyl
DMF: <i>N,N</i> -Dimethylformamid	q: Quartett (NMR)
dppf: (1,1')-Bis(diphenylphosphino)ferrocen	RT: Raumtemperatur
Et: Ethyl	s: Singulett (NMR)
GC: Gaschromatographie	t: Triplett (NMR)
h: Stunde	Tab.: Tabelle
HDA: Diisopropylamin	tech.: technisch
IR: Infrarot	THF: Tetrahydrofuran
LDA: Lithiumdiisopropylamin	TMEDA: Tetramethylethylendiamin
LAH: Lithiumaluminiumhydrid	TMS: Trimethylsilyl
LiHMDS: Lithiumhexamethyldisilazid	TosMIC: (<i>p</i> -Toluolsulfonyl)-methylisocyanid
Lit.: Literatur	z.B.: zum Beispiel
LM: Lösungsmittel	

9 Literaturverzeichnis

- ¹ A. L. Lehninger, *Biochemie*, 3. Aufl., VCH Weinheim **1985**
- ² G. Fischer, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 119
- ³ G. Fischer, *Angew. Chemie* **1994**, 106, 1479
- ⁴ J. Fanghänel, *Angew. Chemie* **2003**, 115, 5, 506
- ⁵ G. Fischer, H. Bang, C. Mech, *Biomed. Biochim. Acta* **1984**, 43, 1101
- ⁶ R. Ranganathan, K. P. Lu, T. Hunter, J. P. Noel, *Cell* **1997**, 89, 875
- ⁷ J. D. Joseph, E. S. Yeh, K. I. Swenson, A. R. Means, E. Winkler, *Progress in Cell Cycle Res.* **2003**, 5, 477
- ⁸ R. Ranganathan, K. P. Lu, T. Hunter, J. P. Noel, *Cell* **1997**, 89, 875
- ⁹ M. B. Yaffe, M. Schutkowski, M. Shen, X. Z. Zhou, P. T. Stukenberg, J.-U. Rahfeld, J. Xu, J. Kuang, M. W. Kirschner, G. Fischer, L. C. Kantley, K. P. Lu, *Science* **1997**, 278, 1957
- ¹⁰ K.P.Lu, S. D. Hanes, T. Hunter, *Nature* **1996**, 380, 544
- ¹¹ E. Bayer, M. Thutewohl, C. Christner, T. Tradler, F. Osterkamp, H. Waldmann, P. Bayer, *Chem. Comm.* **2005**, 516
- ¹² L. Henning, C. Christner, M. Kipping, B. Schelbert, K.P. Rücknagel, S. Grabley, G. Küllertz, G. Fischer, *Biochemistry* **1998**, 37, 5953
- ¹³ T. Uchida, M. Takamiya, M. Takahashi, H. Miyashita, H. Ikeda, T. Terada, Y. Matsuo, M. Shirouzu, S. Yokoyama, F. Fujimori, T. Hunter, *Chem. Biol.* **2003**, 1, 15
- ¹⁴ D. Wildemann, F. Erdmann, B. Hernandez Alvarez, G. Stoller, X. Z. Zhou, J. Fanghänel, M. Schutkowski, K. P. Lu, G. Fischer, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2147
- ¹⁵ Y. Zhang, *Mini Reviews in Org. Chem.*, **2004**, 1, 233
- ¹⁶ A. Hessamian-Alinejad, Dissertation **2002**, Universität Düsseldorf
- ¹⁷ A. Hessamian-Alinejad, M. Braun, G. Fischer, B. Hernandez Alvarez, H. Fliri, *Eur. Pat.* 9365, **2002**; *Chem. Abstr.* **2002**, 139, 381371
- ¹⁸ D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5816 und Supporting Info
- ¹⁹ M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1473
- ²⁰ N. A. Beare, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 541
- ²¹ J. M. Fox, X. Huang, A. Chieffi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1360
- ²² M. Braun, W. Kotter, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 520; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, 43, 514.
- ²³ D. M. Heathcote, G. A. De Boos, J. H. Atherton, M. I. Page, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 3, 535
- ²⁴ T. Miettinen, *Acta Chem. Scand. B.* **1978**, 32, 613
- ²⁵ M.T. Bare, *Eur. Pat.* 441598, **1991**; *Chem. Abst.* **1991**, 115 183085
- ²⁶ P. Beak, A. Brown, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 34
- ²⁷ E. Negishi, A. King, N. Okukado, *J. Org. Chem* **1977**, 42, 10, 1823
- ²⁸ M.N. Kanvinde, R.M. Kelkar, M.V. Paradkar, *Synth. Comm.* **1993**, 23(7), 961-969
- ²⁹ D. Desai, P. Lakhlani, D. Mendes, K. S. Varma, P.S. Fernandes, *Indian J. Chem. B* **1981**, 11, 1005
- ³⁰ J. F. Bunett, J. A. Skorc, *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 3836
- ³¹ D. L. Boger, I. C. Jacobson, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2037
- ³² D. L. Boger, I. C. Jacobson, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2115
- ³³ D. L. Boger, I. C. Jacobson, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1919
- ³⁴ S. M. Bennett, D. L. J. Clive, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1986**, 11, 878
- ³⁵ D. L. Clive, A. G. Angoh, S. M. Bennett, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1339
- ³⁶ T. A. Brandt, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 1367
- ³⁷ H. Sakurai, Y. Imamoto, T. Hirao, *Chem. Lett.*, **2002**, 44

- ³⁸ B. Hauer, J. F. Bickley, J. Massue, P. C. A. Pena, S. M. Roberts, J. Skidmore, *Can. J. Chem.*, **2002**, *80*, 546
- ³⁹ B. Meyer, Dissertation **1997**, Universität Düsseldorf
- ⁴⁰ R. Martin, *Monatsh.*, **1981**, *112*, 1155
- ⁴¹ J. E. Gowan, M. F. Lynch, N. S. O'Connor, E. M. Philbin, T. S. Wheeler, *J. Chem. Soc.* **1958**, 2495
- ⁴² N. P. Buu-Hoi, D. Lavit, N. D. Xuong, *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1617
- ⁴³ J. K. Stille, R. A. Newsom, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1375
- ⁴⁴ H. O. House, A. V. Prabhu, J. M. Wilkins, L. F. Lee, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3067
- ⁴⁵ J. Singh, N. Satyamurthi, I. S. Aidhen, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 340
- ⁴⁶ M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 517
- ⁴⁷ Sowinsky, *Berichte* **1891**, *24*, 2358
- ⁴⁸ M. M. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6254
- ⁴⁹ S. Yamamoto, S. Hashiguchi, S. Miki, Y. Igata, T. Watanabe, M. Shiraishi, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *4*, 734
- ⁵⁰ K. K. Laali, G. F. Koser, S. Subramanyam, D. A. Forsyth, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1385
- ⁵¹ T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., Wiley, New York, **1991**
- ⁵² J. F. W. McOmie, M. L. Watts, D. E. West, *Tetrahedron* **1968**, *5*, 2289
- ⁵³ S. V. Sunthakar, H. Gilman, *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 8
- ⁵⁴ D. W. Slocum, C. A. Jennings, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3653
- ⁵⁵ F. Trecourt, M. Mallet, F. Marsais, G. Queguiner, *J. Org. Chem.* **1988**, *7*, 1367
- ⁵⁶ F. Marsais, G. Le Nard, G. Quéguiner, *Synthesis* **1982**, 235.
- ⁵⁷ A. Fredga, *Ber.* **1956**, *89*, 322
- ⁵⁸ H.-J. Hansen, H.-R. Slewka, W. Hug, *Helv. Chim. Act.* **1982**, *1*, 325
- ⁵⁹ H. des Abbayes, M. A. Boudeville, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 2137
- ⁶⁰ K. Hofmann, F. M. Finn, Y. Kiso, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *11*, 3585
- ⁶¹ R. Sikkar, P. Martinson, *Acta Chem. Scand. B* **1980**, *34*, 551
- ⁶² Übersicht DOM: V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *9*, 879
- ⁶³ Übersicht DOM: D.W. Slocum, C.A. Jennings, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3653
- ⁶⁴ W. Fuhrer H. W. Gschwend, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1133
- ⁶⁵ M. Patel, S. S. Koo, R. J. McHugh, J. A. Markwalder, A. S. Srivastava, B. C. Cordova, R. M. Klabe, S. Erickson-Viitanen, G. L. Trainor, S.P. Seitz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *19*, 2805
- ⁶⁶ E. P. Kyba, S. T. Liu, K. Chockalingam, B. R. Reddy, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 3513
- ⁶⁷ M. Cushman, H. Zhu, R. L. Geahlen, A. J. Kraker, *J. Med. Chem.* **1994**, *20*, 3353
- ⁶⁸ A. J. Cocuzza, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6287
- ⁶⁹ D.E. Wolf, J. Valiant, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *9*, 4142
- ⁷⁰ P. B. Terent'ev, H. S. Ajami, Yu. G. Bundel', L. K. Kolmagortseva, S. A. Andronati, A.V. Bogatskii, *Chem. Heterocycl. Comp.* **1987**, *4*, 440
- ⁷¹ V. Tarpanov, *Synth. Comm.* **1999**, *29*, 15
- ⁷² A. Wada, S. Kanatomo, S. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *3*, 1016
- ⁷³ S. Manku, F. Wang, D. G. Hall, *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 379 und Supporting Info
- ⁷⁴ G. Katsoulos, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6263-6264
- ⁷⁵ F. Ahrens, *Chem. Ber.* **1887**, *20*, 2955
- ⁷⁶ L. Florvall, N. E. Stjernström, *Acta Pharm. Suec.* **1979**, *2*, 81
- ⁷⁷ B. Janowski, S. Wöllner, M. Schutkowski, G. Fischer, *Anal. Biochem.* **1997**, *252*, 299