

Studien zur Entwicklung einer flexiblen Synthese von Teraryl-basierten α -Helix-Mimetika

Zur Erlangung des Grades „Master of Science“

dem Fachbereich Chemie vorgelegte

Masterarbeit

von

Melanie Trobe



Graz, 17. August 2011

Gutachter: Prof. Dr. Rolf Breinbauer

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Betreuung von Prof. Dr. Rolf Breinbauer in der Zeit von Dezember bis Juli 2011 im Fachbereich Chemie am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Graz angefertigt.

Meiner Familie

„Die Endlosigkeit des wissenschaftlichen Ringens sorgt unablässig dafür, dass dem forschenden Menscheng Geist seine beiden edelsten Antriebe erhalten bleiben und immer wieder von neuem angefacht werden: die Begeisterung und die Ehrfurcht.“

Max Planck

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Kenntnisstand	3
2.1. Hot Spots	4
2.2. Inhibierung von Protein-Protein-Interaktionen	5
2.2.1. 1,1,6-Trisubstituierte Indane	5
2.2.2. Polyzyklische Ether	6
2.2.3. Biphenyle.....	7
2.2.4. Terphenyle	7
2.2.5. Terpyridine	9
2.2.6. Pyridazin-basierte Gerüste	11
2.2.7. Enaminone und Benzoylharnstoffe	12
2.2.8. Andere Heterozyklen	13
2.2.9. Benzamide	14
2.3. Erfolgreiche Anwendungen	16
2.3.1. smMLCK mit CaM	16
2.3.2. HDM2 mit p53	17
2.3.4. Bcl-x _L mit Bak	18
2.3.5. Estrogen mit CoA-Komplex	20
2.4. SUZUKI-Kupplung	20
3. Aufgabenstellung	22
4. Spezieller Teil	24
4.1. Vergleich der beiden Syntheserouten	24
4.1.1. Route 1.....	25
4.1.2. Route 2.....	28
4.2. Synthetisierte Analoga	35
4.2.1. Alanin-Analogon 22	35
4.2.2. Valin-Analogon 25	35

4.2.3. Isoleucin-Analogon 28	36
4.2.4. Phenylalanin-Analogon 31	37
4.2.5. Serin-Analogon 39	38
4.2.6. Asparagin- 48 und Aspartat-Analogon 49	41
4.2.7. Glutamin- 63 und Glutamat-Analogon 64	46
4.3. SUZUKI-Kupplung	50
5. Zusammenfassung	56
6. Ausblick	61
7. Experimenteller Teil	63
7.1. Allgemeines	63
7.2. Lösungsmittel.....	64
7.3. Chromatographische Trennmethode.....	65
7.4. High Resolution Mass Spectrometry	66
7.5. Kernresonanzspektrometrie	66
7.6. Schmelzpunktbestimmung	67
7.7. Synthesevorschriften und Charakterisierungen	67
7.7.1. Isopropyltriphenylphosphonium bromid (4)	67
7.7.2. 2-(2-Methylprop-1-enyl)phenol (6)	68
7.7.3. 2-Isobutylphenol (7).....	70
7.7.4. 2-Isobutylphenyl trifluormethansulfonat (10)	71
7.7.5. 4-Iod-2-isobutylphenol (8).....	72
7.7.6. 4-Iod-2-isobutylphenyl trifluormethansulfonat (1)	73
7.7.7. 2-Chlor-3-methylbutansäure (12).....	74
7.7.8. 2-Chlor-3-methylbutansäure ethylester (13).....	75
7.7.9. 2-(5-Brom-2-nitrophenyl)-3-methylbutansäure ethylester (15).....	76
7.7.10. 2-(5-Brom-2-nitrophenyl)-3-methylbutansäure (16).....	78
7.7.11. 4-Brom-2-isobutyl-1-nitrobenzol (17)	79
7.7.12. 4-Brom-2-isobutylanilin (18).....	80
7.7.13. 4-Brom-2-isobutylbenzoldiazonium tetrafluorborat (2).....	81

7.7.14. 4-Iod-2-methylphenol (21)	82
7.7.15. 4-Iod-2-methylphenyl trifluormethansulfonat (22).....	83
7.7.16. 4-Iod-2-isopropylphenol (24).....	84
7.7.17. 4-Iod-2-isopropylphenyl trifluormethansulfonat (25)	85
7.7.18. 2-sec-Butyl-4-iodphenol (27).....	86
7.7.19. 2-sec-Butyl-4-iodphenyl trifluormethansulfonat (28).....	87
7.7.20. 2-Benzyl-4-iodphenol (30)	88
7.7.21. 2-Benzyl-4-iodphenyl trifluormethansulfonat (31).....	89
7.7.22. 2-Hydroxy-5-iodbenzaldehyd (37).....	91
7.7.23. 2-Formyl-4-iodphenyl trifluormethansulfonat (38).....	92
7.7.24. 2-(Hydroxymethyl)-4-iodphenyl trifluormethansulfonat (39).....	93
7.7.25. 2-(2-Hydroxyphenyl)essigsäure methylester (41).....	94
7.7.26. 2-(2-Hydroxyphenyl)acetonitril (45).....	95
7.7.27. 2-(2-Hydroxy-5-iodphenyl)acetonitril (46).....	96
7.7.28. 2-(Cyanomethyl)-4-iodphenyl trifluormethansulfonat (47)	97
7.7.29. 3-(2-Hydroxyphenyl)acrylamid (52).....	98
7.7.30. 3-(2-Hydroxyphenyl)propanamid (53)	99
7.7.31. 2-(3-Amino-3-oxopropyl)phenyl trifluormethansulfonat (55)	100
7.7.32. (Cyanomethyl)triphenylphosphonium chlorid (58).....	101
7.7.33. 3-(2-Hydroxyphenyl)acrylnitril (59).....	102
7.7.34. 3-(2-Hydroxyphenyl)propannitril (60)	103
7.7.35. 2-Ethylphenyl trifluormethansulfonat (65).....	104
7.7.36. Allgemeine Vorschrift zur SUZUKI-Kupplung (A)	105
7.7.37. Allgemeine Vorschrift zur SUZUKI-Kupplung (B)	105
7.7.38. 3-Isobutyl-3'-nitrobiphenyl-4-yl trifluormethansulfonat (69).....	106
7.7.39. 3-Nitro-2'-isobutyl-3''-methoxyterphenyl (70)	107
7.7.40. 2-Ethyl-3'-methoxybiphenyl (67)	108
7.7.41. 2-Ethyl-3'-nitrobiphenyl (73).....	109
8. Literaturverzeichnis	111
9. Abkürzungsverzeichnis	115

9.1. Analytische Methoden.....	115
9.2. Chemische Formeln.....	116
9.3. Sonstige.....	117
10. Danksagung.....	121
11. Eidesstattliche Erklärung.....	122
12. Anhang	123

1. Einleitung

Der Mensch hat von Anfang an versucht, Verletzungen und Krankheiten zu heilen. Als es noch keine modernen medizinischen Methoden gab, bedienten sich Mediziner an den Stoffen, die die Natur entwickelt hat. Schon in prähistorischer Zeit war die heilende Wirkung verschiedenster Öle, Wurzeln und anderer Stoffe aus Flora und Fauna bekannt. Rezepte und Zubereitungen aus antiken Texten werden teilweise auch jetzt zur Behandlung menschlicher Leiden verwendet.^[1]

Heute nimmt sich der Mensch die Natur als Vorbild und versucht die komplizierten Moleküle und Strukturen, die sie über Jahrmillionen entwickelt hat, zu vereinfachen und zu kopieren. Inspiriert wurden Chemiker insbesondere von den optimierten Sekundärstrukturen der Proteine, α -Helix und β -Faltblatt. Diese Motive dienen als beliebte Vorlagen zur Synthese kleiner Moleküle, die möglicherweise zur Unterbindung spezieller Protein-Protein-Interaktionen beitragen können.^[2]

Die Struktur der α -Helix wurde 1951 von PAULING und COREY vorgeschlagen. Lange war es ein großes Rätsel, welche Strukturelemente in Proteinen vorliegen. PAULING und COREY haben auf viele verschiedene Wege versucht, dieses Rätsel zu lösen. Letztendlich gelang es ihnen, durch akkurate Auswertung verschiedener Kristallstrukturen von Aminosäuren, Peptiden und anderen proteinähnlichen Substanzen, zwei helikale, durch Wasserstoffbrücken stabilisierte Konfigurationen für Polypeptid-Ketten vorzuschlagen. Dabei handelt es sich bei der ersten Kette um ein Modell, das 3.7 Aminosäurereste pro Umdrehung und bei der zweiten um eines, das 5.1 Aminosäurereste pro Umdrehung beinhaltet. PAULING und COREY nahmen an, dass die von ihnen entdeckte helikale Form wesentlich zu den Strukturen von Faser-Proteinen als auch von globularen Proteinen beiträgt.^[3]

Als mehrere Details zur Struktur von Proteinen bekannt wurden, wurde realisiert, dass die idealisierte α -helikale Struktur, die PAULING und COREY postuliert hatten, nur selten vorliegt. Ein großer Prozentsatz der α -Helices ist gebogen oder geknickt.^[4] Geknickte Formen können mit Prolin verbunden werden und scheinen funktionell eine große Rolle zu spielen.^[5] Im Allgemeinen resultieren diese Abweichungen von der idealisierten linearen Form durch Verzerrung der Peptid-Geometrie und Variationen im Wasserstoffbrücken-Muster zwischen hydrophobem Kern und hydrophiler Außenseite.^[6]

Doch die Aussage von PAULING und COREY bezüglich des Struktur-Beitrags der α -Helices konnten FAIRLIE *et al.* bestätigen, indem sie herausfanden, dass immerhin mehr als 30 % der Protein-Strukturen aus α -Helices aufgebaut sind. Zusätzlich sind diese Strukturelemente auch essentiell für die Stabilisierung der tertiären Strukturen in Proteinen.^[4,7]

Wie schon zuvor erwähnt, sind α -helikale Peptidketten auch eng mit Protein-Protein-Interaktionen verknüpft. Durch diese Tatsache wurden diese Strukturen zu interessanten Targets in der medizinischen Chemie, da Protein-Protein-Interaktionen in fundamentalen biologischen Prozessen involviert sind. Hierzu zählen Abläufe wie Signalübertragung, Proteolyse, aber auch Proteinfaltung.^[8] Des Weiteren werden auch Prozesse wie Zellwachstum, Differenzierung und Apoptose (programmierter Zelltod) auf die Störung oder das Nicht-vorhanden-Sein spezieller Protein-Protein-Wechselwirkungen zurückgeführt.^[9]

Neben der Protein-Protein-Interaktion wirken die Helices an der Proteinoberfläche ebenfalls als Erkennungsmotive bei Wechselwirkungen zwischen Protein mit DNA und Protein mit RNA. Die Konsequenz dieser zahlreichen Funktionen ist ein andauerndes Interesse, diese Motive als vielversprechende Leitstrukturen für Medikamente gegen unterschiedlichste Krankheiten einzusetzen.^[10,11]

2. Kenntnisstand

Der Nutzen von Peptiden für therapeutische Anwendungen ist oft limitiert, da sie leicht von Enzymen abgebaut werden können und durch den Magen-Darm-Trakt nur schlecht aufgenommen werden. Zusätzlich gelten sie als potentielle Allergene.^[12] Ein weiterer negativer Punkt ist, dass kurze Peptide, die eigentlich als helikale Motive vorliegen sollten, nicht konformationsstabil sind. Durch flexible und relativ ungeordnete Konformationen in Lösung kann es zu unerwünschten Interaktionen an vielen anderen Bindungsstellen kommen. Diese Flexibilität führt zusätzlich zu einer Limitierung der Bindungsaffinität. Auf Grund dieser Unzulänglichkeiten wurde die Entwicklung kleiner Moleküle, die Peptidketten imitieren, zu einem wissenschaftlichen Ziel der heutigen Zeit.^[10]

Die Forschung über α -Helix-Mimetika kann in drei Teilgebiete unterteilt werden. Es wird zwischen Helix-Stabilisierung, helikaler Faltung und helikalen Oberflächen-Mimetika unterschieden. Helix-Stabilisierung erfolgt dabei durch Vernetzung von Seitenketten und Wasserstoff-Brückenbindungen, welche als Ersatz für Aminosäurereste dienen. Bei der helikalen Faltung nehmen Aminosäuren-Analoga ähnliche Konformationen wie natürliche Proteine an. Unter helikalen Oberflächen-Mimetika versteht man in der Drehbarkeit eingeschränkte Substanzen, welche in der Lage sind, die Aminosäurereste in bestimmten Positionen an einer Seite einer α -Helix zu imitieren.^[13]

In den letzten Jahren wurde festgestellt, dass Proteine nicht notwendigerweise isoliert arbeiten. Oftmals führen sie ihre biologischen Aufgaben als Teil eines größeren Komplexes aus. Die einwandfreie Funktion dieser Proteine hängt davon ab, ob der gesamte Proteinkomplex korrekt aufgebaut ist. Das bedeutet auch, dass die biologische Leistung durch die spezifische Interaktion mit anderen Proteinen bestimmt wird. Durch ihre zentrale Rolle besitzen Protein-Protein-Interaktionen das Potential, als pathologische Ziele zu dienen, die durch kleine Moleküle beeinflusst werden können. Diese Möglichkeit bringt Ansätze zur Behandlung vieler unterschiedlicher Krankheiten. Der Erfolg dieses Prinzips konnte durch die Verwendung natürlicher Produkte, die spezielle Protein-Protein-Interaktionen beeinflussen, gezeigt werden. Aus der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) konnte Paclitaxel isoliert werden. Dieser aus der Gruppe der Taxole stammende Stoff und das dazugehörige semisynthetische Derivat Docetaxel konnten erfolgreich für die Behandlung einiger menschlicher Krebsarten eingesetzt werden.^[14]

Schwierigkeiten zur rationellen Modellierung von Peptid-Mimetika bereitet die Tatsache, dass viele Protein-Protein-Grenzflächen aus unterbrochenen Bindungs-Epitopen bestehen. Des Weiteren ist der Bereich, der zur Erkennung von Protein-Protein-Interaktionen zuständig ist, normalerweise größer als 1100 \AA^2 .^[14,15] Die beträchtliche Größe dieser Region müsste die

Bindungsmöglichkeiten eines kleinen Moleküls bei weitem übersteigen. Auf den ersten Blick scheint es unmöglich zu sein, kleine Moleküle mit solchen Fähigkeiten zu synthetisieren. Nebenbei sollten diese Medikamente oral verabreicht werden können. Es konnte jedoch an Hand einiger Beispiele gezeigt werden, dass es sehr wohl zu einer Bindungsaffinität zwischen den kleinen Molekülen und dem riesigen Protein-Komplex kommt. Dabei spielen nur einige wenige Aminosäurereste für die Interaktion eine Rolle. Diese sogenannten „Hot Spots“ scheinen in allen Protein-Protein-Wechselwirkungsflächen vorzukommen.^[14,16]

2.1. Hot Spots

Einer der Wege, wie die Natur die komplexen Funktionen der lebenden Zelle kontrolliert, beruht auf der Interaktion zwischen Proteinoberflächen. Es ist notwendig, diese Vorgänge größtenteils zu verstehen, um die physikochemischen Eigenschaften und ihre Verbindung zu Reaktionswegen, die letztendlich zu Erkrankungen führen können, zu erkennen. Interaktionen zwischen zwei Proteinen sind durch spezielle Strukturen charakterisiert. Dazu zählt auch das α -helikale, sekundäre Strukturelement. Ansätze auf dem Gebiet der makromolekularen Mimetika zielen darauf ab, diese spezifischen Regionen anzugreifen. Die kritischen Aminosäurereste, welche bei der Wechselwirkung eine Rolle spielen, werden als „Hot Spots“ bezeichnet. Durch die Imitation der Interaktion mit diesen Regionen ist es möglich, Protein-Funktionen zu regulieren, um biologische Prozesse zu beeinflussen.^[17]

Zur Detektion und Analyse von „Hot Spots“ dient die Alanin-Scanning-Mutagenese. Die Rolle von funktionellen Gruppen an spezifischen Positionen und der Energiebeitrag der Bindung von individuellen Seitenketten an das Protein kann durch Alanin-Mutation bestimmt werden. Durch diese Methode können jene Aminosäurereste identifiziert werden, die für einen erhöhten Energiebeitrag zwischen spezifischen Resten an der Proteinoberfläche verantwortlich sind. Nur wenige Reste spielen eine Schlüsselrolle in Protein-Protein-Komplexen, die sogenannten „Hot Spots“. Als „Hot Spots“ wurden jene Regionen definiert, an denen eine Alanin-Mutation einen signifikanten Anstieg der freien Bindungsenergie von mindestens 8.4 kJ/mol verursacht.^[18]

2.2. Inhibierung von Protein-Protein-Interaktionen

Die ersten Ansätze zur Imitation von Protein-Protein-Wechselwirkungen beruhten auf kovalenter und nicht-kovalenter Stabilisierung von Peptidketten. Dabei sollte die helikale Form durch Seitenketten-Kontakte, spezifische Faltung oder die Verwendung von β -Peptiden stabilisiert werden.^[7,19]

Es gab schon 2001 einige Erfolge auf dem Feld der Peptidomimetika, die Funktionen von β -Faltblatt Konformationen imitierten. Weniger erfolgreich war die Wissenschaft in Bezug auf Proteomimetika, die in der Lage sind, die großen Oberflächenareale eines Proteins erfolgreich nachzuahmen. Die Schwierigkeit dabei lag sicher in der vergrößerten Oberfläche der α -Helix, die durch 3-4 Windungen dargestellt wird. Die typische α -Helix besteht aus mindestens 10 Resten, was 3 Windungen entspricht. Die interagierenden Seitenketten befinden sich dabei ohne Ausnahme auf einer Seite der helikalen Oberfläche.^[2] Das große Interesse am Design kleiner, einfacher Moleküle, die in der Lage sind, diese komplizierten Formen von Interaktionen zu imitieren, resultierte sicher aus dem potenziellen Nutzen dieser Verbindungen.^[19] Zur Verwirklichung dieser neuen Strategie gibt es eine große Zahl diverser Ansätze, denen die unterschiedlichsten strukturellen Motive zu Grunde liegen. Generell verfolgen die diversen Strategien eine Reduzierung der Proteinstrukturen auf charakteristische Elemente, gepaart mit einer Depeptidisierung (Entfernung der Amidbindungen). Nachfolgend sollen die am häufigsten angewendeten chemischen Gerüste vorgestellt werden.

2.2.1. 1,1,6-Trisubstituierte Indane

WILLEMS *et al.* stellten im Jahre 1996 1,1,6-trisubstituierte Indane als potentielle α -Helix-Mimetika vor. Die Wahl fiel auf dieses recht starre Molekül, um eine genaue Aussage bezüglich der Orientierung der Substituenten treffen zu können. Diese Moleküle zählen zu den ersten Mimetika, die imstande waren, bis zu 3 Aminosäurereste zu imitieren. Durch Modellierung mit Computer-chemischen Methoden konnten WILLEMS *et al.* zeigen, dass die Substituenten in der 1- und der 6-Position gut mit den Resten i und $i+1$ in einer α -Helix überlappen. Der zweite Substituent in der 1-Position kommt zur Deckung mit dem $i-1$ Rest der α -Helix (Abb. 1).^[12]

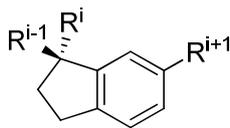


Abb. 1: 1,1,6-Trisubstituiertes Indan^[12]

Von den zwei verschiedenen Indan-Gerüsten zeigte nur ein Enantiomer, das S-Isomer, die Eigenschaft α -Helices zu imitieren.^[12]

Die Affinität zu Neuropeptid-Rezeptoren wurde berechnet und einige Mimetika zeigten auch Selektivität zu speziellen Rezeptoren. Es konnte jedoch bei keinem getesteten Substrat eine größere Affinität als die der jeweiligen natürlichen Analoga festgestellt werden.^[2]

2.2.2. Polyzyklische Ether

Die Inspiration für polyzyklische Ether als α -Helix-Mimetika kam nicht nur von den natürlichen α -Helices, sondern auch von einigen marinen Toxinen, die in dieser Form vorliegen. Der Abstand zwischen den Sauerstoffen auf derselben Seite des 6/6/6/6 *trans*-gebundenen polyzyklischen Ether-Gerüsts beträgt 4.8 Å. Diese Distanz ist ähnlich zum Abstand der i und $i+4$ Reste in einer α -Helix. Zusätzlich wird vermutet, dass Sauerstoffatome, die im Gerüst vorhanden sind, zu einer moderaten Löslichkeit in wässrigen Medien führen (Abb. 2).^[2,20]

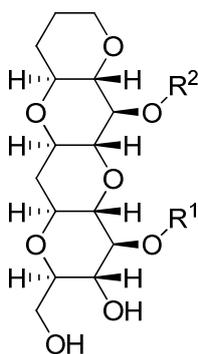


Abb. 2: Polyzyklischer Ether^[2,20]

2.2.3. Biphenyle

JACOBY war in der Lage, durch Molekulare-Modellierung weitere potentielle organische Moleküle mit helikalem Charakter zu identifizieren. Bei den von ihm vorgeschlagenen Molekülen kam der helikale Charakter durch axiale Chiralität zustande. Biphenyle, Allene, Alkyliden-Cycloalkane und Spirane sind in der Lage die i , $i+1$, $i+3$ und $i+4$ Reste nachzuahmen. Laut JACOBY's Studien sind jedoch 2,6,3',5'-tetrasubstituierte Biphenyle jene Strukturen, die vielversprechende Ergebnisse als α -Helix-Mimetika liefern könnten. Die anderen drei vorgestellten Gerüste überlappen, von Größe und Drehwinkel her gesehen, nicht optimal mit der helikalen Peptidkette (Abb. 3). Der $i+2$ Rest wird in keinem Fall erreicht.^[8]

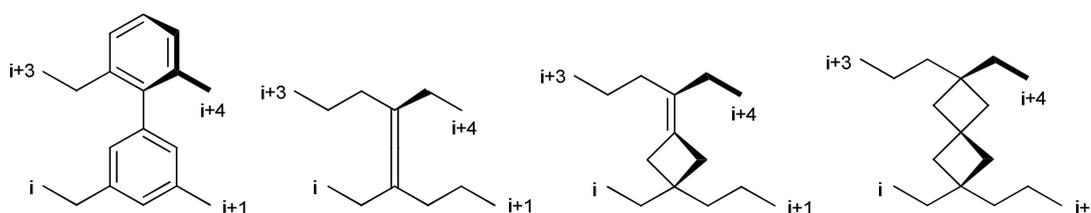


Abb. 3: Biphenyl-, Allen-, Alkyliden-Cycloalkan- und Spiran-Gerüst^[8]

Seit JACOBY's Anwendung im Jahre 2002 wurden diese Molekül-Gerüste aufgrund der aufwendigen Synthese nicht weiter verfolgt.

2.2.4. Terphenyle

Als Pionier auf dem Gebiet zur Entwicklung von α -Helix-Mimetika kann ohne Zweifel HAMILTON genannt werden. Im Jahre 2001 beschrieb er als Erster ein 3,2',2''-tris-funktionalisiertes Terphenyl, das ausgezeichnet mit den Seitenketten einer Peptidkette überlappt. Die Reste des Terphenyls decken sich dabei mit den Resten der i , $i+3(i+4)$ und $i+7$ Position des α -helikalen Peptids. Durch die gestaffelte Konformation wird die Orientierung des Winkels in der α -Helix reproduziert. Dabei wird die zuvor beschriebene Überlappung der peripheren Reste erreicht (Abb. 4). Bewiesen werden konnte diese Ähnlichkeit durch Molekulare-Modellierung und die Aufnahme diverser Kristallstrukturen.^[17,2]

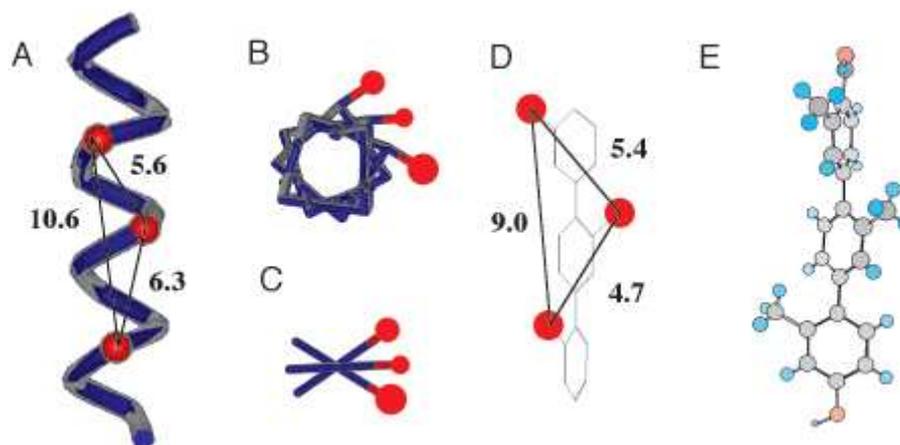


Abb. 4: Schematische Darstellung der Überlappung von Terphenyl und α -Helix;^[19] (A) schematische Darstellung einer α -Helix mit Substituenten in den Positionen i , $i+3$ und $i+7$, Seitenansicht; (B) Ansicht von oben; (C) 3,2',2''-trisubstituiertes Teraryl, Ansicht von oben; (D) Seitenansicht; (E) Kristallstruktur

Durch die Einfachheit der Struktur scheinen Terphenyle hoch attraktive Strukturen für das proteomimetische Design zu sein. HAMILTON *et al.* schlugen auch eine Synthese auf der Basis einer NEGISHI-Kupplung vor (Abb. 5). Dabei erfolgte die Kupplung des terminalen 3-substituierten Phenyl-Triflats mit dem 4-Iodo-3-substituierten Phenyl-Silyl-Ether durch eine Zink-Transmetallierung des Iods und die anschließende Pd-katalysierte Kreuzkupplung. Anschließend wurde das Biphenyl entschützt und wieder mit einer Triflat-Gruppe versehen. Die Kupplung erfolgte auf die gleiche Weise wie im ersten Schritt beschrieben. Im letzten Schritt wurde entschützt und die freie Hydroxyl-Gruppe mit Wasserlöslichkeit-vermittelnden Resten, wie zum Beispiel einer Acetat-Gruppe, versehen.^[19]

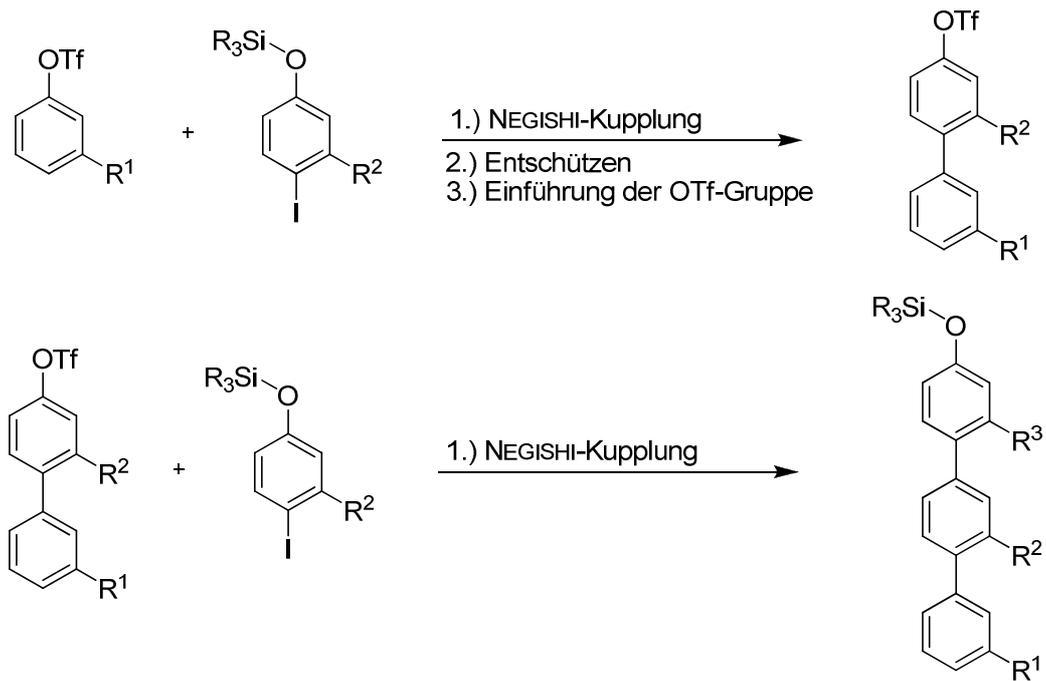


Abb. 5: Reaktionsschema nach HAMILTON *et al.* [19]

Komplikationen bereiteten jedoch die schlechte Löslichkeit dieser Gerüste in Wasser und die langen Syntheserouten. Um den Verbindungen einen hydrophileren Charakter zu verleihen, wurden die einfachen Phenylringe durch diverse Heterozyklen ersetzt.^[2]

2.2.5. Terpyridine

Eine der ersten Modifizierungen des Terphenyl-Gerüsts war der Austausch der Phenyl-Ringe durch Pyridin-Ringe. Der $\log P_{(O/W)}$ der beiden korrespondierenden trimethylsubstituierten Terphenyle und Terpyridine wurde mit 7.3 und 3.4 berechnet. Dadurch konnte gezeigt werden, dass durch die Einführung von Heterozyklen eine bessere Wasserlöslichkeit erreicht werden konnte.^[2] Pyridine spielen eine wichtige Rolle in der pharmazeutischen Industrie und auch in der organischen Synthese. Weitreichende Studien über die Bindung von Terpyridinen an DNA-Moleküle wurden ebenfalls durchgeführt.^[21] Als Folge dieses breiten Anwendungsspektrums wurden viele Methoden zur Synthese von und mit Pyridinen entwickelt. Für die Synthese von Oligopyridinen stammt die meiste Literatur aus der Anwendung zur Metall-Chelatisierung. Dabei sind hauptsächlich Synthesen von 2,2'-Bipyridinen beschrieben. Einige Literaturstellen sind auch zu anderen Substitutionsmustern vorhanden. Die Tatsache, dass Studien zur Metall-Chelatisierung gemacht wurden, bringt auch gewisse Vorteile für den pharmazeutischen Bereich. Schließlich sind in lebenden

Organismen Metalle vorhanden, die die gewünschten Effekte der Medikamente einschränken oder verhindern könnten.^[22]

Der Aufbau dieser Terpyridine kann beispielsweise auf der BOHLMANN-RAHTZ Heteroannulierung (Abb. 6) oder der GARLANDING-Strategie (Abb. 7) beruhen.^[21-23]

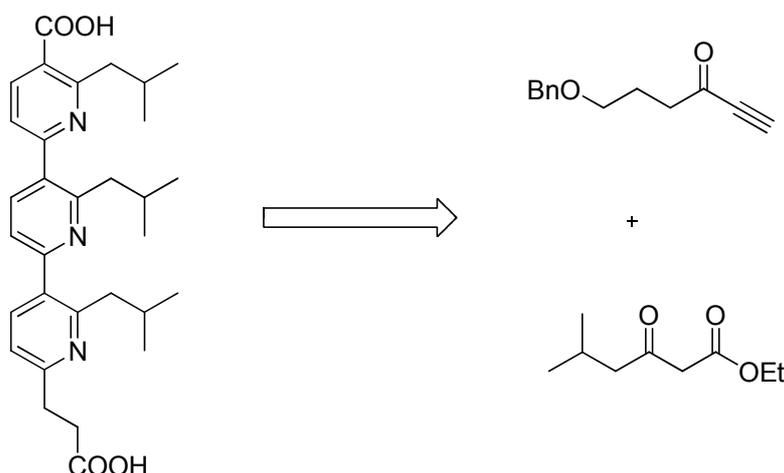


Abb. 6: BOHLMANN-RAHTZ Heteroannulierung nach HAMILTON *et al.*^[22,23]

Das große Interesse an Oligopyridinen verlangt nach einer detaillierten Synthesestrategie zur Herstellung dieser Verbindungen. Die GARLANDING-Strategie vereint Regioselektivitätskontrolle und die Wahl der Reaktionspartner in einer Eintopfreaktion. Die Kupplung erfolgt über eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion.^[21]

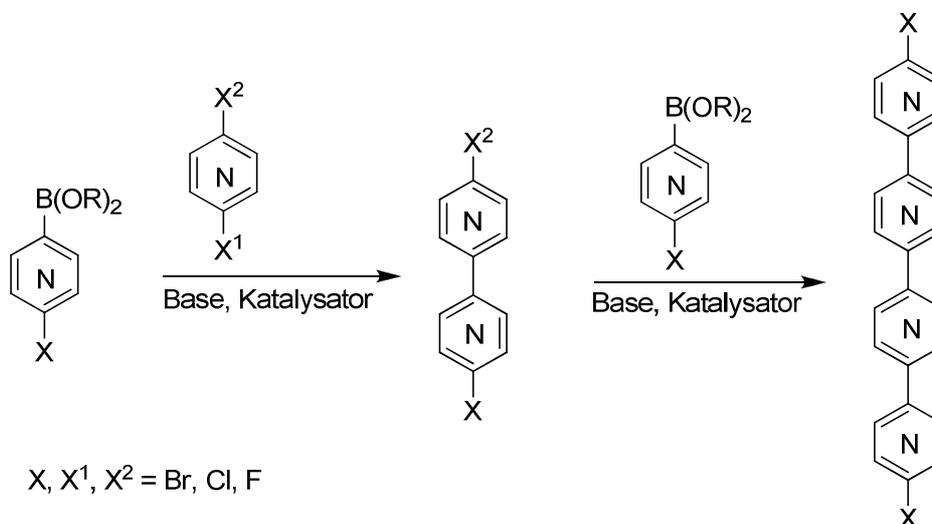


Abb. 7: GARLANDING-Strategie zur Herstellung von Terpyridinen^[21]

2.2.6. Pyridazin-basierte Gerüste

Die Motivation zur Verwendung Pyridazin-basierter Gerüste ist die gleiche wie bei den Terpyridinen. Es soll ein größerer hydrophiler Charakter erreicht und dadurch eine bessere Wasserlöslichkeit vermittelt werden. Durch die amphiphilen Eigenschaften dieser Moleküle entstehen Strukturen mit einer hydrophoben Oberfläche und einer hydrophilen Grenzfläche. Dabei ist der hydrophobe Teil des Moleküls für die Protein-Protein-Interaktion verantwortlich, der hydrophile hingegen für verbesserte Löslichkeitseigenschaften. Zur Deckung zwischen α -Helix und synthetischem Analogon kommen wieder die Reste i , $i+3(i+4)$ und $i+7$ (Abb. 8).^[24,25]

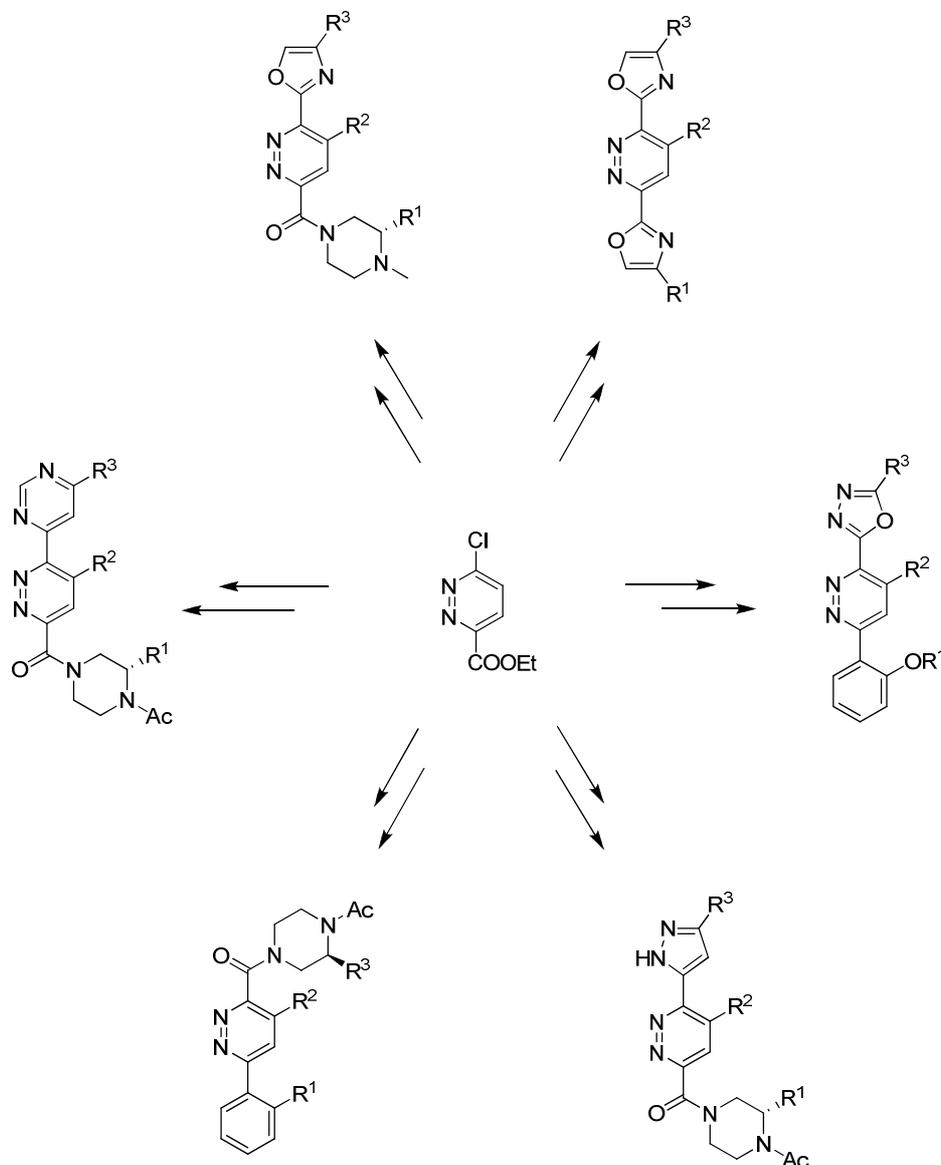


Abb. 8: Beispiele für Pyridazin-basierte Gerüste^[24,25]

2.2.7. Enaminone und Benzoylharnstoffe

HAMILTON *et al.* konnten auch zeigen, dass der mittlere Ring nicht unbedingt geschlossen sein muss. Intramolekulare Wasserstoffbrücken-Bindungen sind in der Lage, 6-Ringe zu ersetzen. Dadurch wird das Kerngerüst geformt und die Wasserlöslichkeit erhöht. HAMILTON *et al.* beschreiben dazu zwei verschiedene Gerüstformen. Die erste baut auf einem Enaminon und die zweite auf einem Benzoylharnstoff auf (Abb. 9).^[26,27]

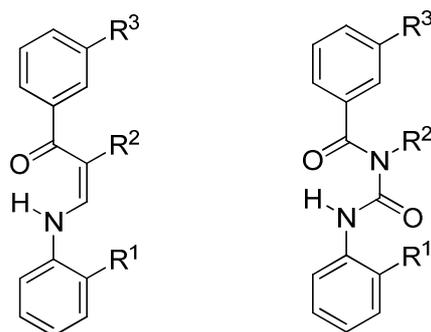


Abb. 9: Enaminon und Benzoylharnstoff^[26,27]

Beide Gerüste sind in der Lage, die *i*, *i*+3(*i*+4) und *i*+7 Reste zu imitieren. Wird das Benzoylharnstoff-Gerüst verlängert, ist es auch in der Lage, als Mimetika für längere, natürlich vorkommende α -Helices zu fungieren.

2.2.8. Andere Heterozyklen

Zusätzlich zu den bisher beschriebenen Gerüst-Strukturen wurden eine Reihe anderer Verbindungen publiziert. Im Grunde soll bei diesen Gerüsten, wie schon zuvor beschrieben, vor allem eine bessere Wasserlöslichkeit erreicht werden (Abb. 10).

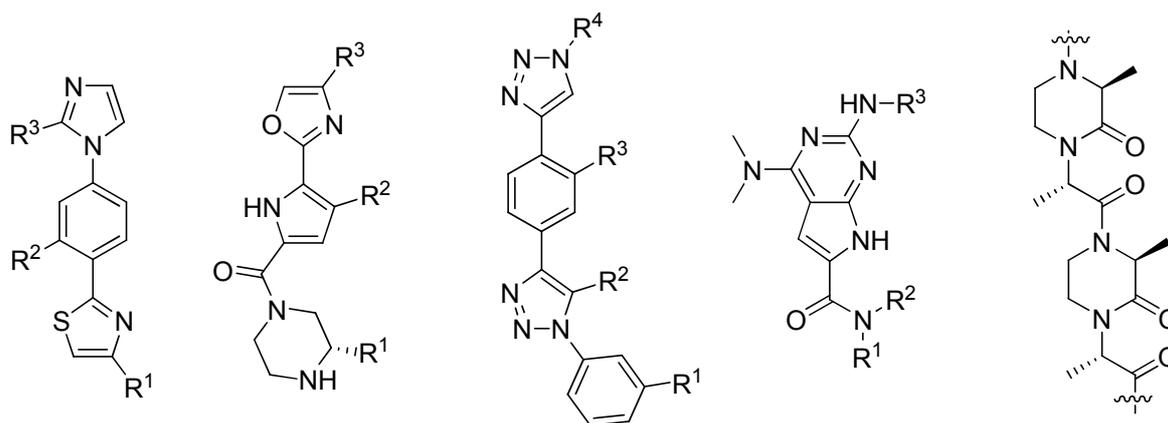


Abb. 10: 5-6-5 Imidazol-Phenyl-Thiazol Kern^[28], Trizyklische Oxazol-Pyrrol-Piperazin-Gerüst^[29], Trizyklische Gerüste mit Triazol^[30,31], Pyrrolopyrimidin-Gerüste^[32], Oligooxopiperazine^[33]

HAMILTON *et al.* erreichten durch die Nutzungen von Diphenylindanen eine Übereinstimmung von i+3 und i+4 zusätzlich zu i und i+7 (Abb. 11).^[34]

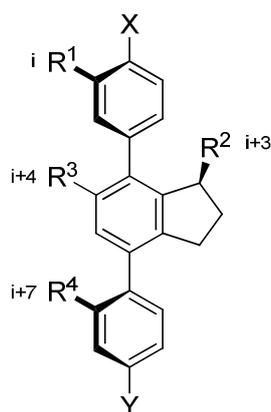


Abb. 11: Diphenylindan^[34]

Auch REBEK *et al.* konnten eine Neuerung einführen, indem sie es schafften, auch noch den i+11 Rest zu imitieren. Dabei nutzten sie ein heterocyclisches, Piperazin-basiertes Gerüst,

das zusätzlich eine Harnstoff-Funktionalität beinhaltet. $i+11$ wird dabei von R^4 , dem zweiten Rest an der Harnstoff-Funktionalität, imitiert. (Abb. 12).^[35]

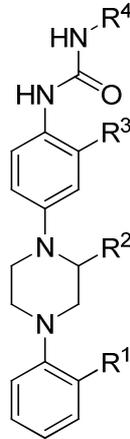


Abb. 12: Piperazin basiertes Gerüst^[35]

2.2.9. Benzamide

Die Substitution von Tris-Benzamiden erlaubt es, die Reste einer idealen α -Helix in den Positionen i , $i+4$ und $i+7$ zu imitieren. Benzamide bringen insofern Vorteile, da sie leicht synthetisierbar und die Synthesen hoch effektiv sind, sodass eine große Anzahl an Derivaten leicht hergestellt werden kann. Eine hohe molekulare Diversität kann in der pharmazeutischen Forschung oft von großer Bedeutung sein, da die Synthesen der meisten neuen biologisch aktiven Verbindungen auf „trial and error“ basieren. So stehen hohe Ausbeuten, einfache Derivatisierung und leicht zugängliche Substrate im Vordergrund bei der Entwicklung von neuen Mimetika.^[36]

AHN *et al.* entwickelten eine hoch effiziente Festphasensynthese zur Herstellung von Tris-Benzamiden. Durch diese Technik ist es möglich, größere Bibliotheken unterschiedlicher Verbindungen anzulegen und eine hohe molekulare Diversität zu erreichen.^[37]

Neben den Tris-Benzamiden wurden auch Tris-Pyridylamide synthetisiert (Abb. 13). Diese Verbindungen sind im Gegensatz zu Tris-Benzamiden weniger flexibel in ihrer Konformation. Die höhere Stabilität resultiert aus einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Stickstoff des Pyridin-Rings und dem Proton des Amid-Stickstoffs. Durch diese zusätzliche Wasserstoffbrücke liegt das Tris-Pyridyl-Gerüst als planare Struktur vor, und alle funktionellen Gruppen befinden sich in einer geraden Linie. Dadurch kommt es zu keiner Überlagerung der Reste, was zu einer schlechteren Bindungsaffinität an das Protein führt.

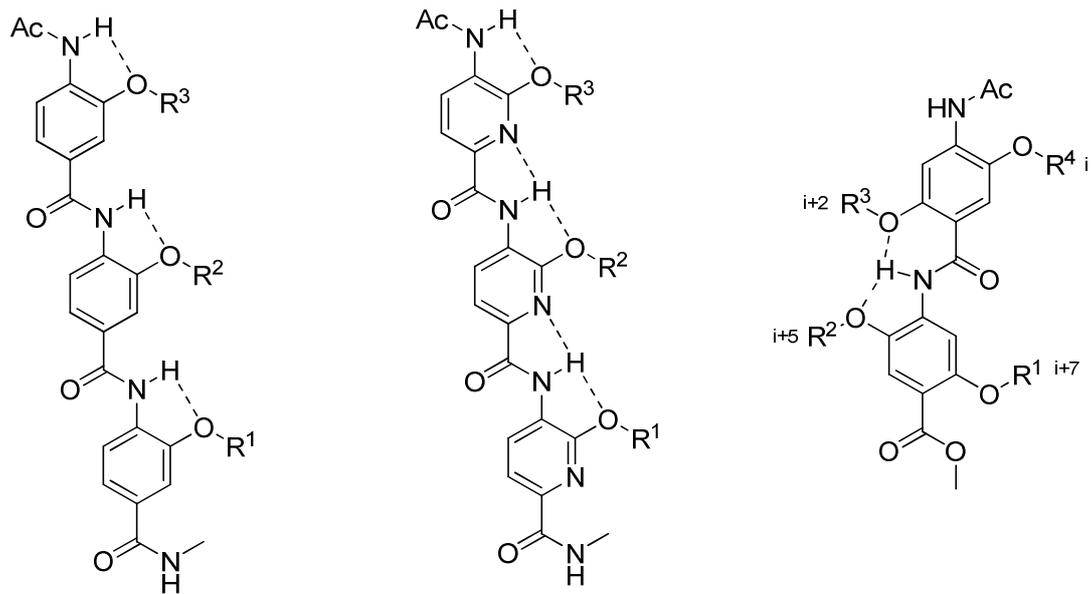


Abb. 13: Tris-Benzamid, Tris-Pyridylamid, Bis-Benzamid^[36,38]

Im Bis-Benzamid wird die Konformation durch die zwei Wasserstoffbrücken der Sauerstoffe zum Proton am Amid-Stickstoff fixiert. Durch dieses neue Design ist es möglich, die i, i+2, i+5 und i+7 Reste zu imitieren.^[38]

2.3. Erfolgreiche Anwendungen

Protein-Protein-Interaktionen sind in vielen biologischen Reaktionswegen involviert. Vor allem Bindungen über α -Helices spielen eine wichtige Rolle in unzähligen kritischen Krankheiten. Dadurch rückt diese Möglichkeit, in den Verlauf der Erkrankung einzugreifen, immer mehr in den Fokus der modernen Medizin. Nachfolgend sind einige Anwendungsbeispiele dargestellt (Tab. 1).^[17]

Tab. 1: Protein-Protein-Interaktionen mit involvierten α -Helices^[17]

Eintrag	Zielmolekül	Erkrankung	Aminosäurereste	Motiv
1	Vav	Krebs	I173, Y174, L177	i, i+4, i+7
2	Rac1	Krebs	Q1191, K1195, L1198	i, i+4, i+7
3	GRIP1	Krebs	L690, L693, L694	i, i+3, i+4
4	Tachykinin Peptide	Neurologisch		i, i+1
5	N-Terminus	Bakterien Infektion	D792, D799, R803, K806, D810, D813	i, i+4, i+7
6	C34 Peptide	HIV	W628, W631, D623, I635	i, i+3, i+4, i+7
7	smMLCK	Krebs	W800, T803, V807	i, i+4, i+7
8	p53	Krebs	F19, W23, L26	i, i+4, i+7
9	Bak	Krebs	V74, L78, I81, I85	i, i+4, i+7, i+11

2.3.1. smMLCK mit CaM

Calmodulin (CaM) hat viele unterschiedliche Rollen im Zyklus der Zelle. Es interagiert mit einer großen Zahl an Proteinen, auch mit der smooth muscle myosin light chain kinase (smMLCK). Es wird vermutet, dass $(Ca^{2+})_4$ -CaM an die smMLCK bindet und diese aktiviert. Diese Aktivierung führt zu einer Induktion der Signal-Kaskade, die wiederum eine Muskelkontraktion induziert. Die Kristallstruktur von CaM, gebunden an eine α -helikale Domäne von smMLCK, zeigt, dass die Bindung genau an den Stellen i, i+4 und i+7 (Trp800, Thr803 und Val807) erfolgt. Das von HAMILTON *et al.* synthetisierte Terphenyl-Gerüst wurde speziell entwickelt, um diese Interaktion zu inhibieren. HAMILTON *et al.* vereinfachten die Struktur des Terphenyls sogar noch. Um das Molekül synthetisch leichter zugänglich zu machen, ersetzten sie den Indol-Ring des Trp800 durch einen Phenylring und die Hydroxylgruppe des Thr803 entfernten sie komplett (Abb. 14).^[19]

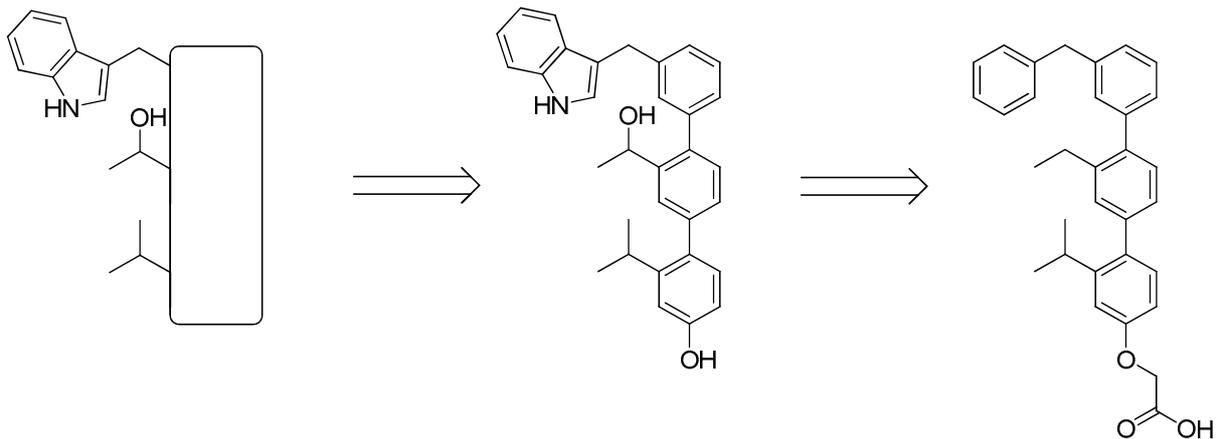


Abb. 14: Von der Peptidkette zum vereinfachten Terphenyl-Gerüst^[19]

Bei diesem hergestellten Derivat konnte ein IC_{50} -Wert von 800 nM gemessen werden. Dadurch zählt es zu den wirkungsvollsten, bekannten CaM-Antagonisten.^[19]

2.3.2. HDM2 mit p53

Das p53 Protein spielt eine Schlüsselrolle im Apoptose-Reaktionsweg. In normalen Zellen liegt p53 in sehr geringen Mengen vor. Die Regulierung erfolgt durch human double minute 2 (HDM2), welches den Abbau von p53 in einem Ubiquitin-abhängigen Proteasom-Reaktionsweg fördert. Durch eine gesteigerte Expression von p53 in kranken Zellen wird der Zyklus der Zelle angehalten oder es kommt zur Apoptose.^[39]

Das Vorhandensein des p53-Proteins, in mutiertem oder inaktivem Zustand, wurde in über 50 % der kanzerogenen Tumoren festgestellt. In den restlichen 50 % scheint p53 intakt zu sein, aber die Fähigkeit des Proteins, das Tumorstadium einzuschränken wird durch Überexpression von HDM2 inhibiert. HDM2 ist der bedeutendste Negativ-Regulator für p53.^[9] In rund 30 % osteogener Sarkoma und Weichteilsarkoma wird HDM2 überexprimiert und impliziert so seine Rolle in der Entstehung maligner Tumore.^[40] Durch die Überexpression wird p53 inaktiviert und es kommt zu Zellwucherungen und Vermeidung von Apoptose. Die Unterbindung der Bildung des HDM2-p53 Komplexes ist eine erstrebenswerte Strategie in Richtung Chemotherapeutika.

Der Kristallstruktur konnte entnommen werden, dass sich eine hydrophobe Bindungstasche am HDM2 befindet. Durch hydrophobe Interaktion über Phe19, Trp23 und Leu26 bindet die α -Helix des p53 an diese Region. Die in Wechselwirkung tretenden Reste entsprechen wiederum den Resten in den Positionen i, i+4 und i+7. Zum wiederholten Mal konnten

HAMILTON *et al.* mit ihrem Terphenyl-Gerüst einen großen Erfolg landen. Sie entwickelten einen Inhibitor mit einem K_i -Wert von 180 nM.^[17]

2.3.4. Bcl-x_L mit Bak

Apoptose ist in vielen wichtigen physiologischen Prozessen ein Prinzip, das essentiell für deren Funktion ist. Die B-Zellen-Lymphoma-2 (Bcl-2)-Protein-Familie besteht aus proapoptotischen (Bak, Bax, Bad, Bid) und antiapoptotischen (Bcl-2, Bcl-x_L) Subgruppen. Die Sensitivität der Zelle auf apoptotische Stimulantien beruht auf einem Gleichgewicht zwischen pro- und antiapoptotischen Proteinen der Bcl-2-Familie. Durch die Heterodimerisierung dieser beiden unterschiedlichen Protein-Typen werden Poren in der mitochondrialen Membran gebildet, was zu einer Ausschüttung von Cytochrom C führt. Die Freisetzung von Cytochrom C hat eine Aktivierung der Caspasen-Kaskade zur Folge. Früher durchgeführte Studien sind zu dem Ergebnis gekommen, dass überexprimiertes Bcl-2 und überexprimiertes Bcl-x_L die Apoptose blockieren können und dadurch die Wirkung einiger Krebsmedikamente unterbinden.^[41]

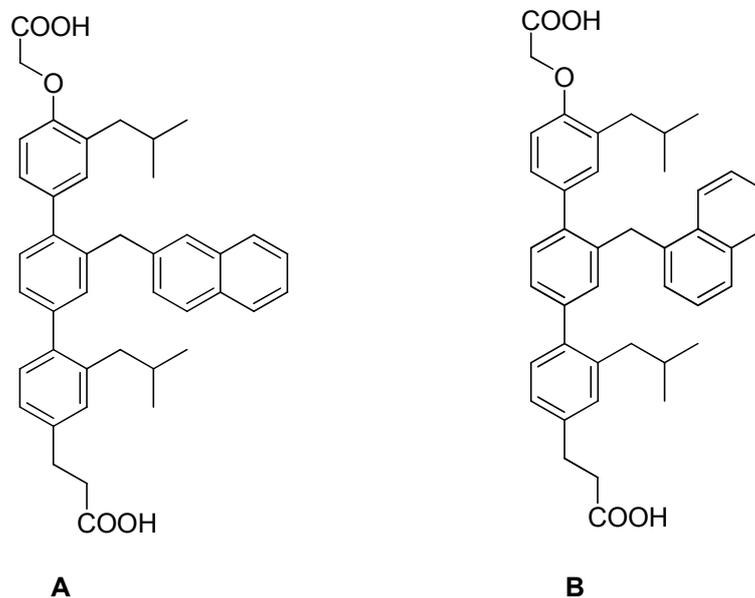


Abb. 15: Derivat **A** und Derivat **B**, von HAMILTON *et al.* hergestellte Inhibitoren zur Beeinflussung der Wechselwirkung zwischen Bcl-x_L und Bak^[41]

Erneut war die Entwicklung von HAMILTON *et al.* mit Erfolg gekrönt. Wieder konnten sie zeigen, dass sie durch das von ihnen synthetisierte Terphenyl-Gerüst eine Inhibierung der

Interaktion zwischen Bcl-x_L und Bak erreichen konnten. Die aktivste Verbindung **A** zeigte selektive Unterbindung für die Wechselwirkung zwischen Bcl-x_L und Bak über die zugehörige Interaktion zwischen p53 und HDM2. HAMILTON *et al.* konnten zusätzlich zeigen, dass der umgekehrte Mechanismus funktioniert. Dabei kommt es zu einer Störung der Interaktion zwischen p53 und HDM2 selektiv über die zugehörige Bcl-x_L und Bak-Wechselwirkung durch Derivat **B** (Abb. 15).^[41]

Die Reste i, i+4 und i+7 ahmen dabei die Reste Val74, Leu78 und Ile81 der BH3 (Bcl-2-homologe Domäne 3) des Bak-Proteins nach.^[42] Über einen Fluoreszenz-Polarisations-Assay konnten HAMILTON *et al.* eine *in vitro* Affinität ihres Terphenyls **A** mit einem K_i-Wert von 2.50 µM belegen.^[41]

Auf diesem Gebiet wurden nicht nur mit dem Terphenyl-Gerüst Erfolge erzielt, auch Oligoamide zeigten Affinität zur Bak BH3-Domäne. HAMILTON *et al.* erstellten Terpyridylamide **D**, **E**, **F** mit K_i-Werten zwischen 2 und 10 µM für die Inhibierung des Bak BH3/Bcl-x_L-Komplexes (Abb. 16).^[43]

HAMILTON *et al.* untersuchten ebenfalls die Auswirkung auf den K_i-Wert, die durch die Verlängerung des Gerüsts um eine weitere Einheit zustande kommt. Der Gedanke dahinter war die zusätzliche Imitierung des Ile85 Restes der dem i+11 Rest in der Peptidkette entspricht. Dieses Derivat sollte alle vier relevanten hydrophoben Aminosäurereste imitieren, zeigte aber trotzdem eine geringere Affinität mit einem K_i-Wert von nur 4.17 µM gegenüber dem um eine Einheit kürzeren Homolog **C** mit 2.3 µM.^[43]

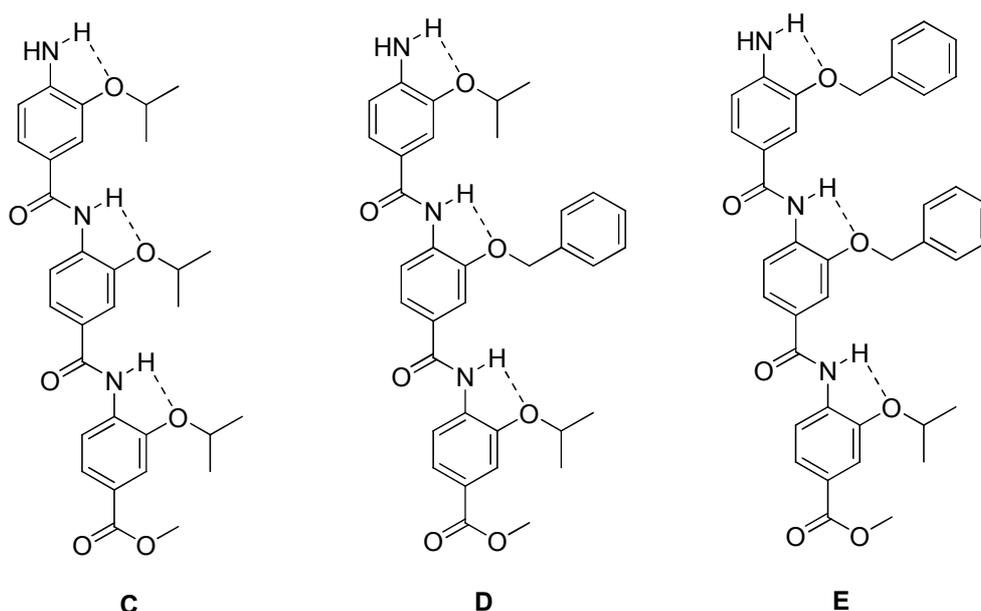


Abb. 16: Terpyridylamid-Derivate mit K_i-Werten von 2.3 µM für **C**, 9.8 µM für **D** und 1.6 µM für **E**.^[43]

2.3.5. Estrogen mit CoA-Komplex

Der Estrogen-Rezeptor (ER) reguliert die Vermehrung vieler Zelltypen und spielt bei der Entstehung von Brustkrebs eine entscheidende Rolle. Viele Inhibitoren, die der α -helikalen Region des CoA nachempfunden sind, wurden entwickelt.^[17] Verschiedene kurze Peptid-Sequenzen, die auf dem LXXLL-Motiv basieren, wurden synthetisiert und waren auch imstande, die Interaktion zwischen ER und Coaktivator zu verhindern. Doch es gibt kaum Berichte über die Inhibierung durch kleine Moleküle. HAMILTON *et al.* nutzten normalerweise das Terphenyl-Motiv zum Inhibitor-Design, da sich dieses Gerüst als durchaus wirksam herausgestellt hat. Im Falle des LXXLL-Motivs war es jedoch notwendig diese Struktur zu modifizieren, um auch den Leucin-Rest in der i+3 Position mit einbinden zu können.

Dafür war es notwendig, einen zweiten *ortho*-Substituenten an einem Biphenyl-Gerüst einzuführen. Diese zusätzliche *ortho*-Substitution führt zu einer Imitierung der Reste i, i+3 und i+4. HAMILTON *et al.* synthetisierten eine Reihe von substituierten Pyridylpyridonen, um durch die heterozyklische Struktur bessere Löslichkeitseigenschaften für wässrige Medien zu erreichen (Abb. 17). Durch einen Fluoreszenz-Polarisations-Assay konnten dabei K_i -Werte zwischen 5 μ M und 10 μ M bestimmt werden.^[44]

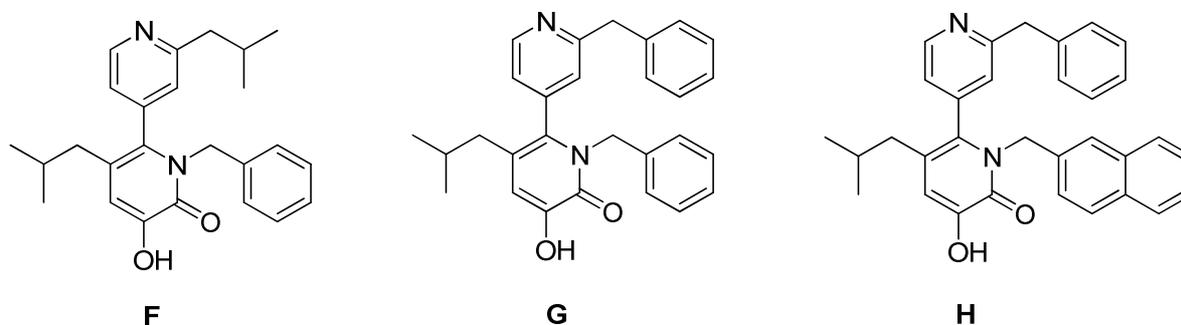


Abb. 17: Trisubstituierte Biaryl-Gerüste, die die i, i+3 und i+4 Reste imitieren; K_i -Werte von $9.4 \pm 2.0 \mu\text{M}$ für **F**, $6.5 \pm 0.5 \mu\text{M}$ für **G** und $4.2 \pm 0.5 \mu\text{M}$ für **H**^[44]

2.4. SUZUKI-KUPPLUNG

Die SUZUKI-Kupplung zählt zu den Pd-Kreuzkupplungsreaktionen. Bei diesem Reaktionstyp ist es möglich, zwei C-Atome zu verknüpfen. Dabei kommt es zur Reaktion zwischen Organometallverbindung und Halogenen oder auch Triflaten. Im Fall der SUZUKI-Kupplung wird als Organometallverbindung eine Organoboron-Komponente benutzt.

Dieser Reaktionstyp verbindet ein breites Anwendungsspektrum mit vielen präparativ nützlichen Vorteilen. So wird eine große Zahl an funktionellen Gruppen toleriert und auch die Anwesenheit von Wasser spielt kaum eine Rolle. Die Reaktionen sind unter milden Bedingungen durchführbar. Des Weiteren handelt es sich bei den anorganischen Nebenprodukten um wenig toxische Verbindungen, die leicht aus der Reaktion entfernt werden können. Auch die Anwendung in industriellen Prozessen ist literatur-bekannt.^[45]

Der postulierte Mechanismus der SUZUKI-Kupplung geht im Allgemeinen über drei Stufen. Der katalytische Zyklus startet mit einer aktiven Pd(0)-Spezies **I**. Als Erstes erfolgt eine oxidative Addition des Halogen-Derivates **II**. Dabei wird die Oxidationszahl von Pd(0) um zwei Stufen erhöht und man erhält Komplex **III**. Der nächste Schritt ist eine Transmetallierung, bei der, jener durch eine Base aktivierte B(OH)₂-Rest **IV** mit dem Pd-Komplex austauscht. Als Nebenprodukt geht XB(OH)₂ **V** aus der Reaktion hervor und es bildet sich ein weiterer Pd-Komplex **VI**. Zuletzt wird das Kupplungs-Produkt **VII** durch reduktive Eliminierung abgespalten, und Pd liegt wieder als reaktive Pd(0)-Spezies **I** vor (Abb. 18).^[45]

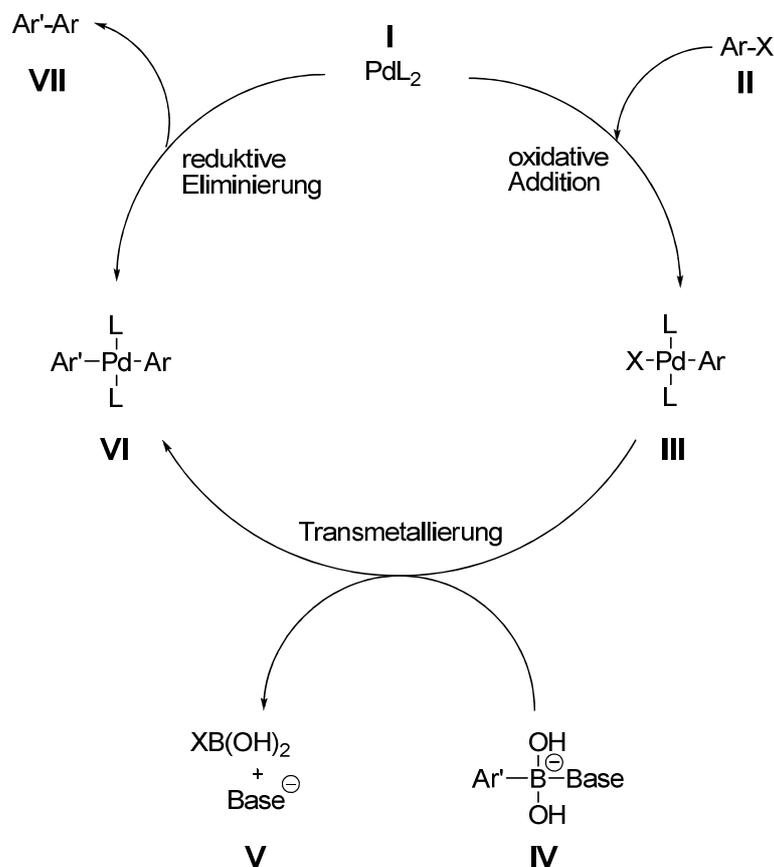


Abb. 18: Mechanismus der SUZUKI-Kupplung^[45]

3. Aufgabenstellung

Protein-Protein-Interaktionen sind schon länger Gegenstand der Forschung, da sie in beinahe allen biologischen Prozessen eine wichtige Rolle spielen. Die selektive Modulation dieser Wechselwirkungen ist ein Ziel, das die Medizin auf vielen Wegen zu erreichen versucht. Kenntnisse darüber würden Möglichkeiten zur Entwicklung neuer Leitstrukturen und zur Herstellung neuer leistungsfähiger Medikamente bieten. Die große Schwierigkeit bei der Synthese kleiner Moleküle, welche die Fähigkeit haben, Protein-Protein-Interaktionen zu unterbinden, liegt nicht nur im Design geeigneter Strukturen.^[46] Als große Vorreiter auf diesem Gebiet konnten HAMILTON *et al.* viele Strukturen etablieren und auch beweisen, dass diese geeignete Leitstrukturen für neue Medikamente sind. Weitere Probleme bereiteten aber die langen Reaktionswege, die nötig sind, um zu den gewünschten Produkten zu gelangen.^[2]

Das Ziel dieser Arbeit bestand nun darin, eine generelle Synthesestrategie zu entwickeln, die einen einfachen Zugang zu Terarylen und ähnlichen, Heterozyklen-beinhaltenen Strukturen ermöglicht. Dazu sollten einzelne Bausteine synthetisiert werden, die dann durch eine SUZUKI-Kupplung zusammengefügt werden können. Das Hauptaugenmerk lag auf Baustein **J**, da dieser mittlere Syntheseblock die größte Herausforderung darstellte (Abb 19).

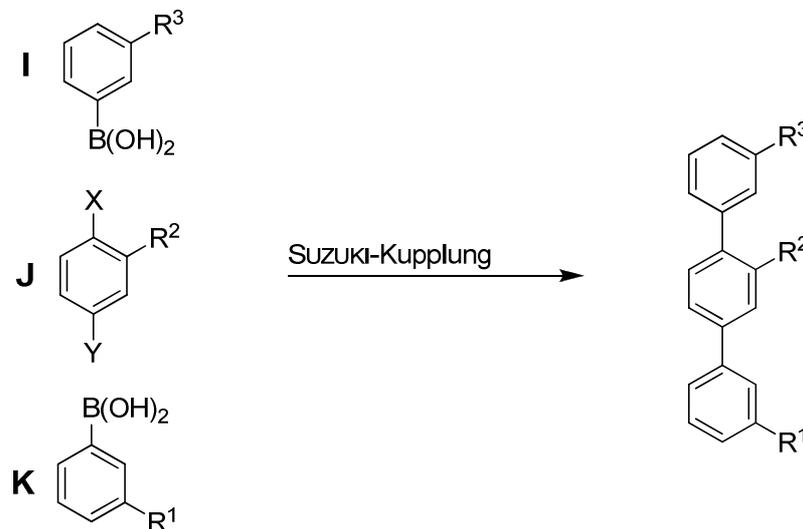


Abb. 19: Allgemeine Synthesestrategie zum Aufbau terarylischer Systeme

Der Aufbau der Arbeit besteht aus zwei Teilen. Im ersten Teil wurden zwei verschiedene Synthesestrategien für Baustein **J** entwickelt und getestet (Abb. 20). Als Modellrest R^2 wurde Isobutyl verwendet. Anschließend wurde die erfolgversprechendere Strategie hinsichtlich Anzahl der Stufen und Ausbeuten ausgewählt.

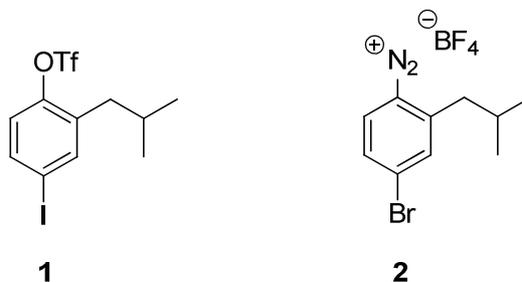


Abb. 20: Zielmoleküle von Route 1 und Route 2

Im zweiten Teil erfolgte die Synthese von verschiedenen Aminosäuren-Analoga, um die allgemeine Anwendbarkeit der entwickelten Syntheseroute zu überprüfen. Zusätzlich sollten Kupplungsversuche mit einer SUZUKI-Kupplung durchgeführt werden, um optimierte Bedingungen für eine Eintopfreaktion über zwei Stufen zu ermitteln.

4. Spezieller Teil

4.1. Vergleich der beiden Syntheserouten

Um die komplizierte und langwierige Synthese von Terarylen zu vereinfachen, sollte in dieser Arbeit eine generelle Methode entwickelt werden, um diese Verbindungen durch Pd-Kreuzkupplungs-Reaktionen herzustellen. Dabei sollte jeder Phenylring als einzelner Baustein dargestellt werden und die Verbindung dieser Bausteine sollte durch eine SUZUKI-Kupplung erfolgen.

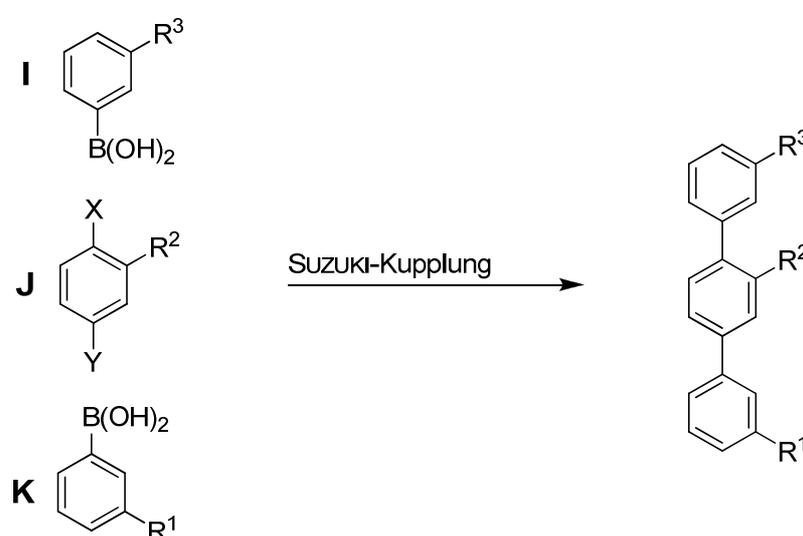


Abb. 21: Allgemeine Synthesestrategie zum Aufbau Terarylen

Wie schon erwähnt, lag der mittlere Baustein **J** im Zentrum des Interesses (Abb. 21). Dieser sollte nicht nur möglichst einfach hergestellt werden, sondern es sollte auch gewährleistet sein, dass die beiden Abgangsgruppen X und Y in ihrer Reaktivität unterschiedlich sind. Der Gedanke hinter diesem Prinzip ist, dass die Reaktionsbedingungen so gewählt werden können, dass die C-C-Knüpfung nur an einer der beiden Gruppen erfolgt. Um dieses Ziel zu erreichen, wurden zwei unterschiedliche Bausteine **J** hergestellt. Um die beiden Routen vergleichen zu können, wurde in beiden Fällen Isobutyl als Rest R² gewählt.

4.1.1. Route 1

Bei der ersten der beiden Möglichkeiten beruht die Selektivität auf der unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeit der beiden Abgangsgruppen. Als Abgangsgruppen wurden bei dieser Syntheseroute Iodid und Triflat gewählt. Das Iodid wird wesentlich schneller oxidativ addiert als das Triflat. Demzufolge erfolgt zuerst die Kupplung am Iodid und erst durch den Zusatz einer stärkeren Base und durch Erhöhung der Temperatur kann das Triflat zur Reaktion gebracht werden. Anschließend ist das Reaktionsschema zur Herstellung von Verbindung **1** dargestellt (Abb. 22).

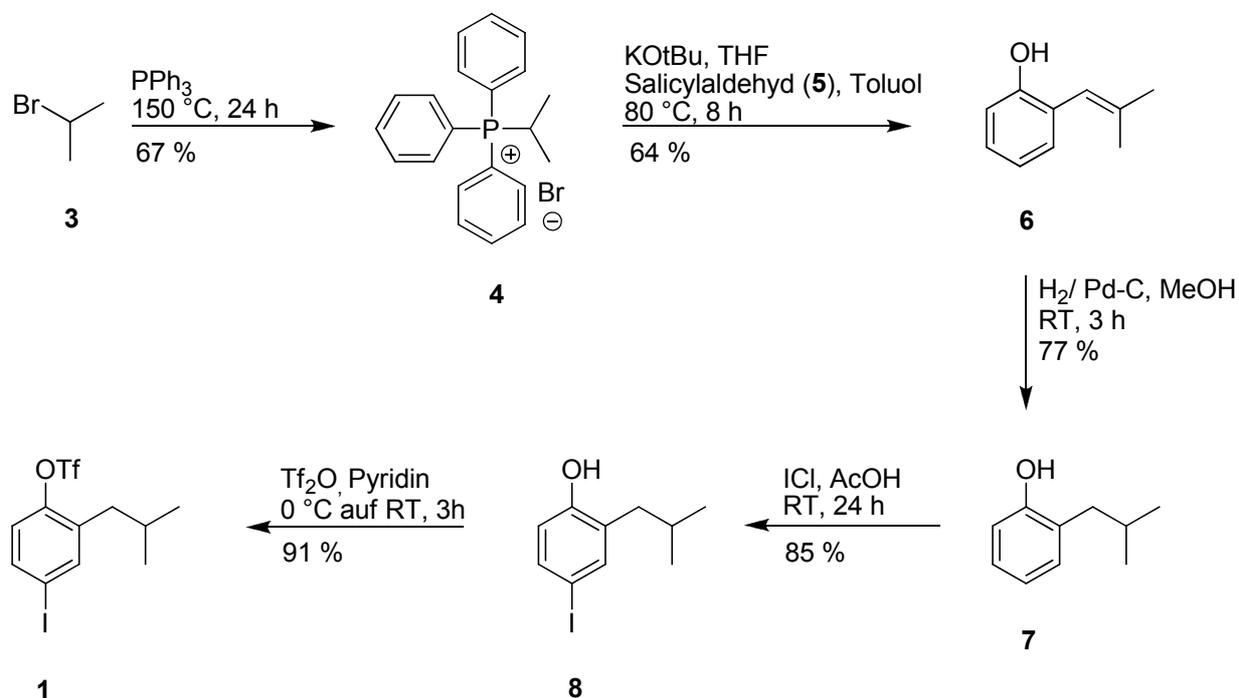


Abb. 22: Route 1

Im ersten Schritt dieser Synthese erfolgte die Darstellung des Phosphoniumsalzes **4**, welches anschließend in einer WITTIG-Reaktion mit Salicylaldehyd (**5**) zu Produkt **6** umgesetzt wurde. Die dabei entstandene Doppelbindung wurde im nächsten Schritt mit H_2/Pd zur entsprechenden Einfachbindung reduziert. Danach erfolgte eine Iodierung des *ortho*-substituierten Phenol-Derivats **7** mit ICl in Essigsäure, um Verbindung **8** zu erhalten. Diese elektrophile Substitution ermöglichte es, selektiv in *para*-Position zur Hydroxy-Gruppe ein Iodid einzuführen. Der letzte Schritt in dieser Route beinhaltete die Überführung des Alkohols in eine Triflat-Gruppe. Dabei wurde das Trifluormethansulfonsäureanhydrid durch

die Stickstoffbase Pyridin zuerst aktiviert, um einen nukleophilen Angriff des Alkohols zu vereinfachen.

Bei einer häufig angewandten Methode zur Herstellung von Phosphonium-Salzen werden einfach PPh_3 und das entsprechende Halogenderivat in einem Lösungsmittel gelöst und auf Rückfluss erhitzt. In diesem Fall war es nicht möglich, diese Methode anzuwenden, da 2-Brompropan (**3**) einen sehr niedrigen Siedepunkt hat. Es verdampft bei $59\text{ }^\circ\text{C}$ und würde daher bei höheren Temperaturen einfach aus dem Reaktionsgefäß entweichen. Aus diesem Grund war es nötig, die Reaktion in einem Druckgefäß, wie einem Autoklaven, durchzuführen. Dieser schließt gasdicht ab und so war es möglich, das Reaktionsgemisch auf $150\text{ }^\circ\text{C}$ zu erhitzen, ohne einen Verlust an 2-Brompropan (**3**) befürchten zu müssen. Es wurde auch kein zusätzliches Lösungsmittel verwendet. Stattdessen wurde PPh_3 direkt in dem verwendeten Halogenalkan **3** gelöst.

Die anschließende WITTIG-Reaktion wurde nach der Synthesvorschrift von SIGMAN *et al.* durchgeführt.^[47] Es konnte jedoch bei Raumtemperatur kein vollständiger Umsatz erreicht werden. Erst nach dem Erwärmen auf $80\text{ }^\circ\text{C}$ hatte sich das Edukt **5** zu 93 % umgesetzt. Ein möglicher Grund dafür könnte das sterisch anspruchsvolle Phosphonium-Salz **4** sein. Zu den drei Phenylringen, die direkt an den Phosphor gebunden sind, kommt zusätzlich ein α -C-Atom mit zwei Methylgruppen. Dadurch werden die Bindung des Aldehyds und die anschließende Ausbildung des 4-gliedrigen Übergangszustandes **9** erschwert (Abb. 23).

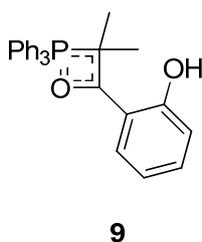


Abb. 23: Übergangszustand der WITTIG-Reaktion

Zur Reinigung wurde das Rohprodukt **6** destilliert. Das entstandene, eigentlich in fester Form vorliegende Triphenylphosphinoxid führte gegen Ende der Destillation zu einem sehr zähflüssigen Destillationsrückstand. Das Rühren wurde erschwert und es konnte vermutlich nicht das gesamte Produkt **6** aus diesem Sumpf gewonnen werden. Eine sinnvolle Lösung für dieses Problem wäre, vor der Destillation einen Großteil des Triphenylphosphinoxids durch eine Kieselgelfiltration oder ähnliche Reinigungsschritte abzutrennen. Dadurch wird es wahrscheinlich möglich sein, die Ausbeute dieser Reaktion zu erhöhen.

Die anschließende Hydrierung der Doppelbindung mit H_2 und Pd-C bereitete von Anfang an keine Probleme. Die Reaktion verlief sehr sauber und es traten keine Nebenprodukte auf. Nach nur 3 h war das Edukt **6** vollständig umgesetzt und auch die Aufarbeitung und die Reinigung des Produktes **7** funktionierten einwandfrei.

Die Iodierung bereitete ebenfalls keine Probleme. Die Umsatzkontrolle wurde dabei mit GC-MS durchgeführt und es konnte keine Iodierung an anderen Positionen des Rings festgestellt werden. Nach 24 h lag der Umsatz bei ca. 93 %, deshalb wurde noch ICl zugegeben. Durch die Zugabe von weiterem ICl konnte schließlich vollständiger Umsatz erreicht werden. Das Interessante an dieser Reaktion ist, dass scheinbar eine Hydroxy-Gruppe in *para*-Position benötigt wird, damit es zu einer Iodierung kommt. Grund zu dieser Annahme bietet einerseits, dass auch HAMILTON *et al.* den durch einen Ether geschützten Alkohol **7** vor der Iodierung entschützt hatten.^[27] Des Weiteren wurde versucht, zuerst den Alkohol **7** in das entsprechende Triflat-Derivat **10** umzuwandeln, und erst im letzten Schritt zu iodieren. Das Triflat **10** zeigte aber keinerlei Reaktion mit ICl (Abb. 24).

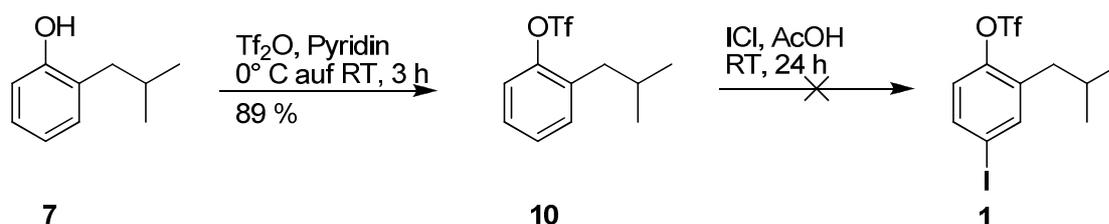


Abb. 24: Einführung des Triflats und anschließende Iodierung

Alles in allem ist die Reaktion einfach durchführbar, da weder Schutzgas noch trockene Lösungsmittel benötigt wurden.

Auch der letzte Schritt in dieser Syntheseroute war einfach durchführbar. Dieser wurde analog der Vorschrift von STILLE *et al.* durchgeführt.^[48] Zu beachten war lediglich, dass der Ansatz aufgrund der heftigen Reaktion bei der Zugabe von Tf_2O mit einem Eisbad gekühlt werden musste. Die Reaktionszeit von 25 h laut STILLE *et al.* wurde bei der Umsetzung von Derivat **8** zwar eingehalten, kann vermutlich aber ebenfalls verkürzt werden, wie bei anderen hergestellten Produkten bewiesen wurde.^[48] Diese konnten meist schon nach 3 h aufgearbeitet werden.

Betrachtet man nun die gesamte Synthese, so ist es möglich, über 5 Stufen zu dem gewünschten Produkt **1** zu kommen. Die Ausbeute über 5 Stufen betrug dabei 26 %, wobei es sicher möglich ist, diese noch zu erhöhen. Alle Zwischenprodukte wurden nach jedem

Schritt gereinigt, was teilweise nicht nötig wäre. Würde man einige Reinigungsschritte unterlassen, könnte dies auch eine enorme Zeiteinsparung mit sich bringen.

4.1.2. Route 2

Bei der zweiten Route beruht die Differenzierung zwischen den beiden Gruppen X und Y in **J** auf unterschiedlichen Reaktivitäten der beiden Substituenten. Diese wären einerseits ein Diazonium-Salz und andererseits ein Bromid. Die SUZUKI-Kupplung über ein Diazonium-Salz geht über einen anderen Mechanismus als die Kupplung mit Halogenen oder ähnlichen Abgangsgruppen. ROGLANS *et al.* konnten zeigen, dass es möglich ist, Arendiazonium-tetrafluorborate und Aryl-Boronsäuren in Gegenwart katalytischer Spuren von Pd(OAc)₂ zu verknüpfen. Zusätzliche Liganden oder eine zusätzliche Base wurden dabei nicht benötigt. Für die Kupplung von Aryl-Halogenen und Aryl-Boronsäuren werden jedoch beide dieser Komponenten benötigt. Ein weiterer großer Gegensatz, welchen ROGLANS *et al.* herausfinden konnten, ist, dass kaum Unterschiede in der Reaktivität zwischen elektronenziehenden- und elektronenschiebenden Resten am Arendiazonium-Salz vorhanden sind. Diese Beobachtung steht im Kontrast zur Kupplung von Aryl-Halogeniden, bei welchen sehr wohl große Reaktivitätsunterschiede feststellbar sind. Diese Tatsache lässt den Schluss zu, dass in diesem Fall nicht die oxidative Addition den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt.^[49]

In der folgenden Grafik ist das Reaktionsschema zur Herstellung des Bausteins **2** dargestellt (Abb 25). Wie bei Route 1 wurde auch hier Isobutyl als exemplarischer Rest verwendet.

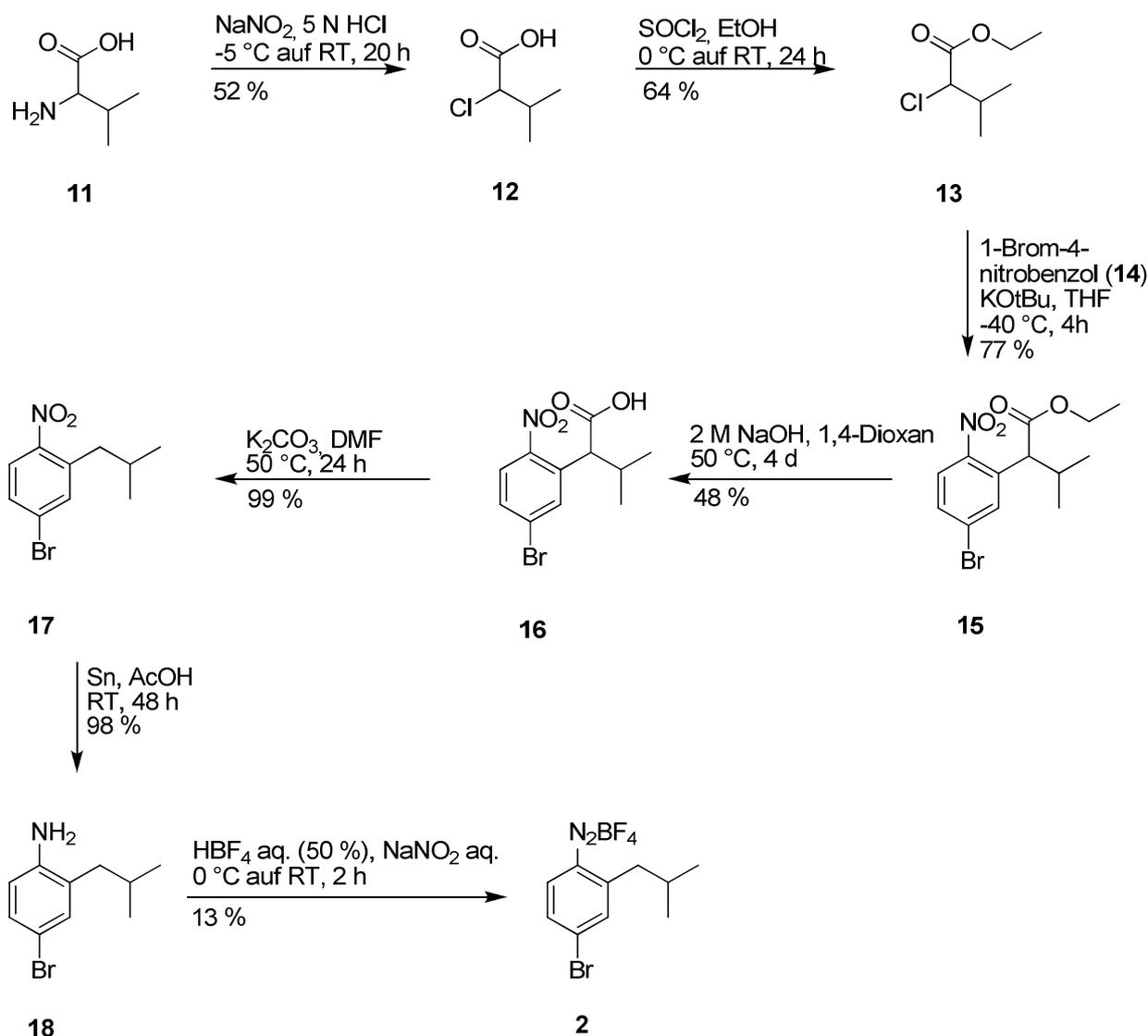


Abb. 25: Route 2

Im ersten Schritt dieser Synthese erfolgte die α -Halogenierung der Aminosäure L-Valin (**11**) über die Bildung eines Diazonium-Ions. Das dabei erhaltene Carbonsäure-Derivat **12** wurde im nächsten Schritt mit Thionylchlorid und Ethanol verestert. Als Nächstes wurde eine VNS (Vicarious Nucleophilic Substitution) durchgeführt. Dabei wurde das H-Atom in *ortho*-Position zur Nitrogruppe in 1-Brom-4-nitrobenzol (**14**) substituiert. Im Falle dieser Synthese war der Substituent der zuvor hergestellte Ester **12**. Um in der nächsten Stufe decarboxylieren zu können, war es nötig, den in der zweiten Stufe eingeführten Ester wieder zu verseifen. Die Verseifung erfolgte mit NaOH in 1,4-Dioxan und die anschließende Decarboxylierung wurde mit K_2CO_3 in DMF durchgeführt. Als nächstes wurde die Nitrogruppe mit Sn in AcOH zu dem entsprechenden Amin **18** reduziert. Die letzte Stufe beinhaltet die Überführung desamins

18 in das Diazoniumsalz **2**, welches in der SUZUKI-Kupplung, die als nächster Schritt folgen sollte, eingesetzt werden kann.

Ein großer Vorteil dieser Route ist, dass die Aminosäuren selbst als Ausgangsmaterial verwendet werden können. Dadurch wären alle gewünschten Reste einfach zugänglich und müssten nicht erst aufwendig synthetisiert werden. Zu beachten ist aber, dass durch die Ausführung einer VNS die Seitenketten um ein C-Atom verlängert werden. Dabei stellt sich die Frage, ob diese Auswirkung ein Nachteil ist und dadurch weniger Bindungsaffinität auftritt. Wäre dies der Fall, müssten Aminosäuren mit je einem C-Atom weniger in der Seitenkette synthetisiert werden, um letztendlich die richtigen Analoga herstellen zu können. Bei der in Abb. 25 dargestellten Route wurde als Ausgangsverbindung L-Valin (**11**) verwendet, um am Ende das um ein C-Atom längere Leucin-Analogon **2** erreichen zu können.

Die α -Halogenierung war eine sehr einfache Reaktion. Als Chlorquelle diente dabei direkt 5 N HCl, welche auch gleichzeitig als Lösungsmittel eingesetzt wurde. Theoretisch wäre es nicht notwendig, die Reaktion unter Schutzgas durchzuführen, aber durch die Verwendung von Argon konnte von vornherein ein saubereres Produkt **12** erhalten werden. Die Reaktionslösung färbte sich dennoch gelb, obwohl sie eigentlich farblos bleiben sollte, da durch den Ausschluss von O₂ die Oxidation von NO zu NO₂ unterbunden werden sollte.^[50] Die Reaktion wurde jedoch nicht komplett sauerstofffrei durchgeführt, da das Lösungsmittel entgast werden müsste, um dies zu gewährleisten. Dieser Schritt wurde aber nicht durchgeführt und deshalb war es auch nicht ungewöhnlich, dass eine Gelbfärbung der Reaktionslösung eintrat. Nach der Destillation konnte das Produkt **12** dennoch als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 52 % isoliert werden.

Die Ausbeute war sehr niedrig, stimmte aber relativ gut mit der in der Literatur beschriebenen überein.^[50] Es sind einige mögliche Erklärungen dafür vorhanden und auch verschiedene Möglichkeiten, um die Ausbeute eventuell zu erhöhen. Das erste Problem stellte die Verfolgung des Reaktionsverlaufes dar. Es war nicht möglich, L-Valin (**11**) mittels GC-MS zu detektieren und auch die Kontrolle mittels DC war nicht sehr aussagekräftig. Grund dafür war, dass die verwendete Aminosäure (**11**) als Zwitterion vorlag. Das geladene Molekül konnte auf dem DC nicht zum Laufen gebracht werden und dadurch konnte auch nicht eindeutig identifiziert werden, ob es sich noch um Edukt handelte oder nicht. Der Ansatz wurde einfach nach der angegebenen Zeit aufgearbeitet.^[50] Nicht umgesetztes L-Valin (**11**) müsste sich bei der Aufarbeitung besser in der wässrigen Phase lösen und dadurch verloren gehen. Natürlich wäre es aber auch möglich, dass sich das Produkt **12** besser in der wässrigen Phase löst als in der organischen. Bei der hergestellten Verbindung **12** handelte es sich um ein recht polares Molekül, welches zusätzlich noch eine

Carbonsäure-Gruppe enthielt. Bei der Aufarbeitung wurde die 5 N HCl mit Na₂CO₃ neutralisiert. Würde die Carbonsäure dabei deprotoniert werden, wäre es durchaus möglich, dass das Produkt **12** in der wässrigen Phase auffindbar ist. Diese Möglichkeit konnte jedoch ausgeschlossen werden, da die wässrige Phase mittels DC überprüft wurde und kein Produkt **12** detektiert werden konnte.

Die letzte und wohl größte Verlustquelle stellt die Destillation dar. Da es sich, wie schon erwähnt, um eine recht polare Verbindung handelte, wurden hohe Temperaturen benötigt und das saubere Produkt **12** ging sehr schwer über. In weiteren Versuchen konnte aber gezeigt werden, dass dieser Reinigungsschritt nicht unbedingt nötig ist, da die Reaktion an sich sehr sauber verläuft. Auch in den Folgereaktionen wurde kein Unterschied bemerkt, ob nun gereinigtes Produkt **12** oder Rohprodukt **12** eingesetzt wurde. Durch das Unterlassen der Destillation konnte die Ausbeute auf 73 % gesteigert werden.

Auch bei der Umsetzung zum entsprechenden Ethylester **13** wäre es nicht notwendig gewesen, unter inerten Bedingungen zu arbeiten. Da aber ein wasserfreies Lösungsmittel verwendet wurde, konnten die benötigten Äquivalente an Thionylchlorid herabgesetzt werden. So wurden nur 1.20 eq benötigt, da keine Hydrolyse durch H₂O zum Tragen kam. Die geringeren Mengen an Thionylchlorid waren insofern ein Vorteil, da laut GC-MS das in der folgenden Grafik dargestellte Nebenprodukt **19** entstand (Abb. 26). Wäre nun mehr Thionylchlorid in der Reaktionslösung vorhanden gewesen, hätte wahrscheinlich auch mehr an Nebenprodukt **19** entstehen können.

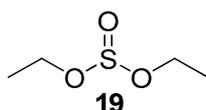


Abb. 26: Entstandenes Nebenprodukt **19**

Die Reinigung der hergestellten Verbindung **13** erfolgte durch Destillation. Da nun die stark polare Carbonsäure verestert wurde, sank der Siedepunkt. Dennoch ging ein hoher Prozentsatz an Produkt **13**, rund 20 %, während der Destillation verloren. Zusätzlich war es nicht möglich, das in der GC-MS detektierte Nebenprodukt **19** abzutrennen. Abgesehen von dieser Verunreinigung war Produkt **13** jedoch rein. Auch in diesem Fall war die Destillation nicht unbedingt notwendig, da wiederum die Folgereaktion von dem enthaltenen Nebenprodukt **19** nicht beeinflusst wurde. Die Ausbeute stieg dadurch von 64 % auf 80 %.

Die Einführung der Seitenkette erfolgte durch eine VNS (Vicarious Nucleophilic Substitution). Diese Reaktion beinhaltet eine direkte nukleophile Substitution eines Wasserstoffes in elektrophilen aromatischen Ringen. Als aromatische Komponente kommen hauptsächlich Nitroaromaten zum Einsatz. Der Angriff erfolgt dabei über ein Carbanion.^[51] Nachstehend ist der vorgeschlagene Mechanismus dieser Reaktion dargestellt (Abb. 27).

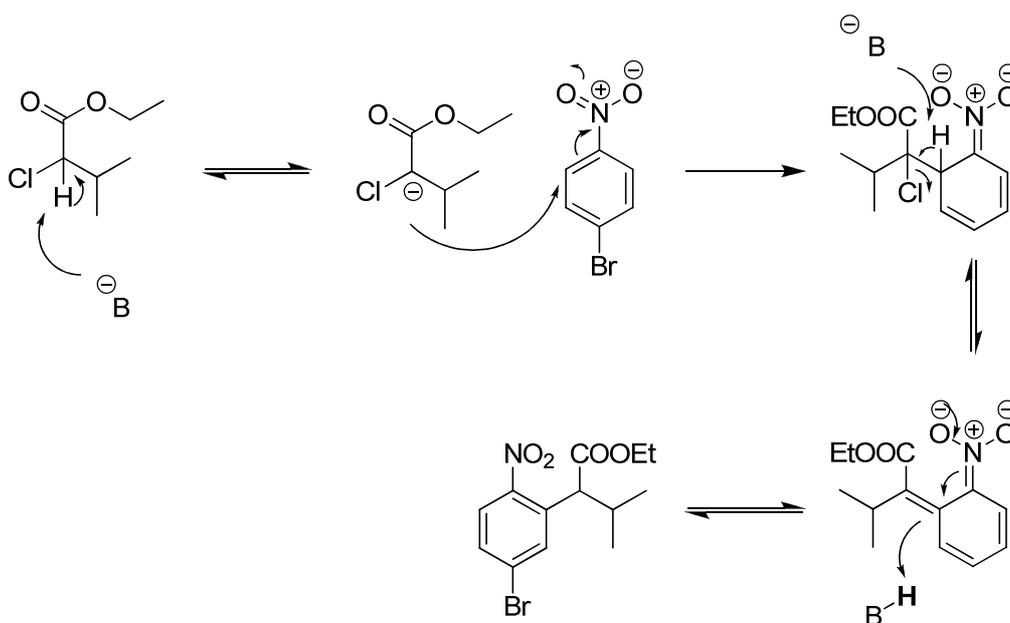


Abb. 27: Vorgeschlagener Mechanismus der VNS^[51,52]

Die Durchführung erfolgte wie von MALLOY *et al.* beschrieben. Bei dieser Reaktion war es sehr wichtig wasserfrei und unter Argon zu arbeiten. Konnte dies nicht gewährleistet werden, entstand nicht das gewünschte Produkt **15**, sondern ein nicht identifiziertes Nebenprodukt. Um vollständigen Umsatz zu erreichen musste die Reaktionszeit auf 4 h erhöht werden. MALLOY *et al.* beschrieben eine Reaktionszeit von 30 min. Zusätzlich wurden anstatt 1.20 eq 2-Chlor-3-methylbutansäureethylester (**13**) 1.50 eq benötigt. Wurden nur 1.20 eq verwendet, stoppte die Reaktion bei 90 - 95 % Umsatz.^[53]

Der nächste Schritt beinhaltete die Verseifung des Esters **15** zur Carbonsäure **16**, da es nur so möglich war, anschließend zu decarboxylieren. Auch hier wurde analog der Synthese von MALLOY *et al.* gearbeitet.^[53] Die Verseifung wurde dabei in 1,4-Dioxan mit 2 M NaOH durchgeführt. Unter diesen Bedingungen war es nicht möglich, vollständigen Umsatz des Eduktes **15** zu erreichen. Auch nach Zugabe von weiteren 1.15 eq NaOH konnte das Gleichgewicht nicht weiter auf die Produkt-Seite verschoben werden. Es war nicht möglich, den Umsatz mittels GC-MS zu quantifizieren, da Carbonsäure **16** nicht detektiert werden

konnte. Es war jedoch möglich, Edukt **15** und Produkt **16** durch Flash-Chromatographie zu trennen. Dabei konnten 48 % Edukt **15** und 34 % Produkt **16** bezogen auf die theoretische Ausbeute isoliert werden. Demzufolge müsste der Umsatz näherungsweise bei 50 % liegen.

Da keine höheren Ausbeuten mit dieser Methode erreicht werden konnten, wurden noch zwei weitere Ansätze getestet. Bei dem ersten der beiden wurden als Base 1.50 eq LiOH verwendet. Als Lösungsmittel diente ein 5:3:1 (v/v/v) Lösungsmittelgemisch aus THF, MeOH und H₂O. Anschließend wurde für 24 h auf 50 °C erwärmt. Da auch hier kein vollständiger Umsatz erreicht werden konnte, wurde für 72 h auf 80 °C erwärmt. Durch Co-Spotting wurde herausgefunden, dass es sich bei keinem der beiden entstandenen Spots um das gewünschte Produkt **16** handelte. Durch eine anschließende GC-Analyse wurde einer der Spots als 1-Brom-4-nitrobenzol (**14**) identifiziert. Bei dem zweiten handelte es sich um eine unbekannte Verbindung, deren Struktur nicht eindeutig charakterisiert werden konnte.

Der zweite Ansatz sollte die Verseifung und die anschließende Decarboxylierung in einem Schritt vereinen. Die Reaktion wurde an die Dealkoxycarbonylierung nach KRAPCHO angelehnt.^[54] Dazu wurde Verbindung **15** in einem Gemisch aus DMSO und H₂O (1:6 (v/v)) gelöst und unter dem Zusatz von 2.00 eq LiCl auf Rückfluss erhitzt. Es konnte jedoch nicht das gewünschte Produkt **17** detektiert werden. Es kam lediglich wieder zu einer Zersetzung zu Zwischenprodukt **14** und zum Entstehen unbekannter Nebenprodukte. Aus diesem Grund wurde die Methode, welche als Erstes beschrieben wurde, als beste Methode ausgewählt. Edukt **15** und Produkt **16** waren aufgrund der unterschiedlichen Polarität einfach zu trennen und es war möglich, die Verseifung mit dem abgetrennten Edukt **15** erneut durchzuführen. Dadurch war es möglich, beinahe das gesamte Edukt **15** in Produkt **16** überzuführen. Der einzige Nachteil war, dass dadurch ein extrem hoher Arbeitsaufwand entstand.

Die Decarboxylierung konnte ohne Probleme durchgeführt werden. Auch die Reinigung von Produkt **17** funktionierte gut und die Ausbeute lag über 90 %. Die Herstellung erfolgte wiederum nach der von MALLOY *et al.* publizierten Synthese.^[53]

In der nächsten Stufe sollte die Nitro-Gruppe zu einem Amin reduziert werden. Bei dieser Reaktion war es nicht nötig, Schutzgastechnik anzuwenden. Edukt **17** wurde einfach in AcOH gelöst und anschließend fein pulverisiertes Sn hinzugefügt. Die Reaktion an sich lief einwandfrei. Erst bei der Aufarbeitung traten Probleme auf. Bei der Neutralisation mit 1 M HCl bildete sich ein voluminöser, farbloser Niederschlag. Dieser löste sich weder in H₂O, noch in dem später hinzugefügten Diethylether. Bei diesem unbekanntem Feststoff könnte es sich möglicherweise um ein schwer lösliches Sn-Salz handeln. Da durch den unlöslichen Niederschlag die Phasentrennung extrem verlangsamt wurde, wurde dieser über ein Celite[®]-

Bett abfiltriert. Nach der Filtration trennten sich die Phasen wesentlich schneller und es konnte reines Produkt **18** mit einer Ausbeute von über 90 % isoliert werden.

In dieser Syntheseroute hatte die letzte Reaktion, die Bildung des Diazonium-Salzes **2**, welche analog der von RAULT *et al.* publizierten Vorschrift durchgeführt wurde, am schlechtesten funktioniert.^[55] Zuerst löste sich Edukt **18** sehr schlecht in HBF_4 und danach fiel beinahe kein Produkt **2** mehr aus der Lösung aus. Die durchgeführte Umsatzkontrolle mittels DC war nicht sehr aussagekräftig, da es nicht möglich war, die geladene Verbindung **2** zum Laufen zu bringen. Letztendlich war es möglich, 13 % Produkt **2** zu isolieren.

Zur Herstellung von Diazonium-Salzen unterscheidet man zwei Varianten. Die erste läuft im wässrigen Medium ab und nutzt NaNO_2 in Gegenwart einer starken Säure, bei der zweiten werden organische Lösungsmittel und organische Nitrite benutzt.^[49] Es wurde auch letztere Methode versucht, um höhere Ausbeuten zu erzielen. Dazu wurde Edukt **18** in THF gelöst und mit tBuONO und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ umgesetzt. Nach der Aufarbeitung blieb ein dunkelbraunes Öl zurück, welches jedoch im NMR keine passenden Signale zeigte.

Mit dieser Synthese war es möglich, über 7 Stufen zu dem gewünschten Produkt **2** zu gelangen. Die Ausbeute über 7 Stufen betrug dabei 2 %. Alle Zwischenprodukte wurden nach jedem Schritt gereinigt, was teilweise nicht nötig gewesen wäre. Vor allem bei der Destillation der ersten Stufe ging sehr viel Produkt verloren. Auch in diesem Fall gilt dasselbe wie für Route 1. Das Weglassen einiger Reinigungsschritte würde nicht nur die Ausbeute erhöhen, es würde auch eine Zeiteinsparung mit sich bringen. Route 2 wurde ein weiteres Mal synthetisiert, ohne jedes Zwischenprodukt zu reinigen. Dabei konnte eine Gesamtausbeute von 3 % über 7 Stufen erreicht werden.

Dennoch war Route 2 um einiges komplizierter als Route 1. Zu den zusätzlichen zwei Stufen kamen sehr aufwendige und zeitintensive Reaktionen. Im Augenblick galt das größere Interesse Route 1, da diese simpler durchführbar zu sein schien. Wie viele unterschiedliche Aminosäure-Analoga dadurch synthetisiert werden können, wird sich erst zeigen. Zumindest für aliphatische Seitenketten scheint diese Strategie durchaus geeignet zu sein.

4.2. Synthetisierte Analoga

4.2.1. Alanin-Analogon 22

Alanin ist die einfachste chirale, natürliche Aminosäure. Da sie als Seitenkette nur eine Methylgruppe besitzt, ist sie auch sterisch am wenigsten gehindert. Aus diesem Grund wurde angenommen, dass das Aminosäureanalogon **22** am schnellsten und einfachsten zu synthetisieren ist. Die Synthese der ersten Stufe erfolgte nach der Vorschrift von HAMILTON *et al.* und die der zweiten Stufe analog der von STILLE *et al.* beschriebenen Darstellung.^[27,48] Um letztendlich zu dem gewünschten Alanin-Analogon **22** zu gelangen, waren lediglich zwei Schritte notwendig.

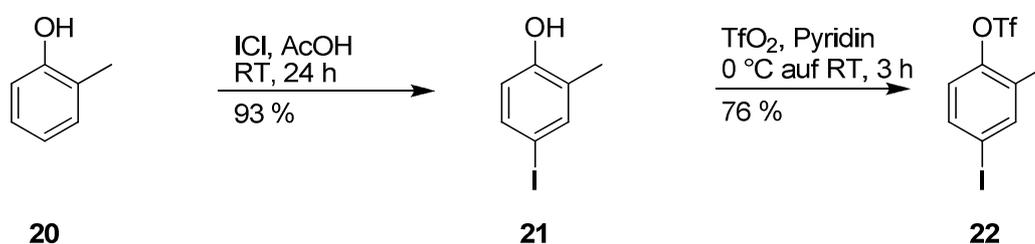
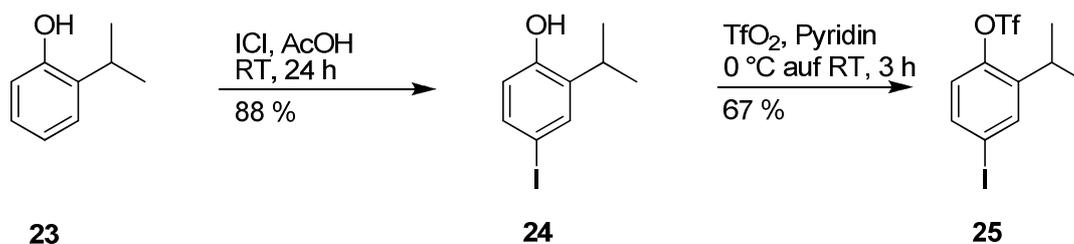


Abb. 28: Synthese des Alanin-Analogons **22**

Ausgehend von *o*-Cresol (**20**), welches im ersten Schritt iodiert wurde, wurde Verbindung **21** dargestellt. Im zweiten und letzten Schritt wurde die Hydroxygruppe in ein Triflat überführt, um Verbindung **22** zu erhalten. Durch diese einfache Synthese war es möglich, den angestrebten Baustein **22** mit einer Gesamtausbeute von 71 % über 2 Stufen zu synthetisieren (Abb. 28).

4.2.2. Valin-Analogon 25

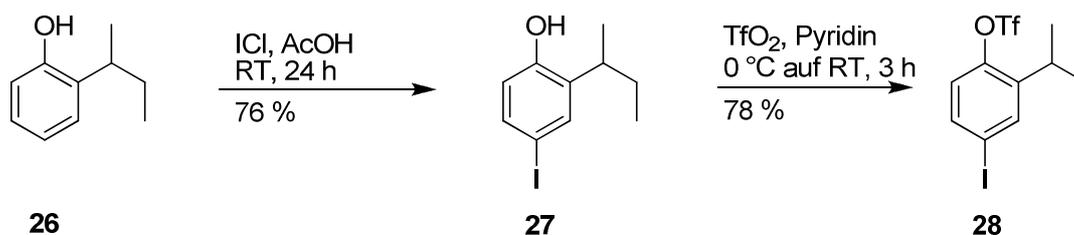
Das Valin-Analogon **25** wurde nach dem gleichen Schema hergestellt, wie das Alanin-Analogon **22**. Da es auch zu den Aminosäuren mit aliphatischen Seitenketten gehört, konnten diese Reaktionsbedingungen einfach adaptiert werden. Die Synthese der ersten Stufe erfolgte nach der Vorschrift von HAMILTON *et al.* und die der zweiten Stufe analog der von STILLE *et al.* beschriebenen Darstellung (Abb. 29).^[27,48]

Abb. 29: Synthese zur Herstellung des Valin-Analogons **25**

Nachdem 2-Isopropylphenol (**23**) mit ICl umgesetzt worden war, konnte Verbindung **24** isoliert werden. Die nächste Reaktion beinhaltet die Umwandlung der Hydroxyfunktion in eine Triflatgruppe. Durch diesen Syntheseweg war es möglich, den Baustein **25** in zwei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 59 % herzustellen.

4.2.3. Isoleucin-Analogon **28**

Isoleucin besitzt neben Threonin als einzige Aminosäure ein zweites stereogenes Zentrum in der Seitenkette. In der Natur kommt jedoch praktisch nur das L-Isoleucin vor und hat demnach größere physiologische Bedeutung als das D-Isoleucin. Bei dem synthetisierten Baustein **28** spielt das erste stereogene Zentrum, an das die Aminogruppe und die Carboxylgruppe gebunden sind keine Rolle. Da ein aromatischer Ring als Grundgerüst verwendet wurde, fällt dieses einfach weg. Das stereogene Zentrum der Seitenkette bleibt jedoch erhalten und sollte auch in der natürlichen stereogenen Konformation vorliegen. In dieser Arbeit wurde jedoch ausgehend von racemischem 2-sec-Butylphenol (**26**) der racemische Baustein **28** synthetisiert. Die Synthese der ersten Stufe erfolgte nach der Vorschrift von HAMILTON *et al.* und die der zweiten Stufe analog der von STILLE *et al.* beschriebenen Darstellung (Abb. 30).^[27,48]

Abb. 30: Synthese des Isoleucin-Analogons **28**

Wieder wurden nur zwei Stufen benötigt, um die gewünschte Verbindung **28** zu erhalten. Zum wiederholten Mal konnten die gleichen Reaktionsbedingungen angewendet werden um das Phenolderivat **26** in *para*-Position zu iodieren und anschließend das Triflat einzuführen. In der Synthese des Isoleucin-Analogons **28** betrug die Gesamtausbeute 59 % über zwei Stufen.

In weiterführenden Arbeiten wäre es natürlich wünschenswert, den Baustein **28** optisch rein darstellen zu können, was zum Beispiel durch asymmetrische Hydrierung eines entsprechenden trisubstituierten Olefins möglich wäre.

4.2.4. Phenylalanin-Analogon **31**

Auch das Analogon **31** zu Phenylalanin konnte in nur zwei Schritten hergestellt werden. 2-Benzylphenol **29** diente als Ausgangsverbindung und wurde in der ersten Stufe iodiert. Dabei kamen dieselben Bedingungen wie schon zuvor bei den aliphatischen Aminosäuren zum Einsatz, welche von HAMILTON *et al.* beschrieben wurden.^[27] In der zweiten Stufe wurden wieder dieselben Reaktionsbedingungen angewendet und die Hydroxygruppe konnte in ein Triflat überführt werden. Hier erfolgte die Synthese analog der von STILLE *et al.* beschriebenen Darstellung (Abb 31).^[48]

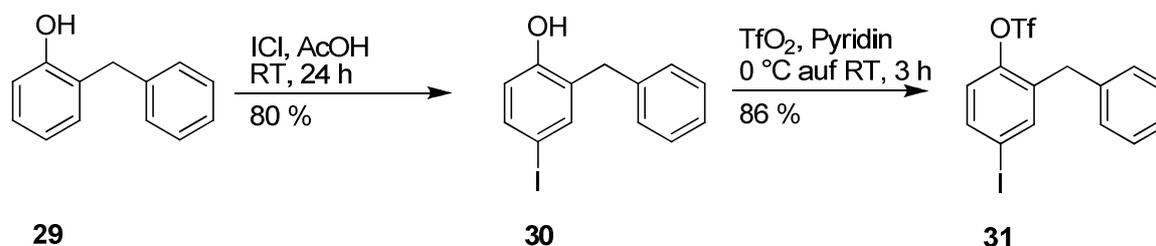


Abb. 31: Synthese des Phenylalanin-Analogons **31**

Der gewünschte Baustein **31** konnte über zwei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 69 % isoliert werden.

Dieses Aminosäure-Analogon **31** ist zusätzlich ein gutes Beispiel, um die Selektivität der angewandten Iodierungsbedingungen darzustellen. Die Umsatzkontrolle wurde mittels GC-MS durchgeführt. Nach der ersten Reaktionskontrolle waren zwei Peaks sichtbar, wobei es sich bei dem einen um den Peak des Edukts **30** handelte. Als vollständiger Umsatz erreicht war, war nur mehr ein Peak im GC erkennbar, was auf selektive Iodierung an einer

bestimmten Position hinwies. Nur anhand der GC-MS konnte natürlich keine Aussage gemacht werden, an welcher Stelle iodiert wurde, da alle sechs möglichen Produkte **31** - **36** dieselbe Masse hätten (Abb. 32). Lediglich Mehrfachiodierung konnte von vornherein ausgeschlossen werden, da sich in diesem Fall die Masse des Moleküls drastisch erhöhen würde.

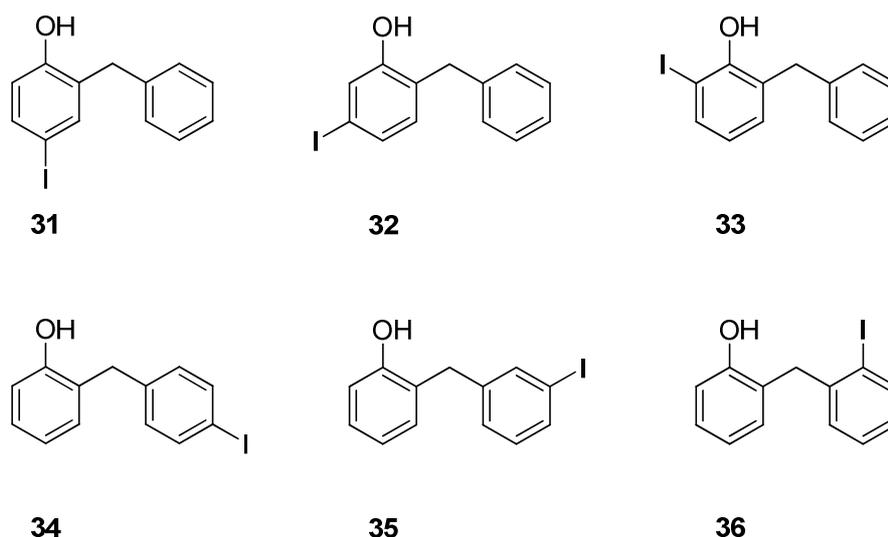


Abb. 32: Mögliche Produkte der Iodierungsreaktion

Doch nach der säulenchromatographischen Reinigung wurde ein NMR aufgenommen, welches eindeutig nur das gewünschte Produkt **31** zeigte. Demnach ist dieses Derivat ein guter Hinweis darauf, dass eine Hydroxygruppe in *para*-Position benötigt wird, damit überhaupt eine Reaktion stattfindet. Denn es entstanden weder Verbindungen, die an einer anderen Stelle des phenolischen Rings iodiert waren (Verbindung **32** und **33**), noch Verbindungen mit einem Iodid am zweiten aromatischen Ring (Verbindung **34** – **36**).

4.2.5. Serin-Analogen **39**

Der Synthesepfad zur Herstellung des Serin-Analogons **39** ging prinzipiell über die gleichen Zwischenstufen wie der Reaktionsweg zur Herstellung der aliphatischen Aminosäuren. Als letzter Schritt wurde zusätzlich eine Reduktion der Aldehydfunktion zur entsprechenden Hydroxy-Gruppe angefügt (Abb. 33).

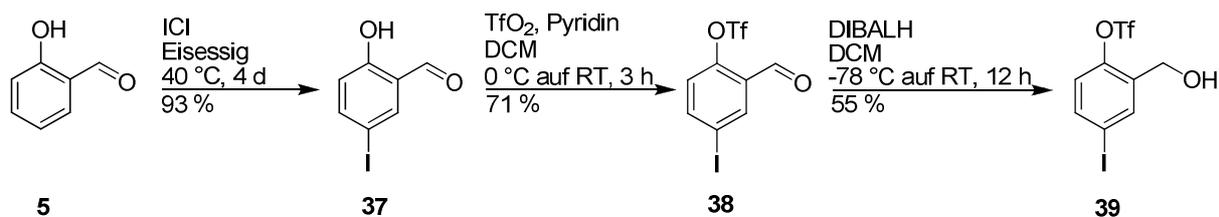


Abb. 33: Synthese des Serin-Analogons **39**

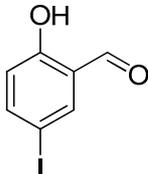
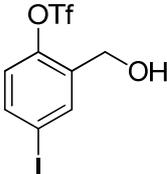
Dennoch mussten andere Reaktionsbedingungen gewählt werden, da es nicht möglich war, die schon für aliphatische Seitenketten optimierten Bedingungen anzuwenden.

Betrachtet man den ersten Schritt dieser Synthese, die Einführung eines Iodids in *para*-Position zur Hydroxy-Gruppe, war es bei aliphatischen Resten möglich, den gewünschten Rest bei Raumtemperatur einzuführen. Im Falle einer Carbonyl-Gruppe als Seitenkette wurde bei Raumtemperatur kaum Umsatz festgestellt. Erst nachdem die Reaktion auf 40 °C erwärmt worden war, konnte Produkt **37** detektiert werden. Aus diesem Grund wurde die Reaktion, anders als von EVANO *et al.* beschrieben gleich auf 40 °C erwärmt.^[56] Ein weiteres Problem war, dass das verwendete Reagenz, ICl, bei diesen Bedingungen nicht stabil zu sein schien. Aufgrund dessen war es notwendig, immer wieder ICl hinzuzufügen. Erst nach 4 Tagen hatte sich Edukt **5** vollständig umgesetzt. Interessanterweise konnte auf der GC auch ein Nebenprodukt mit derselben Masse detektiert werden, was auf eine Iodierung in *ortho*- oder *meta*-Position zur Hydroxy-Funktion deutete. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass diese Reaktion über einen anderen Mechanismus abläuft, oder dass auch die Carbonyl-Funktion eine Iodierung in *para*-Position begünstigt. Dennoch konnte dieser geringe Teil an *ortho*- oder *meta*-iodiertem Nebenprodukt, von gerade 5 %, durch die anschließende Reinigung mittels Flash-Chromatographie abgetrennt werden.

Auch im zweiten Schritt, der Umwandlung der Hydroxy-Gruppe in ein Triflat, mussten die Reaktionsbedingungen an dieses Substrat angepasst werden. Die Reaktion wurde zuerst unter den Bedingungen durchgeführt, die sich bei den aliphatischen Aminosäuren bewährt hatten. Es konnten jedoch nur geringe Mengen an Produkt **38** isoliert werden. Die Ausbeute lag bei gerade 31 %. Als die Reaktionsbedingungen variiert wurden, konnte diese immerhin auf 71 % gesteigert werden. Die letztendlich angewandten Reaktionsbedingungen wurden von KAKIUCHI *et al.* beschrieben.^[57] Die Änderung bestand darin, dass Pyridin nicht mehr als Lösungsmittel, sondern nur noch als Base in einem Überschuss von 1.5 eq eingesetzt wurde. Als Lösungsmittel wurde in diesem Fall DCM verwendet. Die Versuchsdurchführung verlief ansonsten im Großen und Ganzen gleich, wie schon bei den zuvor beschriebenen, aliphatischen Aminosäuren-Analoga.

Die Reduktion des Aldehyds **38** zum Alkohol **39** benötigte einige Anläufe, bis das gewünschte Resultat erreicht werden konnte. Die genauen Ergebnisse, welche mit den unterschiedlichen Hydrierreagenzien erreicht wurden, sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst (Tab. 2).

Tab. 2: Zusammenfassung der Verwendeten Reduktionsmittel; Reaktionsbedingungen: 100 mg (263 μmol , 1.0 eq) 2-Formyl-4-iodphenyl trifluormethansulfonat

Eintrag	Reagenz	Äquivalente	Temperatur	Lösungsmittel	Produkt	Ausbeute
1	NaBH_4	1.00	RT	DCM	kein Umsatz	-
2	NaBH_4	1.00	RT auf RF	EtOH	kein Umsatz	-
3	NaBH_4	1.00	RT auf RF	THF	kein Umsatz	-
4	LiBEt_3H	1.50	RT	THF	 37	-
5	DIBALH	1.50	-78 °C auf RT	DCM	 39	67 %

Obwohl nur ein Aldehyd reduziert werden sollte, was durchaus in den Anwendungsbereich von NaBH_4 fällt, konnte in keinem der durchgeführten Ansätze irgendeine Reaktion detektiert werden. Bei Umsatzkontrollen mittels GC-MS war nur der Peak des Edukts **38** sichtbar. Auch nach dem Erwärmen auf Rückfluss waren keine Zersetzung oder andere Nebenreaktionen erkennbar. LiBEt_3H wurde anschließend eingesetzt, da es sich um ein stärkeres Reduktionsmittel handelt. Durch den +I-Effekt der drei an das Bor gebundenen Ethyl-Gruppen erhält das H-Atom einen hydridischeren Charakter als zum Beispiel die H-Atome in LiBH_4 . Die Anwendung dieses Reagenz führte zu einer Rückreaktion zu Zwischenprodukt **37**.

Durch DIBALH und die Vorschrift von STILLE *et al.* war die Reduktion letztendlich möglich.^[58] Die Reaktion trat aber erst nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur ein. Bei der Umsatzkontrolle, die zuvor auch bei -78 °C durchgeführt wurde, war wiederum nur Edukt **38** detektierbar. Schließlich gelang es 55 % 2-(Hydroxymethyl)-4-iodphenyl trifluormethan-

sulfonat (**39**) zu isolieren. Die Gesamtausbeute, um über drei Stufen zu Baustein **39** zu kommen, betrug 36 %.

4.2.6. Asparagin- **48** und Aspartat-Analogon **49**

Die Analoga **48** und **49** zu den Aminosäuren Asparagin und Aspartat sollten ausgehend von 2-(2-Hydroxyphenyl)essigsäure **40** hergestellt werden. Die ersten drei Schritte würden dabei die gleichen Transformationen beinhalten. Es war vorgesehen, die freie Säure im ersten Schritt der Synthese zu verestern und anschließend zu iodieren (Abb. 34). Danach sollte die Hydroxy-Funktion in das Triflat überführt werden. Lediglich der letzte Schritt würde sich unterscheiden. Einerseits sollte der Ester in ein Amid umgewandelt werden, um zum Asparagin-Analogin **48** zu gelangen, andererseits sollte einfach verseift werden, um das Aspartat-Analogon **49** zu erhalten.

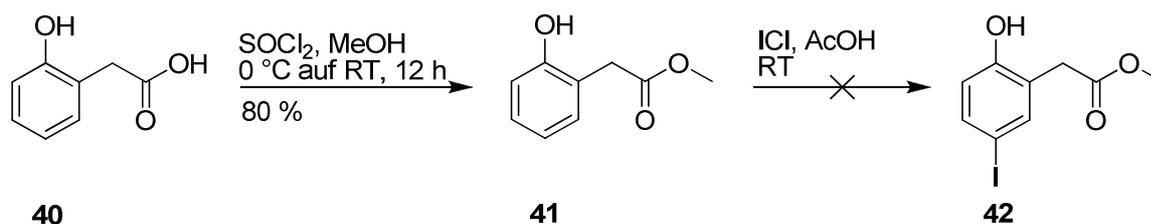


Abb. 34: Erste Synthese zur Herstellung des Asparagin-Analogons **48**

Die Veresterung funktionierte gut und es konnten auch hohe Ausbeuten an Produkt **41** isoliert werden. Dennoch war der Umsatz nicht vollständig. Das restliche Edukt **40** konnte aber durch die wässrige Aufarbeitung abgetrennt werden. Beim Ausschütteln mit 5 %iger NaHCO_3 -Lösung blieb das Edukt **40** in der wässrigen Phase, das Produkt **41** hingegen löste sich besser in der organischen. Probleme bereitete die anschließende Iodierung. Diese Reaktion wurde in konzentrierter Essigsäure als Lösungsmittel durchgeführt. Aufgrund dieses sauren Mediums bildete sich nicht das gewünschte Produkt **42**. Dieses konnte zwar in geringen Teilen auf der GC detektiert werden, größtenteils bildete sich jedoch Benzofuran-2-(3H)-on (**43**) (Abb. 35).

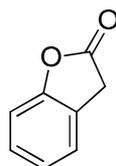


Abb. 35: Entstandenes Nebenprodukt: Benzofuran-2-(3H)-on (**43**)

Da es an diesem Punkt kein Weiterkommen über den entsprechenden Ester **41** gab, wurde eine andere Ausgangsverbindung gewählt. Im zweiten Versuch, die beiden Analoga **48** und **49** herzustellen, sollte 2-(2-Hydroxyphenyl)acetonitril (**45**) als Startmaterial dienen. Da dieses aber nicht kommerziell erhältlich ist, wurde von dem korrespondierenden Methyl-Ether **44** ausgegangen. Dieser musste im ersten Schritt gespalten werden, um anschließend die Iodierung durchführen zu können, welche eine Hydroxy-Funktion in *para*-Position benötigte. Anschließend wurde eben jene Hydroxy-Gruppe in das entsprechende Triflat überführt. Auch in dieser Route unterscheidet sich die Synthese der beiden Analoga **48** und **49** lediglich in der letzten Stufe. Diese beinhaltete die Überführung des Nitrils in ein Amid, um zum Asparagin-Analogon **48** zu kommen, beziehungsweise die Umwandlung des Nitrils in eine Carbonsäure, um das Aspartat-Analogon **49** zu erhalten (Abb. 36).

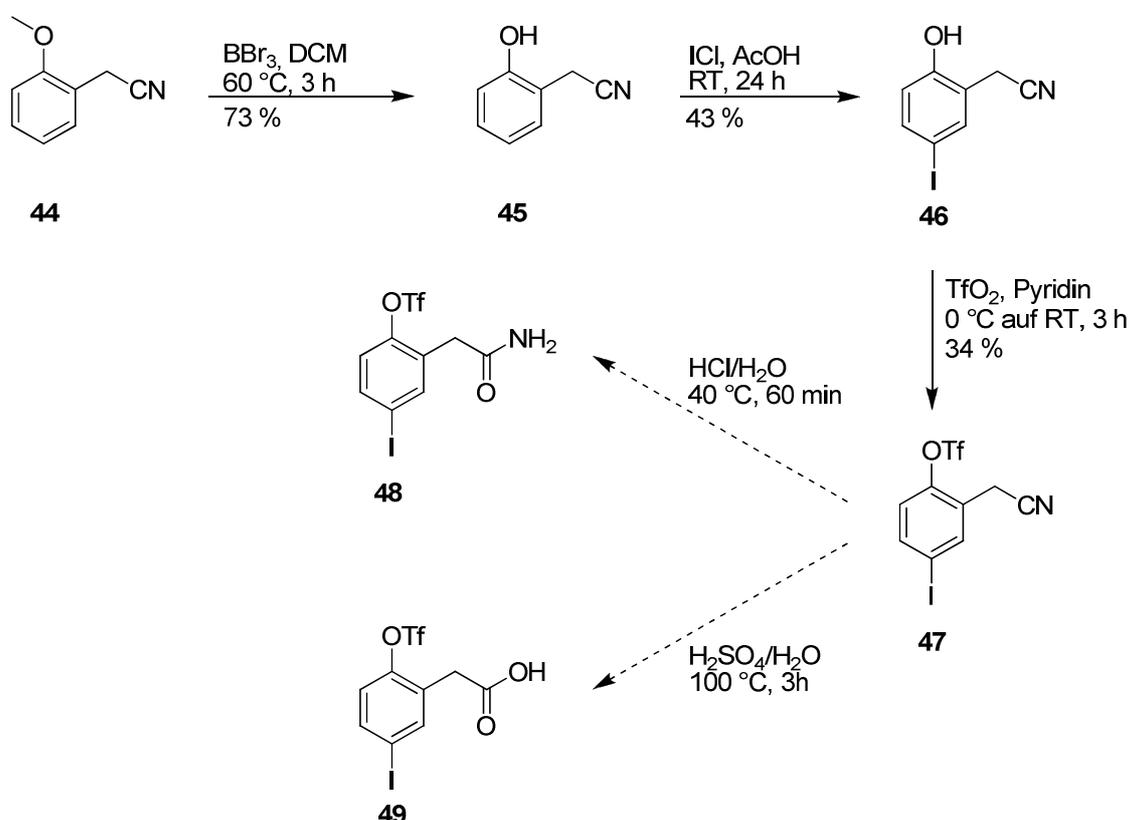


Abb. 36: Synthese der Asparagin- **48** und Aspartat-Analoga **49**

Die Nitril-Gruppe in *ortho*-Position zur Hydroxy-Funktion, schien eine gewisse Stabilität im leicht sauren Medium zu besitzen. Dennoch war auch bei dieser funktionellen Gruppe Lactonisierung beobachtbar. Bei der ersten Stufe, welche nach der Vorschrift von FINN *et al.* durchgeführt wurde, war es wichtig, nach dem Quench den Ansatz zügig aufzuarbeiten.^[59] Je länger Verbindung **45** gelöst war, desto mehr Lacton **43** wurde gebildet. Auch beim Abbruch der Reaktion war schnelles Arbeiten und vor allem das richtige Reagenz wichtig. Als die Reaktion das erste Mal durchgeführt wurde, erfolgte der Abbruch der Reaktion durch die Zugabe von H₂O. Dieses reagierte mit dem überschüssigen BBr₃ zu HBr, welche den pH-Wert der Lösung drastisch senkte. Durch die stark sauren Bedingungen wurde das gesamte entstandene Produkt in Benzofuran-2(3H)-on (**43**) umgewandelt. Dieses Problem konnte einfach dadurch gelöst werden, indem das H₂O durch gesättigte NaHCO₃-Lösung ersetzt wurde. Die basische Lösung stoppte ebenfalls die Reaktion und neutralisierte gleichzeitig die entstehende HBr. Dadurch konnten die Zerstörung des Produktes **45** und die Bildung des Lactons **43** unterbunden werden. Rohprodukt **45** wurde anschließend durch Flash-Chromatographie gereinigt. Auf der Kieselgelsäule konnte keine Umwandlung zu Benzofuran-2(3H)-on (**43**) beobachtet werden. Diese Tatsache legt nahe, dass die hergestellte Verbindung **45** im schwach sauren Medium stabil sein muss.

Auch bei der zweiten Stufe, in der ein Iodid eingeführt werden sollte, kam es zur Bildung von Benzofuran-2(3H)-on (**43**). Es war durchaus zu erwarten, dass diese Verbindung in dieser Reaktion entstehen würde, da konzentrierte Essigsäure als Lösungsmittel verwendet wurde. Denn einerseits werden Cyanide sauer gespalten und andererseits erfolgt auch die Bildung eines Lactons durch Säurekatalyse. Die Synthese erfolgte analog der von HAMILTON *et al.* beschriebenen Reaktion.^[27] Dennoch gab es zwei auffällige Punkte, welche in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst sind (Tab. 3).

Tab. 3: Iodierung von 2-(2-Hydroxyphenyl)acetonitril (**45**); 90.0 mg (676 μ mol, 1.0 eq) 2-(2-Hydroxyphenyl)acetonitril, 132 mg (811 μ mol, 1.20 eq ICl, 1.0 mL AcOH (96 %), RT

Eintrag	Zeit	Umsatz	<i>para</i> -Iodierung	<i>ortho</i> -Iodierung	Lacton-Bildung
1	5 h	57 %	37 %	63 %	-
2	24 h	83 %	70 %	11 %	19 %

Nach der ersten Umsatzkontrolle konnte auf der GC mehr *ortho*-iodiertes Produkt detektiert werden. Nach 24 h war der Anteil dieses Derivates jedoch viel kleiner. Es schien, als würde sich das *ortho*-Produkt zu *para*-Produkt **45** umlagern. Der Grund dafür könnte die größere thermodynamische Stabilität des *para*-iodierten Produktes **45** sein.

Weiters fällt auf, dass die Bildung des Lactons **43** erst mit fortschreitender Reaktionszeit einsetzt. Diese Tatsache und auch, dass das iodierteres Derivat **45** als Hauptprodukt auftrat, ließ den Schluss zu, dass die Iodierung schneller stattfindet als die Lactonisierung. Erstaunlicherweise tauchte auch kein iodiertes Lacton auf. Dies könnte dafür sprechen, dass es durch die Einführung des Iodids zu einer Stabilisierung des entstandenen Phenol-Derivates **45** kam. Andererseits deutete es auch daraufhin, dass die elektronischen Einflüsse eines Esters, in diesem Fall eines cyclischen Esters, die Iodierung unter diesen Bedingungen nicht begünstigte.

Die Reinigung des iodierten Derivates **45** war nicht möglich, da diese Verbindung auf Kieselgel nicht stabil war. Nach der Flash-Chromatographie konnte nur das oben beschriebene Benzofuran-2(3H)-on (**43**) isoliert werden. Aus diesem Grund wurde die Reinigung des Produktes **45** unterlassen und direkt das Rohprodukt eingesetzt.

Die Iodierungsreaktion wurde auch mit DCM als Lösungsmittel durchgeführt, um das stark saure Medium, welches durch die Essigsäure geschaffen wird, zu umgehen. In diesem Fall entstand jedoch das *ortho*-iodierte Produkt als Hauptprodukt. Und auch Lactonisierung war erneut beobachtbar. Zusätzlich traten noch unbekannte Nebenprodukte auf.

Die dritte Stufe beinhaltete die Überführung der Hydroxy-Gruppe in ein Triflat. Die Bedingungen, unter denen die Reaktion ablief, waren der Vorschrift von STILLE *et al.* entnommen worden.^[48] Da diese Reaktion unter basischen Bedingungen durchgeführt wurde, war hier keine Lactonisierung beobachtbar. Durch die Einführung des Triflats wurde die Lactonisierung im Allgemeinen unterbunden, da das phenylische Triflat in diesem Fall wie eine Art Schutzgruppe wirkte. Dieser Effekt konnte auch bei Derivat **55** beobachtet werden, welches nach Einführung der Triflat-Gruppe auf Kieselgel stabil war.

Im letzten Schritt sollte noch die Überführung in die jeweilige funktionelle Gruppe der beiden Analoga **48** und **49** stattfinden. Carbonsäure **49** sollte durch die Zugabe von H₂SO₄ und das Erhitzen auf Rückfluss erhalten werden.^[60] Die Umwandlung in ein Amid **48** könnte durch den Zusatz von HCl und eine Temperatur von 40 °C erreicht werden.^[61]

Prinzipiell konnte gezeigt werden, dass die Strategie bis zur Einführung der Triflat-Gruppe (Verbindung **47**) funktioniert. Durch die säurelabilen Zwischenstufen (Verbindungen **45** und **46**) ist die Synthese sehr umständlich und nicht einfach handhabbar. Aus diesem Grund liegt nun die Überlegung nahe, ob es möglich wäre, die ersten beiden Stufen zu vertauschen. Könnte zuerst, der durch einen Ether geschützte Alkohol **44** iodiert werden, müsste keine Lactonisierung durch saure Media befürchtet werden. Bei der anschließenden Spaltung des Ethers konnte schon gezeigt werden, dass es möglich war, Lactonisierung zu verhindern.

Auch die Einführung des Triflats sollte dann kein Problem mehr darstellen, da bei dieser Reaktion von vornherein basische Bedingungen benötigt werden (Abb. 37).

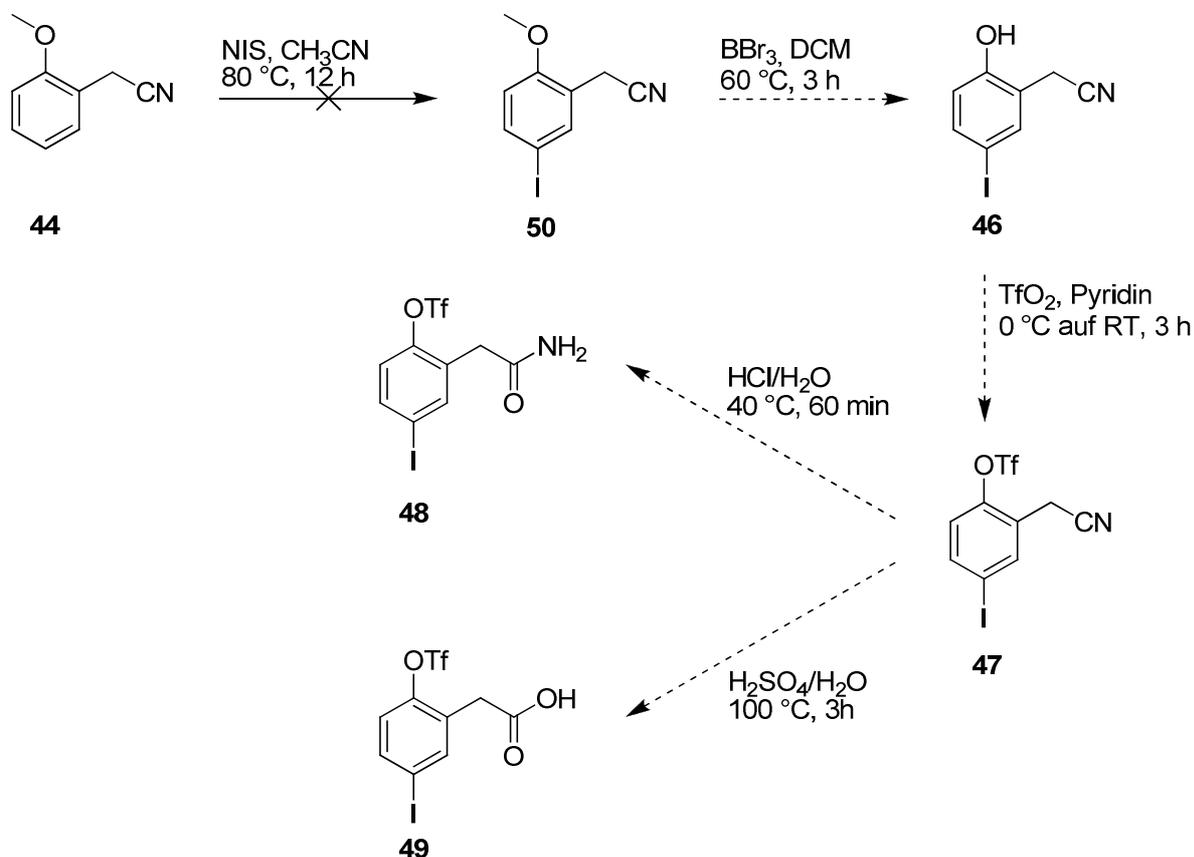


Abb. 37: Alternative Synthese für Asparagin- **48** und Aspartat-Analoga **49**

Im ersten Schritt wurde versucht, 2-(2-Methoxyphenyl)acetonitril (**44**) mit *N*-Iodsuccinimid zu iodieren. Trotz 1.5 eq *N*-Iodsuccinimid und einer Temperatur von 80 °C konnte kein Umsatz detektiert werden. Ein möglicher Grund dafür wäre, dass durch die Cyanid-Gruppe Elektronen aus dem aromatischen Ring gezogen werden. BROUTIN *et al.* beschreiben diese Iodierungs-Methode für elektronenreiche Aromaten.^[62] Aus diesem Grund liegt der Verdacht nahe, dass die Cyanid-Gruppe einen stärkeren Einfluss ausübt, als zuerst angenommen. Obwohl sich ein C-Atom zwischen dem aromatischen Ring und der Cyanid-Gruppe befindet, scheint der elektronenziehende Effekt der funktionellen Gruppe noch immer bemerkbar zu sein. Auch URBANO *et al.* haben bei dieser Reaktion nur elektronenreiche Aromaten eingesetzt.^[63] Da die Synthese der beiden Analoga **48**, **49** auf diesem Weg nicht möglich war, muss die erste Variante, welche auch schien über das Cyanid ging, hinsichtlich Handhabung und Ausbeute weiter optimiert werden.

4.2.7. Glutamin- 63 und Glutamat-Analogon 64

Anfangs wurde versucht, das Glutamin-Analogon **63** direkt ausgehend von 3-(2-Hydroxyphenyl)propanamid **53** herzustellen. Dieses wurde durch eine WITTIG-Reaktion erhalten, wobei Salicylaldehyd (**5**) und (2-Amino-2-oxoethyl)triphenylphosphonium chlorid (**51**) benutzt wurden. Im nächsten Schritt wurde die Doppelbindung unter Verwendung von H_2/Pd hydriert. Anschließend sollte das erhaltene Phenol-Derivat (**53**) iodiert und die Hydroxy-Gruppe in ein Triflat umgewandelt werden (Abb. 38).

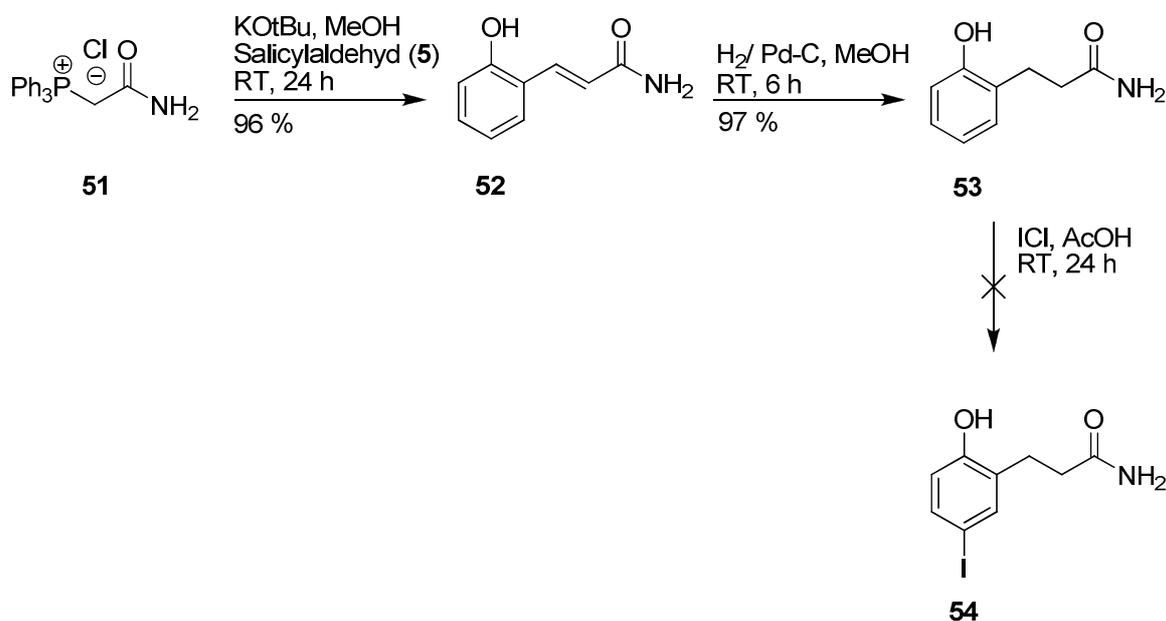


Abb. 38: Erster Versuch das Glutamin-Analogon **63** herzustellen

Die ersten beiden Zwischenprodukte **52** und **53** konnten einfach und in hohen Ausbeuten dargestellt werden. Wider Erwarten konnte aber das nächste Derivat **54** nicht, nach der Vorschrift von HAMILTON *et al.* synthetisiert werden.^[27] Eigentlich ist allgemein bekannt, dass Amide relativ unreaktiv sind. Umso überraschender war es, dass bei dieser Reaktion Lactonisierung auftrat. Da diese Verbindungen nicht mehr in der GC-MS detektiert werden konnten, wurde der Reaktionsverlauf durch DC verfolgt. Schon nach 3 h war das Edukt **53** vollständig umgesetzt, aber es waren drei Spots auf dem DC erkennbar. Als diese zur Reinigung und zur weiteren Analyse chromatographisch getrennt werden sollten, konnten die zwei polareren Spots nicht mehr aufgefunden werden. Lediglich der unpolare Spot konnte gesammelt und weiter analysiert werden. Durch die Aufnahme eines NMR-Spektrums konnte der Verdacht, dass es sich bei dieser Verbindung um das nachstehend dargestellte Chroman-2-on (**56**) handelt, bestätigt werden (Abb. 39).

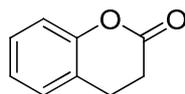
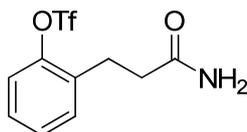


Abb. 39: Nebenprodukt: Chroman-2-on (**56**)

Um die Zerstörung des Produktes **54** durch die Flash Chromatographie zu umgehen, wurde im nächsten Versuch, welcher nach der Vorschrift von STILLE *et al.* ablief, direkt das Rohprodukt **54** eingesetzt.^[48] In dieser Reaktion wurde die Umwandlung der Hydroxy-Gruppe in das entsprechende Triflat **63** angestrebt. Dabei war erkennbar, dass sich nur ein, am DC detektierter Spot, umsetzte. Dennoch war es nicht möglich, reines Produkt **63** zu isolieren, da das Trennproblem einfach zu groß war. Aufgrund dieser Schwierigkeiten wurde nach einem anderen Ansatz gesucht, um Analogon **63** herzustellen.

Zuerst wurde überprüft, ob das gewünschte Endprodukt **63** überhaupt stabil ist (Abb. 40). Dazu wurde der Umsatz mit ICl übersprungen und gleich die letzte Stufe, die Umwandlung der Hydroxy-Funktion in ein Triflat, durchgeführt. Auch hier wurden die von STILLE *et al.* publizierten Bedingungen angewandt.^[48] Bei dieser Reaktion konnten keine Nebenprodukte detektiert werden. Auch bei einem anschließend aufgenommenen 2D-DC konnte keine Zersetzung oder Umwandlung beobachtet werden.



55

Abb. 40: Produkt **55**, welches zur Überprüfung der Stabilität dargestellt wurde

Nun sollte für das Glutamin-Analogon **63** dieselbe Strategie wie für die Asparagin/Aspartat-Analoga **48**, **49** angewendet werden. Dadurch wäre auch hier die Synthese für das Glutamat-Analogon **64** bis zur letzten Stufe die gleiche (Abb. 41).

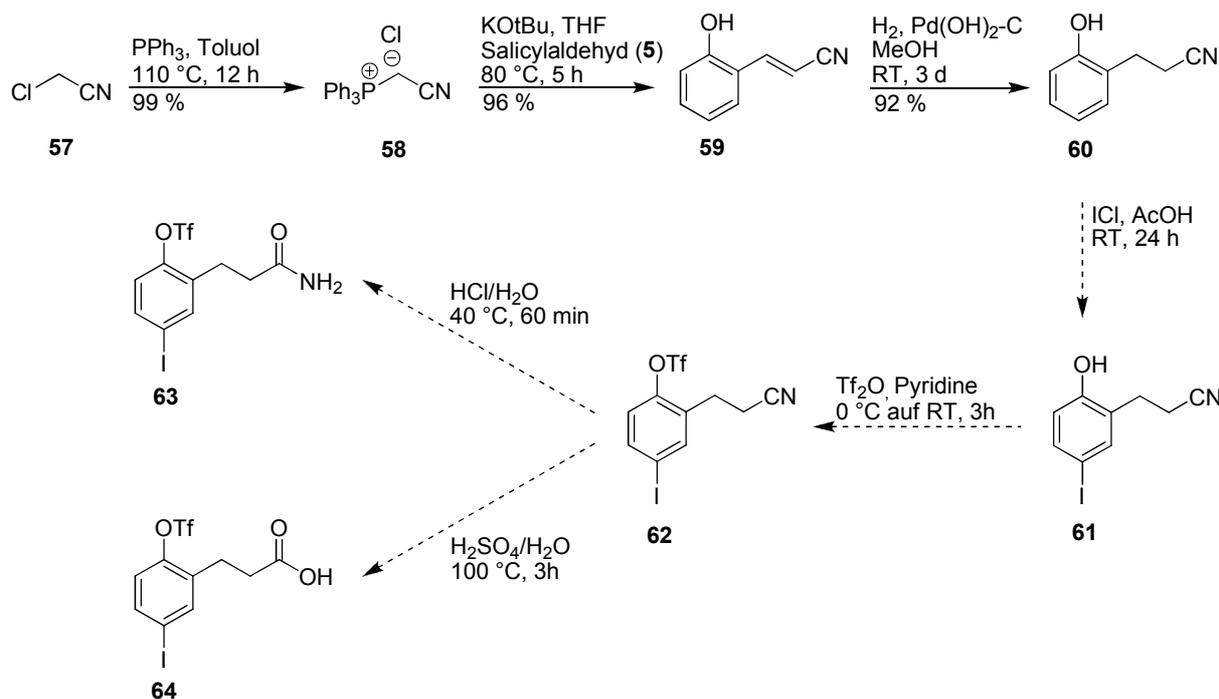


Abb. 41: Synthese der Glutamin- **63** und Glutamat-Analoga **64**

Die ersten beiden Stufen dieser Synthese funktionierten einwandfrei. Insbesondere die Herstellung des Phosphonium-Salzes **58** konnte einfach durchgeführt werden. Nachdem die Reaktion beendet worden war, wurde einfach das in Toluol ausgefallene Salz **58** abfiltriert. Weitere Reinigungsschritte waren nicht nötig, da sich eventuell nicht umgesetztes Edukt **57** und PPh_3 in Toluol lösten. Durch die Filtration konnte so reines Produkt **58** gewonnen werden. Um vollständigen Umsatz zu erreichen, wurden bei dieser Reaktion anstelle der von ABRAMOVITCH *et al.* publizierten 1.00 eq Chloracetonitril (**57**) 2.00 eq benötigt.^[64] Da die Temperatur, bei der die Reaktion geführt wurde, nur um 10 °C tiefer war als der Siedepunkt von Chloracetonitril (**57**), war es möglich, dass die Verbindung aus dem Reaktionsgefäß entwichen war. Durch die Erhöhung der Äquivalente an Chloracetonitril (**57**) konnte das PPh_3 vollständig umgesetzt werden. Dadurch konnte die ohnehin schon sehr gute Literatursausbeute von 90 % auf eine beinahe quantitative Ausbeute gesteigert werden.

Die anschließende Reaktion wurde unter normalen WITTIG-Bedingungen geführt. Auch in diesem Fall lag die Ausbeute über 90 %. Etwas problematischer war die anschließende Hydrierung der Doppelbindung. Durch den -I-Effekt der Cyanid-Gruppe wird die Doppelbindung elektronenärmer und dadurch deaktiviert. Mit Pd-C konnte zwar Umsatz beobachtet werden, aber die Reaktion fand sehr langsam statt. Aus diesem Grund wurden noch zwei weitere Hydrier-Katalysatoren getestet (Tab. 4).

Tab. 4: Katalysator-Screening für die Hydrierung der Doppelbindung; Reaktionsbedingungen: 100 mg (689 μmol , 1.0 eq) 3-(2-Hydroxyphenyl)acrylnitril, 3.0 mL MeOH, RT

Eintrag	Katalysator	Massen%	Umsatz			
			4 h	24 h	48 h	72 h
1	Pd-C	10	k. U.	8 %	14 %	21 %
2	Pd(OH) ₂ -C	10	4 %	18 %	23 %	31 %
3	Pd(OH) ₂ -C	20	58 %	> 99 %	-	-
4	PtO ₂	10	13 %	20 %	> 99 %	-

Pd(OH)₂-C war für diese Reaktion der geeignetste Katalysator. Mit PtO₂ konnte zwar auch vollständiger Umsatz erreicht werden, aber durch die Verwendung dieses reaktiven Katalysators wurde nicht nur das gewünschte Produkt **60** erzeugt. Es entstanden auch 22 % eines unbekanntes Nebenproduktes. Auch nach 24 h waren schon 2 % Nebenprodukt detektierbar. Auch von der Umsetzung her war dieser Katalysator etwas langsamer. Die schließlich angewandten Bedingungen beinhalteten 20 Massen% Pd(OH)₂, da die Reaktion durch die Erhöhung an Katalysator-Menge noch zusätzlich beschleunigt werden konnte. Nach 24 h konnte vollständiger Umsatz erreicht werden. Es entstanden auch keine Nebenprodukte und das eingesetzte Edukt **59** konnte sauber in das gewünschte Produkt **60** überführt werden.

Die anschließende Iodierungs-Reaktion nach HAMILTON *et al.* verlief nicht sauber.^[27] Auf der GC-MS waren zwar zwei Peaks mit der Masse des Produktes **61** detektierbar, aber auch noch einige andere Peaks. Einer davon wies die Masse des zweifach iodierten Eduktes **60** auf. Des Weiteren schien hauptsächlich *ortho*-iodiertes Produkt zu entstehen. Eigentlich wurde erwartet, dass die Reaktion funktionieren müsste. Denn verglichen mit den Asparagin/Aspartat-Analoga **48**, **49** unterscheidet sich diese Verbindung lediglich um ein C-Atom in der Seitenkette und das Hauptproblem bei den Asparagin/Aspartat-Analoga **48**, **49** war die eintretende Lactonisierung. Diese konnte wiederum bei den Glutamin/Glutamat-Analoga **63**, **64** nicht beobachtet werden. Entropische Effekte sind ein möglicher Grund, dass die Ausbildung des 6-gliedrigen Lactons **56** weniger favorisiert wird. Aufgrund dessen, liegt der Verdacht nahe, dass das verwendete ICl sich aufgrund langer Lagerzeiten zersetzt hatte. Aus Zeitgründen konnte im Rahmen dieser Masterarbeit die Optimierung dieser Reaktion nicht mehr durchgeführt werden.

4.3. SUZUKI-KUPPLUNG

Nachdem nun einige Bausteine nach Syntheseroute 1 hergestellt werden konnten, sollten diese auch gekuppelt werden. Beim ersten Versuch sollte das Teraryl **70** in einer Eintopfreaktion hergestellt werden. Zuerst wurde mit 3-Nitrophenylboronsäure (**68**) gekuppelt. Als Base wurde CsF benutzt und als Lösungsmittel 1,2-DME. Nachdem kein Edukt **1** mehr auf der GC detektiert werden konnte, wurde die zweite Boronsäure, 3-Methoxyphenylboronsäure (**66**), in fester Form zugegeben. Doch unter diesen Bedingungen konnte lediglich das Iodid zur Reaktion gebracht werden. Um nun geeignete Reaktionsbedingungen für die Kupplung am Triflat herauszufinden, wurde ein Modellsubstrat hergestellt. Dieses war das sehr einfache, in einem Schritt hergestellte Phenyl-Derivat **65**, welches nur die Triflat-Gruppe und einen Ethylrest in *ortho*-Position enthielt. Die Vereinfachung des Moleküls war insofern nötig, da das relativ große Teraryl auf der GC schwer detektierbar war. Des Weiteren sollten auch nicht die aufwendiger synthetisierten Bausteine für diese Testversuche verbraucht werden.

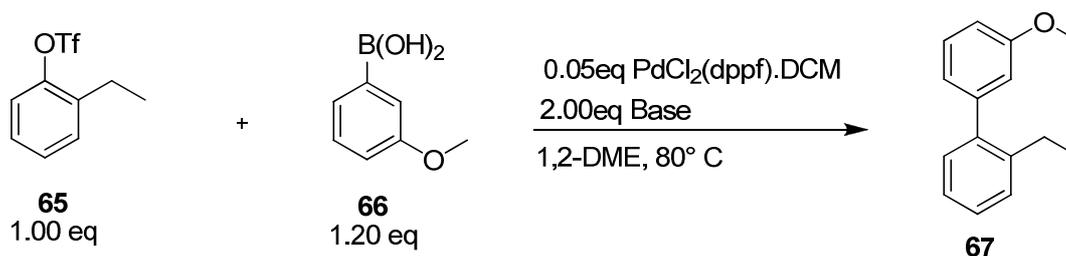


Abb. 42: Schema zur SUZUKI-Kupplung

Nun wurde das Modellsubstrat **65** umgesetzt und dabei wurden eine Reihe verschiedener Basen getestet (Abb. 42). Die Vermutung lag darin, dass durch eine stärkere Base die verwendeten Boronsäuren besser aktiviert werden und so die Transmetallierung leichter erfolgt. In der nachstehenden Tabelle sind die Ergebnisse des Basen-Screenings zusammen gefasst (Tab. 5).

Tab. 5: Ergebnisse des Basen-Screenings; Reaktionsbedingungen: 50.0 mg (197 μmol , 1.0 eq) 2-Ethyl-phenyl trifluormethansulfonat (**65**), 35.9 mg (236 μmol , 1.20 eq) 3-Methoxyphenylboronsäure (**66**), 2.0 eq Base, 8.03 mg (9.83 μmol , 0.05 eq) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$, 2.0 mL 1,2-DME, 80 $^\circ\text{C}$

Eintrag	Base	Nach 90 min		Nach 5 h	
		Umsatz	Nebenprodukte	Umsatz	Nebenprodukte
1	CsF	82 %	-	99 %	2.2 %
2	Na_2CO_3	67 %	-	93 %	13 %
3	K_2CO_3	91 %	-	99 %	4.4 %
4	Cs_2CO_3	> 99 %	-	> 99 %	-
5	K_3PO_4	> 99 %	-	> 99 %	1.6 %

Als wirkungsvollste Base stellte sich Cs_2CO_3 heraus. Wie schon zuvor vermutet, wurde eine stärkere Base als CsF benötigt, um das weniger reaktive Triflat zur Reaktion zu bringen. Der unterschiedlich schnelle Umsatz unter Verwendung der einzelnen Basen könnte aber nicht nur auf die unterschiedliche Basenstärke zurückzuführen sein, sondern auch Löslichkeits-eigenschaften könnten dabei eine Rolle spielen. Wie gut sich nun die einzelnen Basen gelöst haben, kann nur aufgrund der Beobachtung der Reaktionen schwer festgestellt werden. Zum einen wurden die Ansätze mit sehr geringen Mengen durchgeführt und zum anderen waren auch die Volumina an eingesetzter Base unterschiedlich. Dadurch war es schwer, einen direkten Vergleich zu ziehen. Weiters könnten unbekannte Nebenprodukte durch die zuvor genannten Eigenschaften und Koordinationseffekte entstehen. Natrium wäre das am stärksten koordinierende unter den verwendeten Kationen, danach käme Kalium. Diese Theorie würde auch gut mit der entstandenen Menge an Nebenprodukt korrelieren. Die starke Koordination des Natriums wäre auch eine mögliche Erklärung für den langsamen Umsatz mit Na_2CO_3 . In allen weiteren Reaktionen wurden die zwei Basen CsF und Cs_2CO_3 benutzt. CsF wurde bei der Kupplung am Iodid und Cs_2CO_3 für die Kupplung am Triflat verwendet.

Unter diesen Bedingungen konnte nun das erste Teraryl ausgehend von einem Baustein, welcher im Zuge dieser Arbeit synthetisiert wurde, hergestellt werden (Abb. 43).

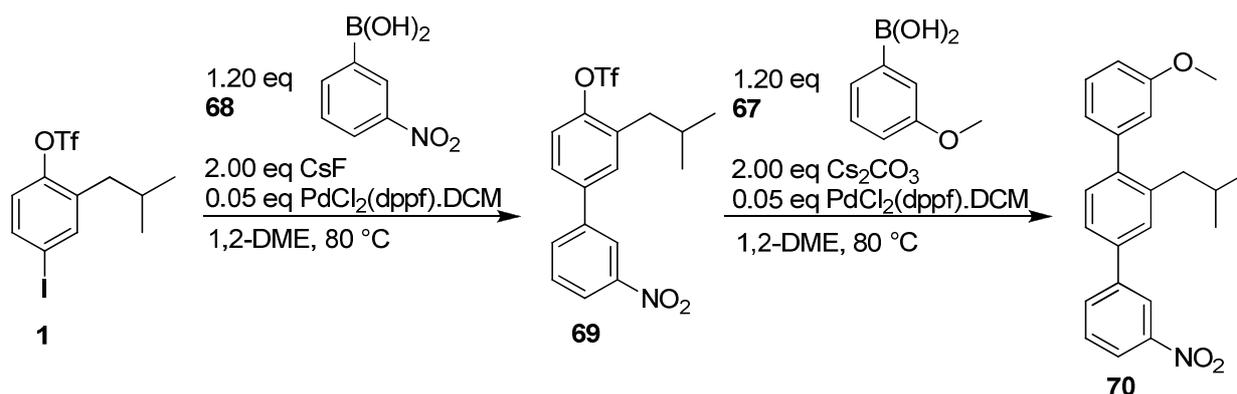


Abb. 43: Schema zur Herstellung des ersten Teraryls **70**

Das erste Kupplungsprodukt **69** wurde dabei isoliert und gereinigt. Erst danach wurde es in der nächsten Reaktion eingesetzt. Später stellte sich heraus, dass dieser Reinigungsschritt nicht zwangsläufig nötig war.

Es konnte gezeigt werden, dass Produkt **70** auch in einer Eintopfreaktion herstellbar ist. Auf diesem Gebiet müssten die Reaktionsbedingungen aber noch weiter optimiert werden, um ein wirklich sauberes Endprodukt **70** zu erhalten. Bei der durchgeführten Reaktion erfolgte der erste Kupplungsschritt bei Raumtemperatur mit CsF als Base. Da bei einem Umsatz von 77 % keine Veränderungen mehr beobachtbar waren, wurden Cs₂CO₃ und 3-Methoxyphenylboronsäure, beides in fester Form, hinzugefügt. Anschließend wurde auf 80 °C erwärmt. Nach 3 d betrug der Umsatz bezogen auf das Triflat-Derivat **69** 95 %. Durch unvollständige Umsetzung sind neben dem gewünschten Produkt **70** 27 % Nebenprodukte entstanden. Die beiden entstandenen Nebenprodukte **71** und **72** sind in der folgenden Grafik dargestellt (Abb. 44).

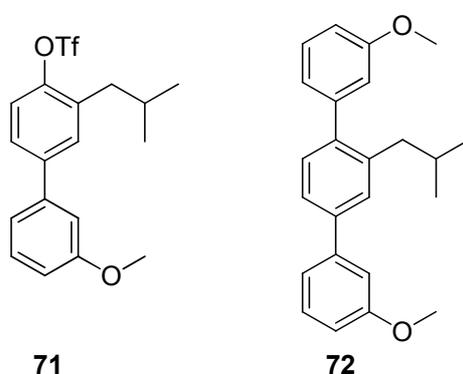


Abb. 44: Beobachtete Nebenprodukte **71** und **72**

Das Problem bei der Eintopfreaktion besteht darin, den ersten Kupplungsschritt zu vollständigem Umsatz zu bringen. Zu beachten ist dabei, dass anstelle der ansonst verwendeten 1.20 eq Boronsäure **68** natürlich nur 1.00 eq verwendet werden dürfen. Sind noch Edukt **1** oder Boronsäure **68** vorhanden, kommt es im zweiten Schritt zu einer großen Zahl unterschiedlicher Produkte.

Die Entstehung dieser Produkte hängt neben der Reaktivität des Iod-Derivats **1** auch von der Reaktivität der Boronsäuren **68** und **66** ab. Ist die im ersten Schritt benutzte Boronsäure **68** die reaktivere, wird diese zuerst reagieren, ist aber die im zweiten Schritt benutzte Boronsäure **66** reaktiver, wird diese zuerst reagieren und die Boronsäure **68** aus Schritt eins bleibt über. In diesem Fall scheint 3-Methoxyphenylboronsäure (**66**) schneller zu reagieren.

Eine andere, beinahe genauso effektive Methode, war, die erste Kupplung abubrechen und direkt das Rohprodukt **69** für die zweite Kupplung zu verwenden. Dabei wurde lediglich der Katalysator durch eine Kieselgelfiltration abgetrennt, um zu verhindern, dass eine Agglomeration zu Pd-Schwarz mit dem neu zugegebenen Katalysator stattfand. Durch diese Agglomeration würde die Aktivität des Katalysators drastisch verringert werden. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das so gewonnene Öl wurde direkt im nächsten Schritt eingesetzt.

Im Zuge der Testversuche mit Modells substrat **65** konnte zusätzlich festgestellt werden, dass elektronenreiche Boronsäuren besser reagieren als elektronenarme. Die Kupplung zu einem Biphenyl wurde unter exakt denselben Bedingungen, nur mit zwei unterschiedlichen Boronsäuren, durchgeführt. Als elektronenreiches Substrat wurde 3-Methoxyphenylboronsäure (**68**), als elektronenarmes 3-Nitrophenylboronsäure (**66**) gewählt (Abb. 45).

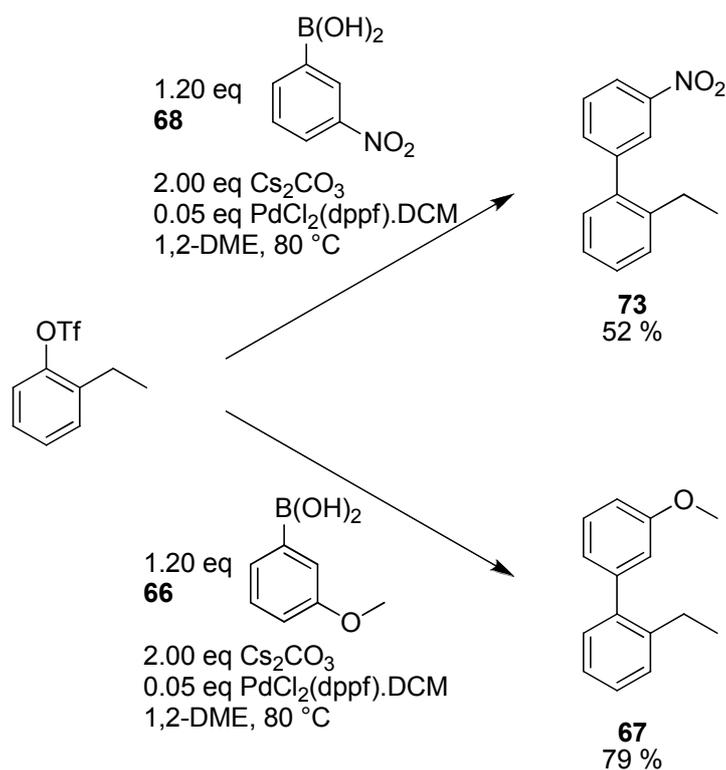


Abb. 45: SUZUKI-Kupplung elektronenarmer (**68**) und elektronenreicher (**66**) Boronsäuren

In der folgenden Tabelle sind die erhaltenen Ergebnisse der durchgeführten Umsatzkontrollen zusammengefasst (Tab. 6).

Tab. 6: Vergleich von elektronenarmer und elektromemreicher Boronsäure; Reaktionsbedingungen: 50.0 mg (197 μmol , 1.0 eq) 2-Ethylphenyl trifluormethansulfonat (**65**), 1.20 eq Phenylboronsäure (**68** oder **66**), 128 mg (393 μmol , 2.0 eq) Cs_2CO_3 , 8.03 mg (9.83 μmol , 0.05 eq) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$, 2.0 mL 1,2-DME, 80 °C

Eintrag	Zeit	Umsatz	
1	1.5 h	18 %	> 99 %
2	5 h	35 %	> 99 %
3	20 h	71 %	-
4	96 h	91 %	-

Die beobachteten Ergebnisse legen nahe, dass zumindest bei der Verwendung von elektronenarmen Boronsäuren die Transmetallierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt war. Anders verhielt es sich bei elektronenreichen Boronsäuren. Bei diesen Derivaten war die Transmetallierung vergleichsweise schnell. Aus diesem Grund kann keine genaue Aussage bezüglich des geschwindigkeitsbestimmenden Schritts getroffen werden. Einerseits kann es sich dabei ebenfalls um die Transmetallierung handeln, andererseits kann es aber auch eine andere Stufe des Katalyse-Zyklus sein. Welcher Schritt auch geschwindigkeitsbestimmend ist, er ist in jedem Fall schneller, als der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei elektronenarmen Boronsäuren.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer modularen Synthese zur Herstellung von Terarylen als α -Helix-Peptidmimetika. Ein zentraler Baustein **J**, wird über die in ihrer Reaktivität differenzierten Abgangsgruppen X und Y, mit den Arylboronsäuren **I** und **K** zu Terarylen verknüpft (Abb. 46).

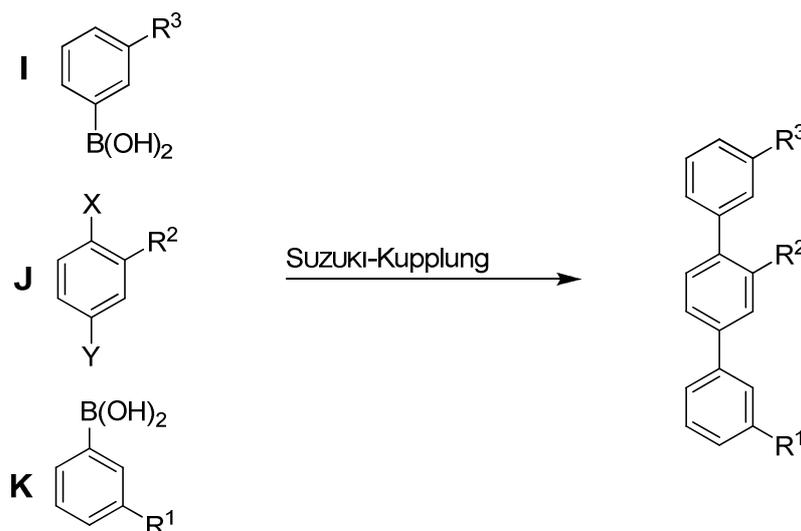


Abb. 46: Syntheschema zur modularen Synthese von Terarylen

Es wurden zwei unterschiedliche Ansätze für die Synthese von Baustein **J** verfolgt. Bei beiden Routen war es letztendlich möglich, die angestrebten Zielprodukt **1** und **2** darzustellen (Abb. 47).

Um zu den gewünschten Zielprodukten **1** und **2** zu gelangen, waren bei Route 1 5 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 26 % und bei Route 2 7 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 2 % nötig. Im Zuge dieser Arbeit wurde die für den Moment als vielversprechender angesehen Route 1 ausgewählt und weiterverfolgt. Die angeführten Ergebnisse beziehen sich nur auf den exemplarischen Rest Isobutyl, mit welchem beide Synthesen durchgeführt wurden. Werden andere Reste benötigt, könnte sich durchaus auch Route 2 als die Attraktivere herausstellen. Im Allgemeinen konnte gezeigt werden, dass beide Routen durchführbar sind. Welche zur Anwendung kommt, hängt in erster Linie von den einzuführenden Resten ab.

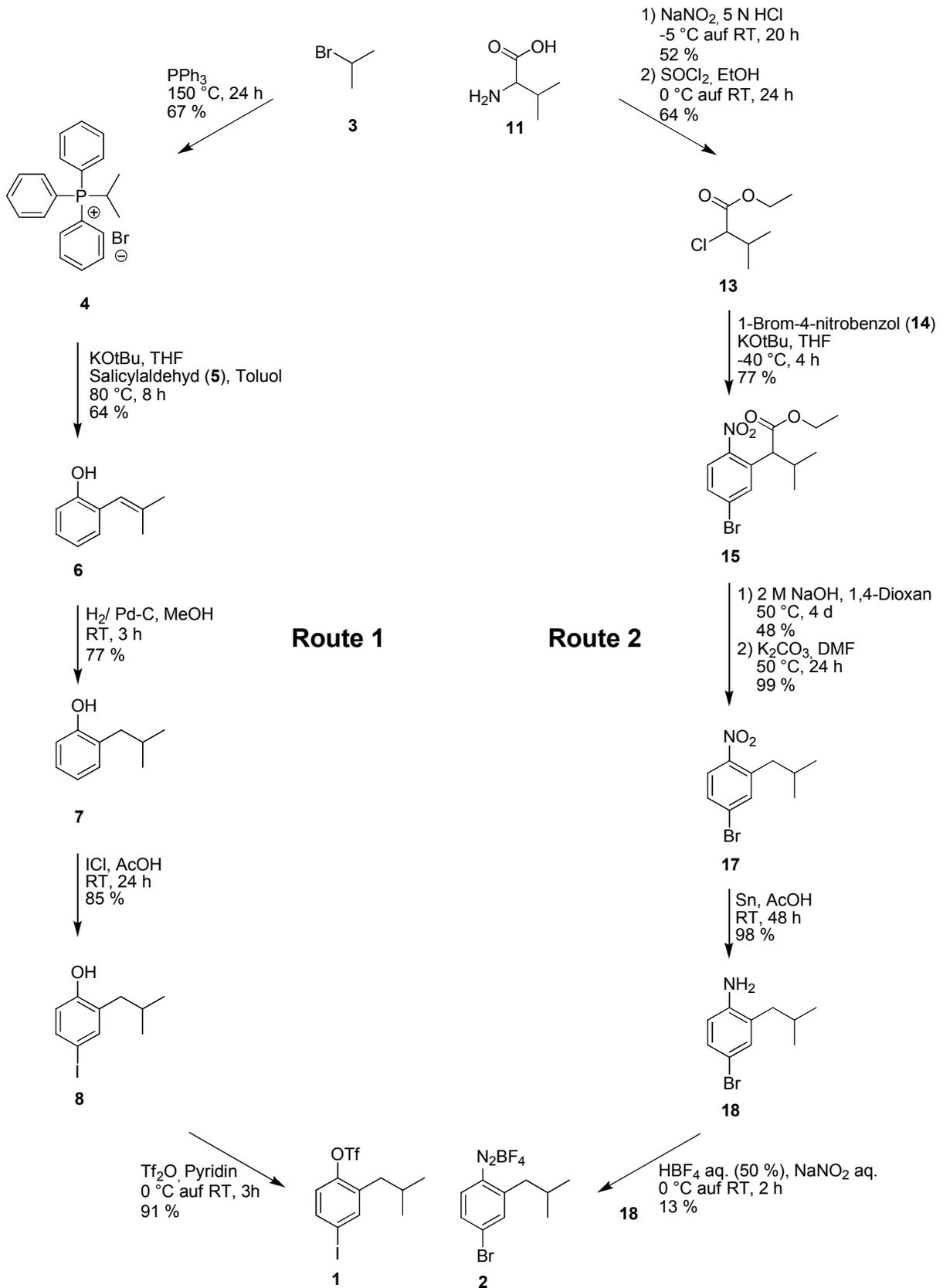


Abb. 47: Endprodukte 1 und 2 aus Route 1 und Route 2

Es war möglich, neben dem schon zuvor beschriebenen Leucin-Analogon **1**, auch alle anderen Aminosäure-Analoga mit aliphatischen Seitenketten (Verbindungen **22**, **25** und **28**) darzustellen. Zusätzlich war die Synthese des Phenylalanin-Analogons **31** und des Serin-Analogons **39** möglich. Alle hergestellten Analoga sowie deren Gesamtausbeute durch die Synthese nach Route 1 sind nachstehend abgebildet (Abb. 48).

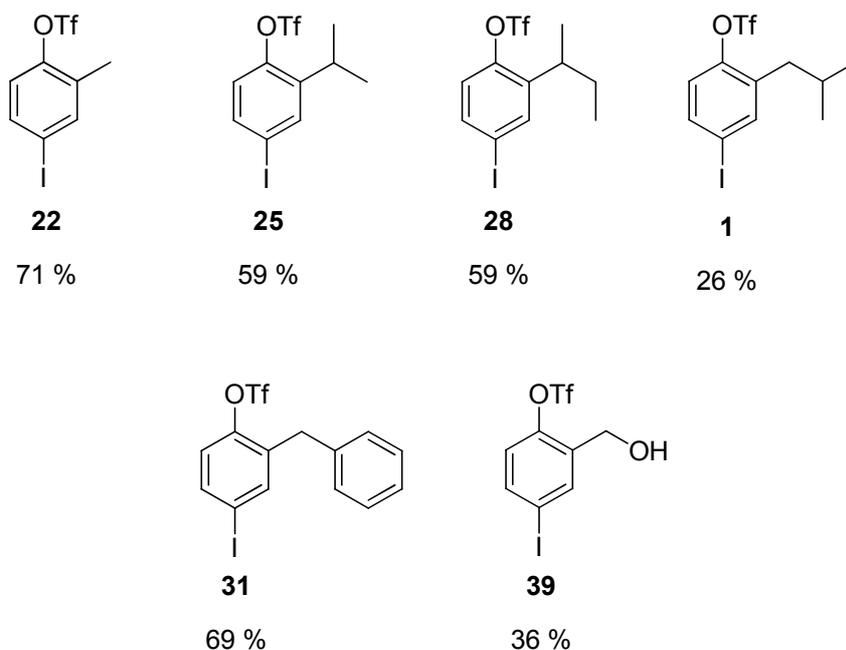


Abb. 48: Alanin- **22**, Valin- **25**, Isoleucin- **28**, Leucin- **1**, Phenylalanin- **31** und Serin-Analoga **39**

Auch die Darstellung der Analoga zu Asparagin/Aspartat **48**, **49** und Glutamin/Glutamat **63**, **64** wurde versucht. Es bedurfte einer Reihe von Versuchen, bis letztendlich eine vielversprechende Strategie entwickelt werden konnte. Durch die Verwendung eines Cyanides, welches formal als maskierte, funktionelle Gruppe dient, sollten die Bausteine **48**, **49**, **63** und **64** dargestellt werden können. Im letzten Schritt sollte die Öffnung zu den eigentlichen funktionellen Gruppen erfolgen. Die entstandenen Zwischenprodukte sind nachstehend abgebildet (Abb. 49).

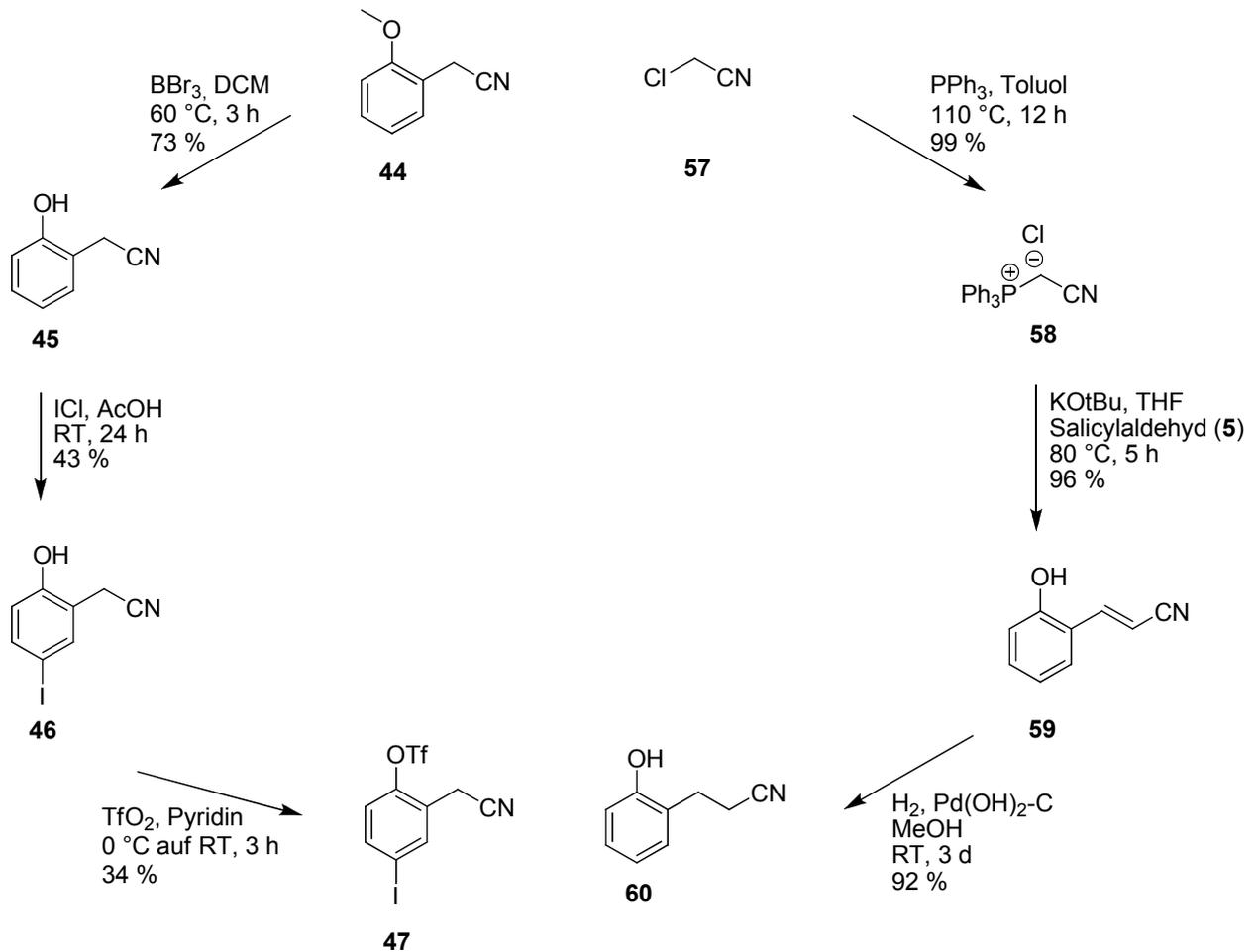


Abb. 49: Zwischenstufen aus den Synthesen zu Asparagin/Aspartat- **48**, **49** und Glutamin/Glutamat-Analoga **63**, **64**

Um zu den Asparagin- **48** und Aspartat-Analoga **49** zu kommen, bedarf es einer weiteren Stufe. Dabei sollte das Cyanid einerseits in das Amid **48** und andererseits in die Carbonsäure **49** überführt werden. Um die Glutamin- **63** und Glutamat-Analoga **64** herstellen zu können, müssen weitere 3 Stufen investiert werden. Diese beinhalten eine Iodierung in *para*-Position, die Einführung der Triflat-Gruppe und die abschließende Überführung des Cyanids in die benötigten funktionellen Gruppen.

Anschließend wurde die Eignung des Syntheseelements **J** in der SUZUKI-Kupplung überprüft. Um die Kupplung am Triflat durchführen zu können, mussten die Bedingungen optimiert werden. Dazu wurde ein Basen-Screening durchgeführt, wobei Cs_2CO_3 als beste Base identifiziert werden konnte. Mit diesen optimierten Bedingungen war es möglich Teraryl **70** darzustellen (Abb. 49).

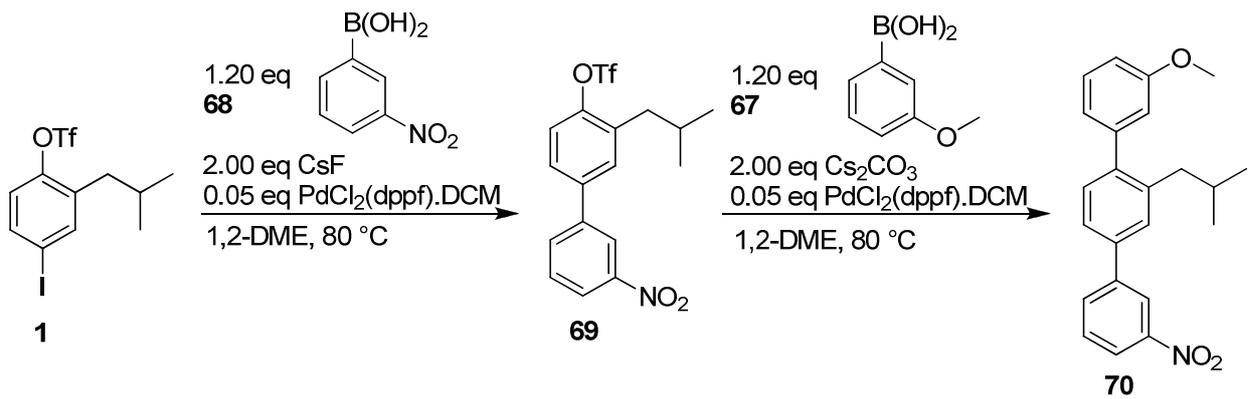


Abb. 50: SUZUKI-Kupplung zur Darstellung von Teraryl 70

Zunächst wurde Verbindung **69** isoliert und gereinigt. Erst danach wurde die zweite SUZUKI-Kupplung durchgeführt. In weiteren Experimenten konnte gezeigt werden, dass auch eine Kieselgelfiltration zur Entfernung des Katalysators ausreichend war. Die Darstellung des Teraryls **70** war ebenfalls in einer Eintopfreaktion möglich. Die erste Kupplung wurde dabei bei Raumtemperatur durchgeführt. Als der Umsatz bei 93 % war und keine Veränderung mehr eintrat, wurden erneut Boronsäure **67** und Cs₂CO₃ hinzugefügt. Die Synthese war prinzipiell auf diesem Weg möglich, aber Produkt **70** konnte im Falle der Eintopfreaktion nicht rein isoliert werden. Durch die Investition von Optimierungsarbeiten könnte auch mittels Eintopfreaktion sauberes Produkt **70** erhalten werden.

6. Ausblick

Aufgrund der vielen positiven Anwendungsbeispiele hat sich die Herstellung von Protein-Mimetika als vielversprechendes Forschungsgebiet etabliert. Das große Potential kleiner Moleküle, welche imstande sind, Protein-Protein-Interaktionen zu beeinflussen, trägt auch zu dem andauernden Interesse an diesen Verbindungen bei.

Durch die vorgeschlagene modulare Synthese für Baustein **J** war es möglich, einige Aminosäure-Analoga zu synthetisieren. Alle aliphatischen Aminosäurereste konnten durch entsprechende Derivate (Verbindungen **1**, **22**, **25** und **28**) abgedeckt werden. Dennoch ist das weit weniger als die Hälfte der natürlich vorkommenden Aminosäuren. Da auch andere Seitenketten als aliphatische in der Wechselwirkung zwischen Proteinen eine große Rolle spielen, muss getestet werden, in wie weit die entwickelte Route auf kompliziertere und reaktivere Reste anwendbar ist. Der erste Schritt wurde in dieser Arbeit schon getan, indem gezeigt wurde, dass auch die Herstellung des Phenylalanin-Analogons **31** und des Serin-Analogon **39** möglich ist. Im Gegensatz dazu traten bei der Herstellung der Asparagin/Aspartat- **48**, **49** und Glutamin/Glutamat-Analoga **63**, **64** Probleme auf. Es war bis jetzt noch nicht möglich, die gewünschten Endprodukte sauber darzustellen. Da diese Aminosäuren sehr häufig vorkommen, wäre es jedoch wünschenswert, auch diese Bausteine herstellen zu können. Ein weiteres interessantes Ziel wäre natürlich auch die Herstellung aller anderen Analoga der natürlichen Aminosäuren.

Neben der Synthese der Bausteine spielt die Kupplung zu den letztendlich biologisch aktiven, terarylischen α -Helix-Mimetika eine wichtige Rolle. Da diese Verbindungen als Medikamente Anwendung finden sollen, muss eine größtmögliche Reinheit der entstandenen Produkte gewährleistet werden können. Aus diesem Grund muss der Optimierung der SUZUKI-Kupplung, durch welche die einzelnen Bausteine verbunden werden sollen, große Bedeutung beigemessen werden. Sinnvoll wäre es, wenn auch hier allgemein anwendbare Bedingungen entwickelt werden könnten, die möglichst kosten- aber auch zeitsparend sind. Um alle diese wichtigen Kriterien zu erfüllen, wird noch ein großes Maß an Arbeit investiert werden müssen.

Des Weiteren sollte auch keinesfalls Route 2 außer Acht gelassen werden. Diese schien zwar für das gewählte Modells substrat **2** die aufwendigere der beiden Routen zu sein. Doch das muss nicht zwangsläufig auf alle anderen Reste zutreffen. Betrachtet man die Schwierigkeiten, die bei Route 1 bei der Synthese von Aminosäuren-Analoga mit funktionellen Gruppen in der Seitenkette aufgetreten sind, so gewinnt Route 2 an Attraktivität. Denn durch die VNS sollte das Einführen sämtlicher Reste möglich sein.

Wäre es möglich, alle natürlichen Aminosäuren durch einfach verbindbare Analoga darzustellen, könnte man durch eine SUZUKI-Kupplung viele verschiedene Wirkstoffmoleküle herstellen. Denn für unterschiedliche Krankheiten sind auch unterschiedliche Proteine und deren Wechselwirkungen verantwortlich. Das bedeutet, dass auch unterschiedliche Reste benötigt werden, um spezielle α -Helices zu imitieren und so spezifische Wechselwirkungen zu unterbinden. Könnten nun alle 20 natürlichen Aminosäuren als Baustein **I** (= **K**) und **J** dargestellt werden, wäre es möglich, aus 40 Verbindungen 8000 unterschiedliche Teraryle auf einfachem Weg zu synthetisieren.

7. Experimenteller Teil

7.1. Allgemeines

Alle verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen Acros Organics, Alfa Aesar, Fluka und Sigma Aldrich bezogen. Ausgenommen davon ist das Phosphoniumsalz **51**. Diese Verbindung wurde von Martin Peters dargestellt.

Die meisten Feststoffe wurden direkt, ohne weitere Vorbehandlung verwendet, es sei denn, es wurde explizit eine besondere Vorgehensweise beschrieben. Alle eingesetzten Lösungsmittel waren absolut trocken und wurden durch nachstehende Vorschriften gewonnen. Ausnahmen wurden explizit angeführt. Bestand die Notwendigkeit, Reaktionen wasserfrei durchzuführen, wurden die verwendeten Schlenkkolben evakuiert und mit einer Heizpistole ausgeheizt. Nachdem sie abgekühlt waren, wurden sie mit Argon geflutet, um die Reaktionen wasser- und sauerstofffrei durchführen zu können. Benötigte Reagenzien wurden stets im Argongegenstrom zugegeben, damit auch hier ein Ausschluss von Wasser und Luft gewährleistet werden konnte. Bei sämtlichen Reaktionen, welche Palladium-katalysiert ablaufen, bei einigen Iodierungs-Reaktionen und auch bei der VNS-Reaktion, wurden alle flüssigen Reagenzien, teils durch Einfrieren in flüssigen Stickstoff (Vac/Pump) und teils durch Ultraschall, entgast.

Für das Entgasen im Ultraschallbad wurden die verwendeten Schlenkkolben mit einem Septum verschlossen. Durch dieses wurde eine lange Kanüle gestoßen, welche mit einem mit Argon gefüllten Ballon versehen wurde. Diese musste in die zu entgasende Lösung eintauchen, um durch das Durchblasen von Argon eventuell gelösten Sauerstoff auszutreiben. Eine kleine Kanüle im Septum sorgte für den notwendigen Druckausgleich. Die so präparierten Schlenkkolben wurden für 30 min ins Ultraschallbad gegeben, um durch die Vibrationen noch in der Flüssigkeit verbliebene Gase auszutreiben.

Die zweite Methode, die verwendet wurde, um Gase aus den flüssigen Substanzen zu entfernen, erfolgte durch Einfrieren in flüssigen Stickstoff. Dazu wurde der Schlenkkolben mit der Flüssigkeit im gefrorenen Zustand evakuiert und bei entsprechend kleinem Druck aus dem flüssigen Stickstoff genommen. Das Vakuum wurde solange angelegt, bis der Druck wieder zu steigen begann. Anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Dieser Vorgang wurde für jede Substanz zwei weitere Male wiederholt.

7.2. Lösungsmittel

THF: Gekauftes THF wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert, um so den enthaltenen Stabilisator zu entfernen. Zur Bindung der entstehenden Peroxide wurde THF über KOH-Plätzchen in einer braunen Glasflasche gelagert.

Trockenes THF wurde wasserfrei von Sigma-Aldrich gekauft und in einer braunen Steilbrustflasche über 4 Å Molekularsieb unter Argon gelagert.

Toluol: Toluol wurde durch eine Alox-Säule (Pure Solv von Inovative Technology) filtriert. Gelagert wurde das trockene Toluol in einer braunen Steilbrustflasche über 4 Å Molekularsieb und unter Argon.

Methanol: Methanol wurde durch Erhitzen auf Rückfluss über Mg-Späne getrocknet. Anschließend wurde das trockene Methanol destilliert und in einer braunen Steilbrustflasche über 3 Å Molekularsieb unter Argon gelagert.

Ethanol: Ethanol wurde von Merck in 1 L Plastikflaschen bezogen.

Essigsäure: Essigsäure wurde mit einem Gehalt von 96 % von Acros Orgnics bezogen. Gelagert wurde sie in einer braunen Glasflasche.

Pyridin: Pyridin wurde von Merck-Schuchardt bezogen und in einer braunen Glasflasche gelagert.

1,4-Dioxan: Gekauftes 1,4-Dioxan wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert, um so den enthaltenen Stabilisator zu entfernen. Zur Bindung der entstehenden Peroxide wurde das 1,4-Dioxan über KOH-Plätzchen in einer braunen Glasflasche gelagert.

1,2-DME: 1,2-DME wurde über metallischem Natrium refluxiert. Als Indikator diente Benzophenon, welcher durch Blaufärbung Trockenheit anzeigte. Das trockene 1,2-DME wurde abdestilliert und in einer braunen Steilbrustflasche über 4 Å Molekularsieb unter Argon gelagert.

DMF: DMF wurde von Sigma-Aldrich mit einem Wassergehalt <0,005 % bezogen. Gelagert wurde es in einer braunen Steilbrustflasche über 3 Å Molekularsieb und unter Argon.

DCM: Bereits über Phosphorpentoxid vorgetrocknetes DCM wurde über CaH₂ refluxiert und in eine braune Steilbrustflaschen abdestilliert. Gelagert wurde es in einer braunen Steilbrustflasche über 4 Å Molekularsieb und unter Argon.

Diethylether: Gekaufter Diethylether wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert, um so den enthaltenen Stabilisator zu entfernen. Zur Bindung der entstehenden Peroxide wurde der Diethylether über KOH-Plätzchen in einer braunen Glasflasche gelagert.

Cyclohexan: Cyclohexan wurde direkt von Fisher Chemicals bezogen und in einem 5 L Metallkanister aufbewahrt.

Ethylacetat: Ethylacetat wurde genauso von Fisher Chemicals bezogen und ebenfalls in einem 5 L Metallkanister gelagert.

7.3. Chromatographische Trennmethoden

7.3.1. Dünnschichtchromatographie

Zur Umsatzkontrolle wurde häufig die Methode der Dünnschichtchromatographie (DC) angewandt, wobei DC-Platten der Firma Merck (DC-Alufolien, Kieselgel 60 F₂₅₄, 20x20 cm) verwendet wurden. Die Detektion der Signale erfolgte mittels UV-Licht mit einer Wellenlänge von $\lambda = 254$ nm oder 366 nm bzw. durch Anfärben mit CAM und anschließendem Erwärmen. Die R_F-Werte und die verwendeten Laufmittel sind jeweils angegeben.

CAM: 5.0 g Molybdätophosphorsäure und 16 mL konzentrierte Schwefelsäure wurden in 200 mL destilliertem Wasser gelöst und anschließend unter Rühren 2.0 g festes Ce(SO₄)₂ hinzugefügt.

7.3.2. Flash Chromatographie

Für die Reinigung durch Flash-Chromatographie wurde Kieselgel 60 von Acros Organics benutzt. Die Korngrößenverteilung lag zwischen 35 μ m und 70 μ m. Je nach Trennproblem wurde die fünfzigfache bis hundertfache Menge an Kieselgel verwendet. Die Trennung wurde stets unter Druck durchgeführt. Bei der Auswahl der verschiedenen Säulen wurde besonders darauf geachtet, dass die Trennstrecke je nach Säulendurchmesser zwischen 15 cm und 30 cm liegt, um eine optimale Trennleistung zu erzielen.

7.3.3. Gaschromatographie

Die analytische Gaschromatographie wurde auf einem „Agilent Technologies 7890A GC-System“ mit einer polaren HP-5MS Kapillarsäure (Länge: 30 m, Durchmesser: 0.25 mm, Schichtdicke: 0.25 μm) durchgeführt. Dabei wurden die zu vermessenden Proben nach Polarität und Siedepunkt getrennt. Das Einbringen der Proben erfolgte im Split-Modus durch einen „Agilent Technologies 7683 Series Autosampler“, und als Injektor wurde eine „Agilent Technologies 7683B Series Injector“ verwendet. Helium 5.0 kam als Trägergas zum Einsatz. Nach Ionisation durch eine EI-Ionisationsquelle mit einem Potential von $E = 70 \text{ eV}$ erfolgte die Registrierung mit Hilfe des massenselektiven Detektors „Agilent Technologies 5975C inert MSD with Triple-Axis Detector“. Als Temperaturprogramm wurden MT_50_S und MP_100_L benutzt.

MT_50_S: 50 $^{\circ}\text{C}$ 1 min, Rampe 40 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ linear bis 300 $^{\circ}\text{C}$, 300 $^{\circ}\text{C}$ 5 min

MP_100_L: 100 $^{\circ}\text{C}$ 1 min, Rampe 50 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ linear bis 300 $^{\circ}\text{C}$, 300 $^{\circ}\text{C}$ 10 min

Um den prozentualen Umsatz bestimmen zu können, wurden die einzelnen Flächenintegrale der entsprechenden Signale herangezogen. Alle Flächenintegrale sind nur Relativwerte, da bei keiner Vermessung ein interner Standard zugegeben wurde.

7.4. High Resolution Mass Spectrometry

Die Messung der HRMS-Spektren erfolgte auf einem „Waters GCT Premier“-System, nach Ionisation durch eine EI-Ionisationsquelle mit einem Potential von $E = 70 \text{ eV}$. Die zu vermessenden Substanzen wurden dabei als Lösung entweder direkt initiiert oder gaschromatographisch über ein „Hewlett Packard GC 7890A“-System aufgetrennt. Sämtliche Messungen wurden am ICTM von Prof. Dr. Robert Saf und seiner Arbeitsgruppe durchgeführt. Angeführt sind die entsprechenden Summenformeln, sowie die berechneten und die gemessenen Massen der jeweiligen Molekülpeaks. Angegeben sind jeweils die m/z -Verhältnisse.

7.5. Kernresonanzspektrometrie

Sämtliche beiliegende Kernresonanzspektren wurden an einem Bruker AVANCE III mit Autosampler (300.36 MHz- ^1H -NMR, 75.53 MHz- ^{13}C -NMR) aufgenommen. Bei allen ^1H -, ^{13}C - und APT-NMR-Spektren wurde das Restsignal des deuterierten Lösungsmittels als interner Standard verwendet. Zusätzlich wurden alle ^{13}C -NMR- und APT-Spektren ^1H -

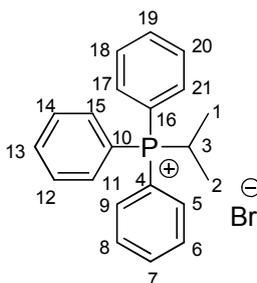
breitbandenkoppelt, um die große Anzahl der auftretenden Signale zu verringern und so ein aussagekräftiges, klares Spektrum zu erhalten. Damit gewisse hergestellte Verbindungen eindeutig identifiziert werden konnten, war es teilweise nötig, zusätzlich HH-COSY- und HSQC-Spektren aufzunehmen. Für die Signalmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), hex (Hexett), h (Heptett), o (Oktett), n (Nonett), m (Multiplett), bd (breites Dublett), dd (Dublett von Dublett) ddd (Dublett von Dublett von Dublett), dt (Dublett von Triplet), dq (Dublett von Quartett), dp (Dublett von Pentett) und md (Multiplett von Dublett). Die chemischen Verschiebungen δ wurden in ppm (parts per million) und die Kopplungskonstanten J in Hz (Hertz) angegeben.

7.6. Schmelzpunktbestimmung

Alle angegebenen Schmelzpunkte wurden mit Hilfe der Schmelzbank „Mel-Temp[®]“ der Firma Electrothermal bestimmt. Zur besseren optischen Beurteilung war in die Schmelzbank zusätzlich ein Mikroskopaufsatz integriert. Die gemessenen Werte wurden nicht über einen Standard korrigiert, sondern gleich übernommen.

7.7. Synthesevorschriften und Charakterisierungen

7.7.1. Isopropyltriphenylphosphonium bromid (4)



Die Reaktion wurde in einem Autoklaven durchgeführt. Dazu wurden 16.0 g (61.0 mmol, 1.00 eq) Triphenylphosphan und 20.0 mL (2.14 mol, 3.50 eq) 2-Bromopropan (**3**) in ein Teflongefäß eingewogen. Das farblose Reaktionsgemisch wurde im Autoklaven unter Rühren auf 150 °C für 24 h erhitzt. Danach ließ man den Autoklaven auf Raumtemperatur abkühlen und belüftete vorsichtig. Nach dem Öffnen wurde der hellorange Feststoff in 200 mL DCM gelöst und die nun orange Lösung in einen 500 mL Rundkolben überführt. Das DCM wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das hellorange, pulverige Rohprodukt an der Vakuum-Schlenklinie getrocknet. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt in 250 mL THF

suspendiert und 30 min digeriert. Die orange Suspension wurde abgenutscht und das hellgelbe Produkt auf einer G4 Glasfritte gesammelt. Es wurde mit THF (3 x 100 mL) und Diethylether (2 x 50 mL) nachgewaschen. Anschließend wurde das hellgelbe Pulver im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 16.4 g (42.6 mmol, 67 % d. Th.); hellgelbes Pulver

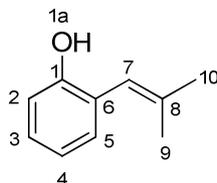
$C_{21}H_{22}BrP$ [384.06 g.mol⁻¹]

$m_p = 241 - 245$ °C

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.28$ (dd, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ³J_{HP} = 18.9 Hz, 6H, H-1, H-2), 5.42 (dq, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ²J_{HP} = 19.1 Hz, 1H, H-3), 7.61 – 7.71 (m, 9H, H-5, H-7, H-9, H-11, H-13, H-15, H-17, H-19, H-21), 7.89 – 7.95 (m, 6H, H-6, H-8, H-12, H-14, H-18, H-20).

¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.4$ (d, ²J_{CP} = 2.0 Hz, C-1, C-2), 21.5 (d, ¹J_{CP} = 46.5 Hz, C-3), 117.8 (d, ¹J_{CP} = 83.1 Hz, C-4, C-10, C-16), 130.6 (d, ²J_{CP} = 12.1 Hz, C-5, C-9, C-11, C-15, C-17, C-21), 134.0 (d, ³J_{CP} = 9.2 Hz, C-6, C-8, C-12, C-14, C-18, C-20), 134.8 (d, ⁴J_{CP} = 2.9 Hz, C-7, C-13, C-19).

7.7.2. 2-(2-Methylprop-1-enyl)phenol (**6**)



In einen ausgeheizten und inertisierten 500 mL Dreihalskolben mit Magnetrührstäbchen, Rückflusskühler, Argon-Einlass und Argon-Vorbeileiter wurden im Argongegenstrom 23.3 g (60.3 mmol, 2.30 eq) Isopropyltriphenylphosphonium bromid (**4**) eingewogen. Anschließend wurden 175 mL trockenes Toluol hinzugefügt und die gelbe Suspension wurde durch drei Vac/Pump-Zyklen entgast. In einem ausgeheizten und inertisierten 250 mL Schlenkkolben wurden 6.88 g (61.1 mmol, 2.33 eq) KOtBu in 44 mL trockenem THF gelöst und ebenfalls durch drei Vac/Pump-Zyklen entgast. Über eine Transferkanüle wurde die leicht trübe Lösung langsam zu der zuvor bereiteten gelben Suspension getropft. Der Niederschlag löste sich langsam auf und es entstand eine dunkelrote Lösung. Diese wurde eine Stunde bei 50 °C gerührt, um das entsprechende Ylen zu generieren. Währenddessen wurden 2.80 mL (26.2 mmol, 1.00 eq) Salicylaldehyd (**5**) in einem ausgeheizten und inertisierten 250 mL Schlenkkolben vorgelegt und in 35 mL trockenem Toluol gelöst. Die hellgelbe Lösung wurde

dreimal durch Vac/Pump-Zyklen entgast. Nach einer Stunde wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur und danach auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Hilfe eines Aceton/Trockeneisbades gekühlt. Die Aldehydlösung wurde langsam überkanuliert. Die dunkelrote Lösung wurde nach einiger Zeit immer heller, bis sie schließlich orange und zuletzt hellgelb wurde. Es bildete sich wenig gelber Niederschlag. Die Suspension wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am nächsten Tag wurde noch für 8 h auf $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Die Suspension färbte sich braun. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit 60 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung hydrolysiert. Die beiden gelben Phasen wurden in einem Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wurde mit 120 mL Wasser verdünnt und mit Diethylether (3 x 120 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung (1 x 300 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Anschließend wurde durch eine G4 Glasfritte filtriert. Zuletzt wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das hellbraune Öl zur Reinigung destilliert.

Die Destillation erfolgte bei 0.15 mbar über eine Destillationsbrücke mit Vigreuxkolonne und Spinne in drei Rundkolben. Das Produkt, eine klare, gelbe Flüssigkeit, ging bei einer Kopf-Temperatur von $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter den beschriebenen Bedingungen über.

Ausbeute: 2.47 g (16.7 mmol, 64 % d. Th.); klares, gelbes Öl

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$ [148.09 g.mol⁻¹]

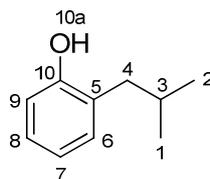
$b_p = 45\text{ }^{\circ}\text{C} / 0.15\text{ mbar}$

GC-MS (MT_50_S): $t_R = 4.79\text{ min}$; $m/z = 148$ (92%, MP), 133 (100 %, BP), 115 (14 %), 105 (63 %), 91 (27 %), 77 (21 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300.36 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.68$ (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.2\text{ Hz}$, 3H, H-9), 1.94 (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.2\text{ Hz}$, 3H, H-10), 5.07 (s, 1H, H-1a), 6.12 (s, 1H, H-7), 6.85 – 6.90 (m, 2H, H-4, H-5), 7.04 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.2\text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 0.8\text{ Hz}$, H-2), 7.14 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.7\text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.1\text{ Hz}$, 1H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.53 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.6$ (C-9), 26.0 (C-10), 115.0 (C-5), 118.9 (C-9), 120.3 (C-7), 124.9 (C-6), 128.4 (C-8), 130.1 (C-4), 140.8 (C-3), 153.0 (C-10).

7.7.3. 2-Isobutylphenol (7)



In einen evakuierten und mit Argon gespülten 250 mL Dreihalskolben mit Magnetrührstäbchen und Argon-Einlass wurden 2.40 g (16.2 mmol, 1.00 eq) 2-(2-Methylprop-1-enyl)phenol (**6**) eingewogen und in 120 mL Methanol gelöst. Zu dieser gelben Lösung wurden 240 mg (10 % (w/w)) Pd-C (5 % Pd) hinzugefügt. H₂ wurde über eine Orsablase und einen Hahn in den Kolben geleitet, in dem sich die nun schwarze Suspension befand. Um restliches Argon zu entfernen, wurde sechsmal evakuiert bis das Methanol zu sieden begann und anschließend jeweils mit H₂ belüftet. Nach 3 h wurde der Ansatz aufgearbeitet. Dazu wurde der Katalysator über eine Kieselgelfiltration (50.0 g SiO₂, 4.0 x 6.0 cm) abgetrennt. Dabei wurde eine Inertfritte mit Argon als Schutzgas verwendet um das spontane Entzünden der reaktiven Pd-Spezies zu vermeiden. Das Produkt wurde mit 200 mL Ethylacetat eluiert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt destilliert.

Die Destillation erfolgte bei 0.24 mbar über eine Destillationsbrücke mit Vigreuxkolonne und Spinne in drei Rundkolben. Das Produkt, ein farbloses Öl, ging bei einer Kopf-Temperatur von 45 °C unter den beschriebenen Bedingungen über.

Ausbeute: 1.85 g (16.7 mmol, 77 % d. Th.); klares, farbloses Öl

C₁₀H₁₂O [150.22 g.mol⁻¹]

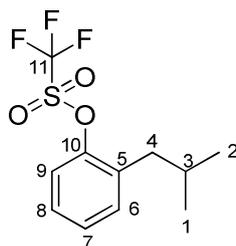
b_p = 45 °C / 0.24 mbar

GC-MS (MT_50_S): t_R = 4.90 min; m/z = 150 (39 %, MP), 107 (100 %, BP), 77 (15 %).

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (d, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 6H, H-1, H-2), 1.93 (n, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 1H, H-3), 2.48 (d, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2H, H-4), 4.65 (s, 1H, H-10a), 6.74 (dd, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-9), 6.86 (dt, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-7), 7.05-7.11 (m, 2H, H-6, H-8).

¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl₃): δ = 22.7 (C-1, C-2), 29.1 (C-3), 39.4 (C-4), 115.5 (C-9), 120.8 (C-7), 127.3 (C-8), 127.7 (C-5), 131.5 (C-6), 153.8 (C-10).

7.7.4. 2-Isobutylphenyl trifluormethansulfonat (10)



In einen evakuierten, ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkkolben wurden 100 mg (666 μmol , 1.00 eq) 2-Isobutylphenol (**7**) im Argon-Gegenstrom eingewogen und in 0.40 mL Pyridin gelöst. Die leicht gelbliche Lösung wurde in einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Mit einer Kolbenhubpipette wurden vorsichtig 177 μL (207 mg, 732 μmol , 1.10 eq) Trifluormethansulfonsäureanhydrid hinzugefügt. Die Lösung färbte sich sofort orange und wurde langsam immer dunkler, bis die Lösung am Ende dunkelrot war. Nachdem 5 min bei 0 °C gerührt worden war, wurde auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Nach 16 h wurde die Reaktionslösung mit 20 mL Diethylether verdünnt und mit destilliertem Wasser (1 x 10 mL), 1 M HCl (2 x 10 mL), destilliertem Wasser (1 x 10 mL) und zuletzt mit gesättigter NaCl-Lösung (1 x 10 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 167 mg (592 μmol , 89 % d. Th.); gelbes Öl

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$ [282.28 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$]

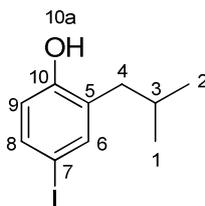
$R_f = 0.70$ (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 (v/v), UV)

GC-MS (MT_50_S): $t_R = 4.87$ min; $m/z = 282$ (32 %, MP), 240 (82 %), 107 (100 %, BP), 78 (21 %), 69 (13 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300.36 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 6H, H-1, H-2), 1.87 (n, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 1H, H-3), 2.51 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 2H, H-4), 7.18-7.22 (m, 4H, H-6, H-7, H-8, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.53 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.5$ (C-1, C-2), 29.4 (C-3), 39.5 (C-4), 118.7 (q, $^1J_{\text{CF}} = 321$ Hz, C-11), 121.4 (C-9), 128.0 (C-7), 128.3 (C-8), 132.3 (C-5), 134.6 (C-6), 148.6 (C-10).

7.7.5. 4-Iod-2-isobutylphenol (8)



In einen 25 mL Rundkolben wurden 1.50 g (10.0 mmol, 1.00 eq) 2-Isobutylphenol (7) eingewogen und in 14 mL konzentrierter Essigsäure (96 %) gelöst. Mit einer Kolbenhubpipette wurden vorsichtig 500 μ L (1.62 g, 10.0 mmol, 1.00 eq) Iodmonochlorid zugegeben. Die zuvor farblose Lösung färbte sich braun-orange. Da nach 24 h kein vollständiger Umsatz erreicht worden war, wurden weitere 200 μ L (648 mg, 3.99 mmol, 0.40 eq) Iodmonochlorid hinzugefügt. Nach 48 h wurde der Ansatz aufgearbeitet. Dazu wurde ein pH-Wert von pH 6-7 mit Hilfe einer 0.5 M NaHCO_3 -Lösung eingestellt. Die braune Lösung wurde anschließend mit 50 mL Dichlormethan verdünnt. Nachdem die Phasen getrennt worden waren, wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 x 50 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen, die eine pinke Färbung angenommen hatten, wurden mit einer 25 % $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (3 x 100 mL) ausgeschüttelt. Die nun leicht gelbliche, organische Phase wurde mit gesättigter NaCl -Lösung (1 x 100 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nachdem das MgSO_4 durch eine G4 Glasfritte abfiltriert worden war, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt, ein brauner Feststoff, wurde durch Flash-Chromatographie (140 g SiO_2 , 28.0 x 4.0 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 12:1 (v/v), $R_f = 0.20$) gereinigt. Das erhaltene hellorange Pulver wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.35 g (8.51 mmol, 85 % d. Th.); helloranges Pulver

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{IO}$ [276.11 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$]

$m_p = 62 - 63$ °C

$R_f = 0.20$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 12:1 (v/v), UV und CAM)

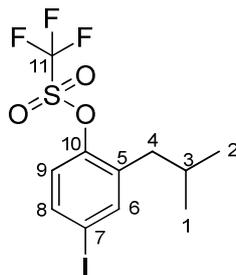
GC-MS (MT_50_S): $t_R = 6.26$ min; $m/z = 276$ (73 %, MP), 233 (100 %, BP), 107 (17 %), 78 (15 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300.36 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.90$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 6H, H-1, H-2), 1.89 (n, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 1H, H-3), 2.39 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 2H, H-4), 4.69 (s, 1H, H-10a), 6.52 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, 1H, H-9), 7.31-7.36 (m, 2H, H-6, H-8).

^{13}C -NMR (75.53 MHz, CDCl_3): δ = 22.7 (C-1, C-2), 29.0 (C-3), 39.1 (C-4), 82.9 (C-7), 117.7 (C-9), 130.7 (C-5), 136.0 (C-8), 139.8 (C-6), 153.8 (C-10).

Synthesevorschrift: J. M. Rodriguez, N. T. Ross, W. P. Katt, D. Dhar, G. Lee, A. D. Hamilton, *ChemMedChem* **2009**, *4*, 649-656.

7.7.6. 4-Iod-2-isobutylphenyl trifluormethansulfonat (1)



In einen evakuierten, ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkcolben wurden 2.20 g (7.97 mmol, 1.00 eq) 4-Iod-2-isobutylphenol (**8**) im Argon-Gegenstrom eingewogen und in 9.00 mL Pyridin gelöst. Die hellgelbe Lösung wurde in einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Über ein Septum wurden mit einer Spritze 2.10 mL (2.47 g, 8.76 mmol, 1.10 eq) Trifluormethansulfonsäureanhydrid vorsichtig hinzugefügt. Die Lösung färbte sich sofort dunkelrot. Nachdem 5 min bei 0 °C gerührt worden war, wurde auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Nach 24 h wurde die Reaktionslösung mit 60 mL Diethylether verdünnt und mit destilliertem Wasser (3 x 30 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Diethylether (2 x 30 mL) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M HCl (2 x 60 mL) und anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung (1 x 60 mL) gewaschen. Danach wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt, ein braunes Öl, wurde durch Flash-Chromatographie (200 g SiO_2 , 34.0 x 4.0 cm, Eluent: Cyclohexan, R_f = 0.50) gereinigt. Das erhaltene leicht gelbliche Öl wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.97 g (7.28 mmol, 91 % d. Th.); hellgelbes Öl

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{IO}_3\text{S}$ [408.18 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$]

MS (TOF MSEI+) für $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{IO}_3\text{S}^+$:	berechnet:	407.9504
	gemessen:	407.9510

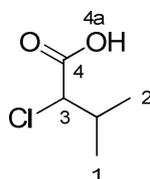
R_f = 0.50 (Cyclohexan, UV)

GC-MS (MT_50_S): $t_R = 5.98$ min; $m/z = 408$ (59 %, MP), 366 (18 %), 233 (100 %, BP), 148 (27 %), 77 (14 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300.36 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.90$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 6H, H-1, H-2), 1.90 (n, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 1H, H-3), 2.50 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 2H, H-4), 6.97 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, 1H, H-9), 7.55-7.61 (m, 2H, H-6, H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.53 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.4$ (C-1, C-2), 29.4 (C-3), 39.2 (C-4), 93.2 (C-7), 116.6 (C-9), 120.8 (C-11), 123.3 (C-5), 137.0 (C-8), 141.0 (C-6), 148.4 (C-10).

7.7.7. 2-Chlor-3-methylbutansäure (12)



In einem evakuierten und mit Argon gespülten 250 mL Dreihalskolben mit Magnetrührstäbchen, Argon-Einlass, Argon-Vorbeileiter, Tropftrichter und Innenthermometer wurden 8.00 g (68.3 mmol, 1.0 eq) L-Valin (11) vorgelegt. Anschließend wurde 5 N HCl zugegeben, bis eine klare, farblose Lösung entstanden war. Dafür wurden 160 mL benötigt. Die entstandene Lösung wurde mit Hilfe eines Methanol/Eisbades auf -5 °C gekühlt. 5.70 g (82.0 mmol, 1.20 eq) NaNO_2 wurden in 30 mL H_2O gelöst und in einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Die leicht trübe Lösung wurde über den Tropftrichter zu der zuvor bereiteten farblosen L-Valin-Lösung getropft. Dabei sollte die Zutropfgeschwindigkeit nicht zu schnell eingestellt werden, sodass die Temperatur nicht anstieg. Nach 30 min war das Zutropfen beendet und die Lösung hatte sich intensiv gelb gefärbt. Es wurde 5 h bei 0 °C und anschließend weitere 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach 20 h wurden vorsichtig 8.00 g Na_2CO_3 zugegeben. Die Zugabe erfolgte portionsweise, um zu starkes Aufschäumen zu vermeiden. Diese wässrige Phase wurde anschließend mit Diethylether (4 x 200 mL) ausgeschüttelt. Die Phasen wurden getrennt und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (1 x 400 mL) gewaschen. Nach der Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, durch eine G4 Fritte filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gelbliche Öl wurde zur Reinigung destilliert.

Die Destillation erfolgte bei 0.08 mbar über eine Destillationsbrücke mit Vigreuxkolonne und Spinne in drei Rundkolben. Das Produkt, ein klares, farbloses Öl, ging bei einer Kopf-Temperatur von 110 °C unter den beschriebenen Bedingungen über.

Ausbeute: 4.83 g (35.4 mmol, 52 % d. Th.); klares, farbloses Öl

$C_5H_9ClO_2$ [136.03 g.mol⁻¹]

$b_p = 110\text{ °C} / 0.08\text{ mbar}$

$R_f = 0.36$ (Cyclohexan/Ethylacetat/Essigsäure = 100:100:1 (v/v/v), UV und CAM)

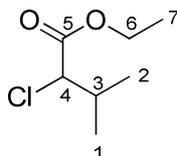
GC-MS (MT_50_S): $t_R = 4.07\text{ min}$; $m/z = 96$ (32 %), 94 (100 %, BP), 76 (10 %), 55 (8 %).

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.05$ (d, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 6H, H-1,2), 1.07 (d, ³J_{HH} = 6.0 Hz, H-1,2) 2.34 (o, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 1H, H-3), 4.17 (d, ³J_{HH} = 6.0 Hz 1H, H-4), 11.2 (s, 1H, H-5a).

¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.0$ (C-1,2), 19.9 (C-1,2), 32.7 (C-3), 64.1 (C-4), 175.6 (C-5).

Synthesevorschrift: B. Koppenhoefer, V. Schurig, *Org. Synth.* **1988**, 66, 151-155.

7.7.8. 2-Chlor-3-methylbutansäure ethylester (13)



In einen evakuierten, ausgeheizten und mit Argon gefluteten 250 mL Zweihalskolben mit Magnetrührstäbchen, Argon-Einlass und Argon-Vorbeileiter wurden im Argongegenstrom 4.60 g (33.9 mmol, 1.00 eq) 2-Chlor-3-methylbutansäure (**12**) eingewogen und in 120 ml Ethanol gelöst. Die klare Lösung wurde in einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Zu dieser gekühlten Lösung wurden über ein Septum 3.00 mL (4.84 g, 40.7 mmol, 1.20 eq) Thionylchlorid langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde über Nacht gerührt. Nach 16 h wurden das Ethanol und überschüssiges Thionylchlorid an der Vakuum-Schlenk-Linie mit doppelter Kühlfalle abgezogen. Der gelbe, ölige Rückstand wurde in 100 mL Ethylacetat aufgenommen und mit 5 % NaHCO₃-Lösung (3 x 50 mL) gewaschen. Nachdem die Phasen getrennt worden waren, wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und durch eine G4 Glasfritte filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und anschließend wurde das Rohprodukt zur Reinigung destilliert.

Die Destillation erfolgte bei 10.3 mbar über eine Destillationsbrücke mit Vigreuxkolonne und Spinne in drei Rundkolben. Das Produkt, eine klares, farbloses Öl, ging bei einer Kopf-Temperatur von 55 °C unter den beschriebenen Bedingungen über.

Ausbeute: 3.60 g (21.9 mmol, 64 % d. Th.); klares, farbloses Öl

$C_7H_{13}ClO_2$ [164.63 g.mol⁻¹]

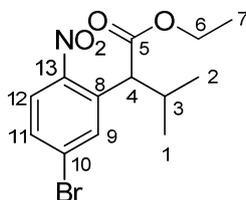
$b_p = 55\text{ °C} / 10.3\text{ mbar}$

GC-MS (MT_50_S): $t_R = 3.85\text{ min}$; $m/z = 165$ (1 %, MP), 122 (100 %, BP), 94 (71 %), 91 (31 %), 55 (58 %).

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.00$ (d, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 3H, H-1,2), 1.01 (d, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 3H, H-1,2), 1.27 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 3H, H-7), 2.27 (o, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 1H, H-4), 4.07 (d, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 1H, H-4), 4.21 (q, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H-6).

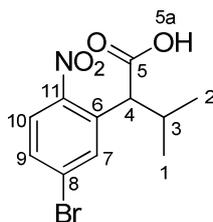
¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.3$ (C-7), 18.3 (C-1,2), 19.8 (C-1,2), 32.9 (C-3), 63.0 (C-6), 64.5 (C-4), 169.6 (C-5).

7.7.9. 2-(5-Brom-2-nitrophenyl)-3-methylbutansäure ethylester (15)



In einen evakuierten, ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkkolben wurden im Argon-Gegenstrom 8.88 g (79.1 mmol, 2.40 eq) KOtBu eingewogen und im Ölpumpenvakuum getrocknet. In einem zweiten, wie zuvor beschrieben, vorbereiteten, Schlenkkolben wurden 6.66 g (33.0 mmol, 1.00 eq) 1-Brom-4-nitrobenzol (**14**) vorgelegt und in 50 mL absolutem THF gelöst. Anschließend wurden zu dieser hellgelben Lösung 6.51 g (39.6 mmol, 1.20 eq) 2-Chlor-3-methylbutansäure ethylester (**13**) hinzugefügt. Danach wurde durch drei Vac/Pump-Zyklen entgast. Das zuvor gut getrocknete KOtBu wurde ebenfalls in 100 mL THF gelöst. Auch die farblose, leicht trübe Lösung wurde entgast und anschließend in einem Aceton/Trockeneisbad auf -40 °C gekühlt. Als diese Temperatur erreicht wurde, wurde über eine Transferkanüle langsam die Lösung der beiden Edukte zur KOtBu-Lösung getropft. Es trat augenblicklich eine tief violette Färbung ein. Der Ansatz wurde 4 h bei -40 °C gerührt. Nachdem sich die Edukte vollständig umgesetzt hatten, wurde der Ansatz mit 100 mL 1 M HCl neutralisiert. Die Lösung färbte sich gelb und nach kurzer Zeit fiel ein gelber

7.7.10. 2-(5-Brom-2-nitrophenyl)-3-methylbutansäure (16)



In einen 100 mL Rundkolben wurden 5.50 g (16.7 mmol, 1.00 eq) 2-(5-Brom-2-nitrophenyl)-3-methylbutansäure ethylester (**15**) eingewogen und in 30.0 mL 1,4-Dioxan gelöst. Anschließend wurden 9.60 mL 2 M NaOH langsam hinzugefügt. Die Lösung wurde trüb und färbte sich dunkelbraun. Nachdem auf 50 °C erwärmt worden war, wurde die Lösung wieder klar. Es wurde 3 d bei dieser Temperatur gerührt. Da bei der Umsatzkontrolle mittels DC noch Edukt vorhanden war, wurden 766 mg (19.2 mmol, 1.15 eq) NaOH in fester Form nachgegeben. Es wurde weitere 4 d bei 50 °C gerührt. Obwohl auch nach 7 d noch Edukt sichtbar war, wurde die Reaktion aufgearbeitet. Dazu wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, sodass ein öliger, brauner Rückstand blieb. Dieser wurde in 200 mL 1 M HCl gelöst. Es entstand eine gelbe Suspension, welche mit Dichlormethan (3 x 200 mL) ausgeschüttelt wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Zuletzt wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt, ein hellbraunes Pulver, wurde durch Flash-Chromatographie (200 g SiO₂, 13.0 x 5.5 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat/Essigsäure = 500:100:1 (v/v/v), R_f = 0.27) gereinigt. Die erhaltenen hellbraunen Kristalle wurden im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.71 g (5.66 mmol, 34 % d. Th.); hellbraune Kristalle

C₁₁H₁₂BrNO₄ [302.12 g.mol⁻¹]

MS (TOF MSEI+) für C₁₁H₁₂BrNO₄⁺: berechnet: 300.9950
 gemessen: 300.9975

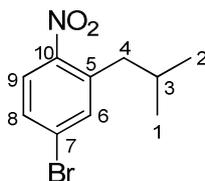
m_p = 137 - 140 °C

R_f = 0.27 (Cyclohexan/Ethylacetat/Essigsäure = 500:100:1 (v/v/v), UV und CAM)

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): δ = 0.75 (d, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 3H, H-1,2), 1.00 (d, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 3H, H-1,2), 2.32 (m, 1H, H-3), 3.89 (d, ³J_{HH} = 10.2 Hz, 1H, H-4), 7.53 (dd, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ⁴J_{HH} = 2.0 Hz, 1H, H-9), 7.66 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 1H, H-10), 7.83 (d, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, 1H, H-7), 9.1 (s, 1H, H-5a).

¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl₃): δ = 20.2 (C-1,2), 21.5 (C-1,2), 32.6 (C-3), 52.4 (C-4), 125.9 (C-10), 127.7 (C-8), 131.7 (C-9), 133.2 (C-7), 134.1 (C-6), 149.6 (C-11), 177.8 (C-5).

7.7.11. 4-Brom-2-isobutyl-1-nitrobenzol (17)



In einen evakuierten, ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkkolben wurden 1.71 g (5.66 mmol, 1.00 eq) 2-(5-Brom-2-nitrophenyl)-3-methylbutansäure (**16**) und 782 mg (5.66 mmol, 1.00 eq) K_2CO_3 im Argon-Gegenstrom eingewogen. Die beiden Feststoffe wurden im Ölpumpenvakuum gut getrocknet. Nach ungefähr 15 min wurden die nun trockenen Edukte in 17.0 mL absolutem DMF gelöst. Dabei löste sich jedoch nicht das gesamte K_2CO_3 . Anschließend wurde der Ansatz auf 50 °C erwärmt und 24 h gerührt. Die Lösung färbte sich dunkelbraun. Nachdem vollständiger Umsatz erreicht worden war, wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt. Währenddessen wurde die dunkelbraune Färbung immer heller, bis sie schließlich ins orange überging. Durch die anschließende Neutralisation mit 120 mL 0.25 M HCl wurde ein hellgelber Niederschlag ausgefällt. Dieser löste sich jedoch vollständig in Diethylether. Nach der Neutralisation wurde mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (2 x 100 mL) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen.

Das Rohprodukt, ein gelbes Öl, wurde durch Flash-Chromatographie (150 g SiO_2 , 28.0 x 4.0 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1 (v/v), $R_f = 0.67$) gereinigt. Abschließend wurde das erhaltene hellgelbe Öl im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.30 g (5.04 mmol, 89 % d. Th.); hellgelbes Öl

$C_{10}H_{12}BrNO_2$ [258.11 g.mol⁻¹]

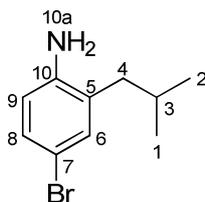
$R_f = 0.24$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 100:1 (v/v), UV)

GC-MS (MT_50_S): $t_R = 6.05$ min; $m/z = 257$ (1 %, MP), 240 (21 %), 198 (100 %, BP), 119 (39 %), 89 (31 %), 63 (23 %).

1H -NMR (300.36 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.91$ (d, $^3J_{HH} = 6.6$ Hz, 6H, H-1, H-2), 1.88 (n, $^3J_{HH} = 6.8$ Hz, 1H, H-3), 2.75 (d, $^3J_{HH} = 7.2$ Hz, 2H, H-4), 7.44-7.47 (m, 2H, H-6, H-8), 7.66 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H-9).

^{13}C -NMR (75.53 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 22.6$ (C-1, C-2), 29.7 (C-3), 41.8 (C-4), 126.4 (C-9), 127.3 (C-7), 130.3 (C-8), 135.6 (C-6), 138.8 (C-5), 148.7 (C-10).

7.7.12. 4-Brom-2-isobutylanilin (18)



In einen 100 mL Rundkolben wurden 1.30 g (5.04 mmol, 1.00 eq) 4-Brom-2-isobutyl-1-nitrobenzol (**17**) eingewogen und in 85.0 mL Essigsäure (96 %) gelöst. 1.80 g (15.1 mmol, 3.00 eq) Sn-Pulver wurden hinzugefügt. Die grün-graue Suspension wurde bei Raumtemperatur 48 h gerührt. Die nun beinahe klare, gelblich-grüne Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt, sodass nur wenig Flüssigkeit zurück blieb. Der ölige Rückstand wurde in einem Eisbad auf 0 °C gekühlt und mit einer gesättigten NaOH-Lösung neutralisiert (pH 7-8). Die wässrige Lösung, in welcher während der Neutralisation ein hellgelber Niederschlag ausfiel, wurde mit Ethylacetat (1 x 100 mL) ausgeschüttelt. Dabei löste sich der Niederschlag erneut auf. Es bildete sich aber sehr viel hellgrauer Niederschlag, der in beiden Phasen unlöslich war. Die Phasentrennung trat nur sehr langsam ein und es konnte auch keine klare Phasengrenze erkannt werden. Deshalb wurde der hellgraue Niederschlag durch eine G4 Glasfritte mit einer dünnen Schicht Celite[®] abfiltriert. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 100 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Zuletzt wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ein Teil des Rohprodukts (100 mg, 438 µmol), ein gelbes Öl, wurde durch Flash-Chromatographie (10.0 g SiO₂, 11.0 x 2.0 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 8:1 (v/v), R_f = 0.21) gereinigt. Das erhaltene hellbraune Öl wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.07 g (4.69 mmol, 93 % d. Th.); hellbraunes Öl

C₁₀H₁₄BrN [228.13 g.mol⁻¹]

MS (TOF MSEI+) für C₁₀H₁₄BrN⁺: berechnet: 227.0310
 gemessen: 227.0315

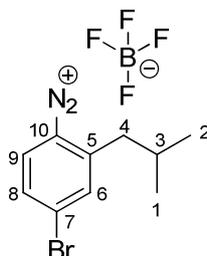
R_f = 0.21 (Cyclohexan/Ethylacetat = 8:1, UV und CAM)

GC-MS (MT_50_S): t_R = 6.07 min; m/z = 227 (30 %, MP), 184 (100 %, BP), 104 (10 %), 78 (7 %).

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (d, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 6H, H-1, H-2), 1.90 (n, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 1H, H-3), 2.27 (d, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2H, H-4), 3.55 (s, 2H, H-10a), 7.66 (d, ³J_{HH} = 9.0 Hz, 1H, H-9), 7.08-7.11 (m, 2H, H-6, H-8).

^{13}C -NMR (75.53 MHz, CDCl_3): δ = 22.8 (C-1, C-2), 28.0 (C-3), 40.9 (C-4), 110.4 (C-7), 117.3 (C-9), 128.3 (C-5), 129.8 (C-8), 133.3 (C-6), 143.6 (C-10).

7.7.13. 4-Brom-2-isobutylbenzoldiazonium tetrafluorborat (2)



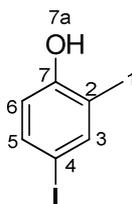
In einem 25 mL Rundkolben wurden unter Eiskühlung 222 mg (973 μmol , 1.00 eq) 4-Brom-2-isobutylanilin (**18**) in 10 mL HBF_4 (48 %ige Lösung) gelöst. Die Lösung war nicht ganz klar, es blieb etwas brauner Niederschlag. In einer Epruvette wurden 67.1 mg (973 μmol , 1.00 eq) NaNO_2 eingewogen und in möglichst wenig H_2O (ca. 100 μL) gelöst. Die klare Lösung wurde ebenfalls im Eisbad auf 0 $^\circ\text{C}$ gekühlt. Die NaNO_2 -Lösung wurde mit einer Spritze vorsichtig zur HBF_4 -Lösung getropft. Dabei sollte die Temperatur unter 5 $^\circ\text{C}$ bleiben. Während der Zugabe bildete sich ein brauner Niederschlag. Nach beendeter Zugabe wurde 30 min bei 0 $^\circ\text{C}$ und anschließend 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde durch eine G4 Glasfritte filtriert und mit Diethylether (ca. 20 mL) nachgewaschen. Dabei lösten sich braun gefärbte Verunreinigungen und es blieb ein beiger Feststoff zurück. Dieser wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 18.4 mg (56.4 μmol , 6 % d. Th.); beiges Pulver

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BBrF}_4\text{N}_2$ [326.02 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$]

^1H -NMR (300.36 MHz, d^6 -DMSO): δ = 0.87 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 6H, H-1, H-2), 1.90 (n, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 1H, H-3), 2.47 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 2H, H-4), 7.08 (d, $^3J_{\text{HH}} = 9.3$ Hz, 1H, H-9), 7.39 - 7.42 (m, 2H, H-6, H-8).

^{13}C -NMR (75.53 MHz, d^6 -DMSO): δ = 22.1 (C-1, C-2), 27.4 (C-3), 38.7 (C-4), 116.8 (C-10), 123.1 (C-7), 129.8 (C-8), 133.3 (C-9), 134.3 (C-6), 134.5 (C-5).

7.7.14. 4-Iod-2-methylphenol (**21**)

In einen 100 mL Rundkolben wurden 2.00 g (18.5 mmol, 1.00 eq) *o*-Cresol (**20**) eingewogen und in 25 mL konzentrierter Essigsäure (96 %) gelöst. Mit einer Kolbenhubpipette wurden vorsichtig 1.11 mL (3.60 g, 22.2 mmol, 1.20 eq) Iodmonochlorid zugegeben. Die zuvor leicht gelbliche Lösung färbte sich dunkelrot. Da nach 24 h kein vollständiger Umsatz erreicht worden war, wurden weitere 250 μ L (810 mg, 4.99 mmol, 0.27 eq) Iodmonochlorid hinzugefügt und 3 h gerührt. Nach 27 h wurde der Ansatz aufgearbeitet. Dazu wurde mit Hilfe einer 0.5 M NaHCO_3 -Lösung ein pH-Wert von pH 6-7 eingestellt. Die braune Lösung wurde anschließend mit 100 mL Dichlormethan verdünnt. Nachdem die Phasen getrennt worden waren, wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer 25 % $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (2 x 100 mL) gewaschen. Die nun dunkelgelbe organische Phase wurde mit gesättigter NaCl -Lösung (1 x 200 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nachdem das MgSO_4 durch eine G4 Glasfritte abfiltriert worden war, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt, ein rot-brauner Feststoff, wurde durch Flash-Chromatographie (100 g SiO_2 , 13.5 x 4.5 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1 (v/v), R_f = 0.27) gereinigt. Das erhaltene hellbraune Pulver wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 4.03 g (17.1 mmol, 93 % d. Th.); hellbraunes Pulver

$\text{C}_7\text{H}_7\text{IO}$ [234.03 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$]

m_p = 65 - 66 $^\circ\text{C}$

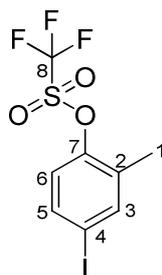
R_f = 0.27 (Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1 (v/v), UV und CAM)

GC-MS (MT_50_S): t_R = 5.64 min; m/z = 234 (100 %, MP, BP), 126 (7 %), 107 (25 %), 77 (39 %), 51 (8 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300.36 MHz, CDCl_3): δ = 2.18 (s, 3H, H-1), 4.76 (s, 1H, H-7a), 6.53 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.4 Hz, 1H, H-6), 7.33 (dd, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.4 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.8 Hz, 1H, H-5), 7.41 (d, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.2 Hz, 1H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.53 MHz, CDCl_3): δ = 15.6 (C-1), 82.8 (C-4), 117.3 (C-6), 126.9 (C-2), 136.0 (C-5), 139.7 (C-3), 153.9 (C-7).

7.7.15. 4-Iod-2-methylphenyl trifluormethansulfonat (22)



In einen evakuierten, ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkkolben wurden 3.26 g (13.9 mmol, 1.00 eq) 4-Iod-2-methylphenol (**21**) im Argon-Gegenstrom eingewogen und in 17.0 mL Pyridin gelöst. Die rotbraune Lösung wurde in einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Über ein Septum wurden mit einer Spritze 4.10 mL (4.80 g, 17.0 mmol, 1.20 eq) Trifluormethansulfonsäureanhydrid vorsichtig hinzugefügt. Nachdem 5 min bei 0 °C gerührt worden war, wurde auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Nach 24 h wurde die Reaktionslösung mit 100 mL Diethylether verdünnt und mit destilliertem Wasser (3 x 50 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Diethylether (2 x 50 mL) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M HCl (2 x 100 mL) und anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung (1 x 100 mL) gewaschen. Danach wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt, ein braunes Öl, wurde durch Flash-Chromatographie (250 g SiO₂, 13.0 x 8.0 cm, Eluent: Cyclohexan, R_f = 0.46) gereinigt. Abschließend wurde das erhaltene farblose Öl im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 3.85 g (10.5 mmol, 76 % d. Th.); farbloses Öl

C₈H₆F₃IO₃S [366.10 g.mol⁻¹]

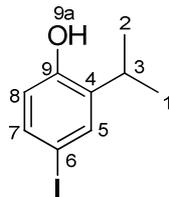
R_f = 0.46 (Cyclohexan, UV)

GC-MS (MT_50_S): t_R = 5.46 min; m/z = 366 (73 %, MP), 233 (100 %, BP), 106 (10 %), 78 (30 %).

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): δ = 2.32 (s, 3H, H-1), 6.96 (d, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 1H, H-6), 7.56 (dd, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 1H, H-5), 7.64 (d, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, 1H, H-3).

¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl₃): δ = 16.3 (C-1), 93.3 (C-4), 118.8 (q, ¹J_{CF} = 320 Hz, C-8), 123.3 (C-6), 133.5 (C-2), 136.9 (C-5), 141.2 (C-3), 148.6 (C-7).

7.7.16. 4-Iod-2-isopropylphenol (**24**)



In einen 100 mL Rundkolben wurden 2.00 g (14.7 mmol, 1.00 eq) 2-Isopropylphenol (**23**) eingewogen und in 20 mL konzentrierter Essigsäure (96 %) gelöst. Mit einer Kolbenhubpipette wurden vorsichtig 884 μ L (2.86 g, 17.6 mmol, 1.20 eq) Iodmonochlorid zugegeben. Die zuvor gelbe Lösung färbte sich dunkelrot. Da nach 24 h kein vollständiger Umsatz erreicht worden war, wurden weitere 125 μ L (405 mg, 2.49 mmol, 0.17 eq) Iodmonochlorid hinzugefügt und noch 3 h gerührt. Nach 27 h wurde der Ansatz aufgearbeitet. Dazu wurde ein pH-Wert von pH 6-7 mit Hilfe einer 0.5 M NaHCO_3 -Lösung eingestellt. Die braune Lösung wurde anschließend mit 75 mL Dichlormethan verdünnt. Nachdem die Phasen getrennt worden waren, wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 x 75 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer 25 % $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (2 x 75 mL) ausgeschüttelt. Die nun leicht gelbliche organische Phase wurde mit gesättigter NaCl -Lösung (1 x 100 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nachdem das MgSO_4 durch eine G4 Glasfritte abfiltriert worden war, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen.

Das Rohprodukt, ein rötliches Öl, wurde durch Flash-Chromatographie (100 g SiO_2 , 13.5 x 4.5 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 12:1 (v/v), $R_f = 0.23$) gereinigt. Das erhaltene dunkelgelbe Öl wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 3.38 g (12.9 mmol, 88 % d. Th.); dunkelgelbes Öl

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{IO}$ [262.09 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$]

$R_f = 0.23$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 12:1 (v/v), UV und CAM)

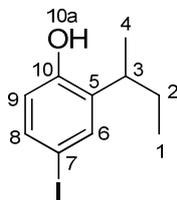
GC-MS (MT_50_S): $t_R = 6.04$ min; $m/z = 262$ (97 %, MP), 247 (100 %, BP), 120 (45 %), 91 (18 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300.36 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 6H, H-1, H-2), 3.12 (h, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 1H, H-3), 4.71 (bs, 1H, H-9a), 6.50 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, 1H, H-8), 7.32 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, 1H, H-7), 7.43 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.53 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.6$ (C-1, C-2), 27.3 (C-3), 83.6 (C-6), 117.8 (C-8), 135.6 (C-7), 135.7 (C-5), 137.6 (C-4), 152.8 (C-9).

^{13}C -NMR (75.53 MHz, CDCl_3): δ = 23.2 (C-1, C-2), 27.4 (C-3), 93.9 (C-6), 118.8 (q, $^1J_{\text{CF}} = 320$ Hz, C-10), 123.3 (C-8), 135.8 (C-7), 137.4 (C-5), 143.9 (C-4), 147.1 (C-9).

7.7.18. 2-sec-Butyl-4-iodphenol (**27**)



In einen 100 mL Rundkolben wurden 2.00 g (13.4 mmol, 1.00 eq) 2-sec-Butylphenol (**26**) eingewogen und in 20 mL konzentrierter Essigsäure (96 %) gelöst. Mit einer Kolbenhubpipette wurden vorsichtig 806 μL (2.61 g, 16.1 mmol, 1.20 eq) Iodmonochlorid zugegeben. Die zuvor hellrote Lösung färbte sich braun-orange. Da nach 24 h kein vollständiger Umsatz erreicht worden war, wurden weitere 200 μL (648 mg, 3.99 mmol, 0.30 eq) Iodmonochlorid hinzugefügt und noch 3 h gerührt. Nach 27 h wurde der Ansatz aufgearbeitet. Dazu wurde ein pH-Wert von pH 6-7 mit Hilfe einer 0.5 M NaHCO_3 -Lösung eingestellt. Die braune Lösung wurde anschließend mit 75 mL Dichlormethan verdünnt. Nachdem die Phasen getrennt worden waren, wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 x 75 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen, die eine pinke Färbung angenommen hatten, wurden mit einer 25 % $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (2 x 100 mL) ausgeschüttelt. Die nun hellbraune organische Phase wurde mit gesättigter NaCl -Lösung (1 x 100 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nachdem das MgSO_4 durch eine G4 Glasfritte abfiltriert worden war, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt, ein brauner Feststoff, wurde durch Flash-Chromatographie (80 g SiO_2 , 15.0 x 9.0 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 12:1 (v/v), $R_f = 0.11$) gereinigt. Das erhaltene hellbraune Öl wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.80 g (10.1 mmol, 76 % d. Th.); hellbraunes Öl

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{IO}$ [276.11 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$]

MS (TOF MSEI+) für $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{IO}^+$:
 berechnet: 276.0011
 gemessen: 276.0019

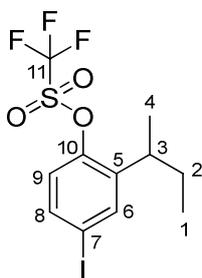
$R_f = 0.11$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 12:1 (v/v), UV und CAM)

GC-MS (MT_50_S): $t_R = 6.27$ min; $m/z = 276$ (58 %, MP), 247 (100 %, BP), 233 (10 %), 120 (35 %), 102 (10 %), 91 (13 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300.36 MHz, CDCl_3): δ = 0.84 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 3H, H-1), 1.19 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 3H, H-4), 1.58 (m, 2H, H-2), 2.87 (hex, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, 1H, H-3), 4.74 (s, 1H, H-10a), 6.50 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, 1H, H-9), 7.32 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, 1H, H-8), 7.39 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, 1H, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.53 MHz, CDCl_3): δ = 12.3 (C-1), 20.5 (C-4), 29.9 (C-2), 34.2 (C-3), 83.5 (C-7), 117.8 (C-9), 135.5 (C-8), 136.3 (C-6), 136.5 (C-5), 153.2 (C-10).

7.7.19. 2-sec-Butyl-4-iodphenyl trifluormethansulfonat (28)



In einen evakuierten, ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkcolben wurden 2.80 g (10.1 mmol, 1.00 eq) 2-sec-Butyl-4-iodphenol (**27**) im Argon-Gegenstrom eingewogen und in 12.0 mL Pyridin gelöst. Die hellbraune Lösung wurde in einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Über ein Septum wurden mit einer Spritze 2.70 mL (3.15 g, 11.2 mmol, 1.10 eq) Trifluormethansulfonsäureanhydrid vorsichtig hinzugefügt. Die Lösung färbte sich sofort dunkelrot. Nachdem 5 min bei 0 °C gerührt worden war, wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 3 h gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung mit 100 mL Diethylether verdünnt und mit destilliertem Wasser (3 x 50 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Diethylether (2 x 50 mL) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M HCl (2 x 100 mL) und anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung (1 x 100 mL) gewaschen. Danach wurde die organische Phase durch MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt, ein leicht gelbliches Öl, wurde durch Flash-Chromatographie (100 g SiO_2 , 13.5 x 4.5 cm, Eluent: Cyclohexan, $R_f = 0.68$) gereinigt. Das erhaltene farblose Öl wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 3.23 g (7.91 mmol, 78 % d. Th.); farbloses Öl

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{IO}_3\text{S}$ [408.18 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$]

MS (TOF MSEI+) für $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{IO}_3\text{S}^+$: berechnet: 407.9504
 gemessen: 407.9530

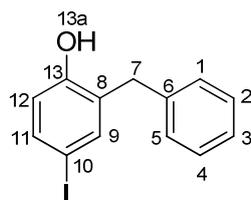
$R_f = 0.68$ (Cyclohexan, UV und CAM)

GC-MS (MT_50_S): $t_R = 5.93$ min; $m/z = 408$ (68 %, MP), 379 (21 %), 246 (23 %), 148 (100 %, BP), 133 (45 %), 91 (28 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300.36 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.83$ (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 3H, H-1), 1.21 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 3H, H-4), 1.58 (dp, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 2H, H-2), 2.94 (hex, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 1H, H-3), 6.96 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, 1H, H-9), 7.55 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, 1H, H-8), 7.62 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, 1H, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.53 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.1$ (C-1), 21.0 (C-4), 30.6 (C-2), 34.3 (C-3), 93.9 (C-7), 118.8 (q, $^1J_{\text{CF}} = 320$ Hz, C-11), 123.2 (C-9), 136.7 (C-8), 137.8 (C-6), 143.0 (C-5), 147.7 (C-10).

7.7.20. 2-Benzyl-4-iodphenol (**30**)



In einen 50 mL Rundkolben wurden 3.50 g (19.0 mmol, 1.00 eq) 2-Benzylphenol (**29**) eingewogen und in 12 mL konzentrierter Essigsäure (96 %) gelöst. Mit einer Kolbenhubpipette wurden vorsichtig 1.14 mL (3.70 g, 22.8 mmol, 1.00 eq) Iodmonochlorid zugegeben. Die zuvor braun-orange Lösung färbte sich dunkelbraun. Da nach 24 h kein vollständiger Umsatz erreicht worden war, wurden weitere 191 μL (620 mg, 3.80 mmol, 0.20 eq) Iodmonochlorid hinzugefügt und noch 3 h gerührt. Nach 27 h wurde der Ansatz aufgearbeitet. Dazu wurde ein pH-Wert von pH 6-7 mit Hilfe einer 0.5 M NaHCO_3 -Lösung (ca. 300 mL) eingestellt. Die braune Lösung wurde anschließend mit 100 mL Dichlormethan verdünnt. Nachdem die Phasen getrennt worden waren, wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen, die eine sehr dunkle, pinke Färbung angenommen hatten, wurden mit einer 25 % $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (2 x 25 mL) gewaschen. Die nun hellbraune, organische Phase wurde mit gesättigter NaCl -Lösung (1 x 50 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nachdem das MgSO_4 durch eine G4 Glasfritte abfiltriert worden war, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt, ein braunes Öl, wurde durch Flash-Chromatographie (70 g SiO₂, 14.0 x 4.0 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 80:1 (v/v), R_f = 0.31) gereinigt. Das erhaltene braune Pulver wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 4.70 g (15.2 mmol, 80 % d. Th.); braunes Pulver

C₁₃H₁₁IO [310.13 g.mol⁻¹]

m_p = 35 - 37 °C

R_f = 0.31 (Cyclohexan/Ethylacetat = 8:1 (v/v), UV und CAM)

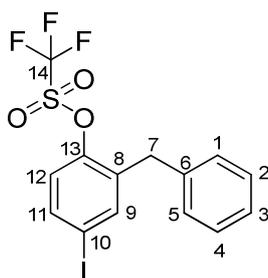
GC-MS (MT_50_S): t_R = 7.47 min; m/z = 310 (100 %, MP, BP), 232 (31 %), 204 (13 %), 183 (13 %), 165 (21 %), 152 (13 %), 127 (15 %).

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): δ = 3.85 (s, 2H, H-7), 4.72 (s, 1H, H-13a), 6.48 (d, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 1H, H-12), 7.12 - 7.34 (m, 7H, H-1, H-2, H-3, H-4, H-5, H-9, H-11).

¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl₃): δ = 36.3 (C-7), 83.2 (C-10), 118.3 (C-12), 126.9 (C-3), 128.8 (C-1, C-5), 129.0 (C-2, C-4), 130.1 (C-8), 136.8 (C-11), 139.2 (C-6), 139.6 (C-9), 153.9 (C-13).

Synthesevorschrift: J. M. Rodriguez, N. T. Ross, W. P. Katt, D. Dhar, G. Lee, A. D. Hamilton, *ChemMedChem* **2009**, *4*, 649-656.

7.7.21. 2-Benzyl-4-iodphenyl trifluormethansulfonat (31)



In einen evakuierten, ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenk Kolben wurden 4.60 g (14.8 mmol, 1.00 eq) 2-Benzyl-4-iodphenol (**30**) im Argon-Gegenstrom eingewogen und in 20.0 mL Pyridin gelöst. Die hellbraune Lösung wurde in einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Über ein Septum wurden mit einer Spritze 4.00 mL (4.68 g, 16.6 mmol, 1.10 eq) Trifluormethansulfonsäureanhydrid vorsichtig hinzugefügt. Die Lösung färbte sich sofort dunkelbraun. Nachdem 5 min bei 0 °C gerührt worden war, wurde auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Nach 18 h wurde die Reaktionslösung mit 25 mL

Diethylether verdünnt und mit destilliertem Wasser (3 x 25 mL) ausgeschüttelt. Dabei färbte sich die wässrige Phase dunkelbraun und die organische dunkelrot. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Diethylether (2 x 25 mL) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M HCl (2 x 25 mL) und anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung (3 x 25 mL) gewaschen. Danach wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt, ein rot-braunes Öl, wurde durch Flash-Chromatographie (60 g SiO_2 , 12.0 x 4.0 cm, Eluent: Cyclohexan, $R_f = 0.28$) gereinigt. Das erhaltene gelbe Öl wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 5.62 g (12.7 mmol, 86 % d. Th.); gelbes Öl

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{IO}_3\text{S}$ [442.19 g.mol⁻¹]

MS (TOF MSEI+) für $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{IO}_3\text{S}^+$: berechnet: 441.9348
 gemessen: 441.9337

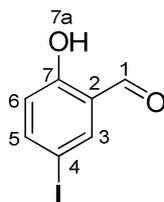
$R_f = 0.28$ (Cyclohexan, UV)

GC-MS (MT_50_S): $t_R = 7.13$ min; $m/z = 442$ (100 %, MP, BP), 309 (51 %), 181 (93 %), 154 (54 %).

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.94$ (s, 2H, H-7), 6.95 (d, ³ $J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, 1H, H-12), 7.08 - 7.26 (m, 5H, H-1, H-2, H-3, H-4, H-5), 7.44 (d, ⁴ $J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, 1H, H-9), 7.54 (dd, ³ $J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, ⁴ $J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, 1H, H-11).

¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl_3): $\delta = 35.7$ (C-7), 93.6 (C-10), 118.8 (q, ¹ $J_{\text{CF}} = 320$ Hz, C-14), 123.4 (C-12), 127.2 (C-3), 129.1 (C-1, C-5), 129.2 (C-2, C-4), 136.6 (C-8), 137.5 (C-11), 137.8 (C-6), 140.8 (C-9), 148.0 (C-13).

7.7.22. 2-Hydroxy-5-iodbenzaldehyd (37)



In einem evakuierten, ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkkolben wurden 2.20 mL (2.50 g, 20.5 mmol, 1.00 eq) Salicylaldehyd (**5**) vorgelegt und in 20.0 mL Eisessig gelöst. Die hellgelbe Lösung wurde im Ultraschallbad entgast. Mit einer Kolbenhubpipette wurden vorsichtig 1.23 mL (3.99 g, 24.6 mmol, 1.20 eq) Iodmonochlorid zugegeben. Die zuvor farblose Lösung färbte sich braun-orange. Der Ansatz wurde 24 h bei 40 °C gerührt. Da nach 24 h kein vollständiger Umsatz erreicht worden war, wurden weitere 514 µL (1.66 g, 10.3 mmol, 0.50 eq) Iodmonochlorid hinzugefügt. Wieder wurde 24 h gerührt. Dieser Vorgang wurde so oft wiederholt (4 x), bis kein Edukt mehr in der Reaktionslösung vorhanden war. Nach 8 d wurde der Ansatz aufgearbeitet. Dazu wurde der Ansatz mit 100 mL DCM verdünnt und mit Hilfe einer 0.5 M NaHCO₃-Lösung neutralisiert (pH 6-7). Nachdem die Phasen getrennt worden waren, wurde die wässrige Phase mit DCM (3 x 50 mL) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen, die eine pinke Färbung angenommen hatten, wurden mit einer 25 % Na₂S₂O₃-Lösung (2 x 100 mL) ausgeschüttelt. Die nun leicht gelbliche organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung (1 x 100 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das MgSO₄ durch eine G4 Glasfritte abfiltriert worden waren, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt, ein oranger Feststoff, wurde durch Flash-Chromatographie (250 g SiO₂, 15.0 x 6.0 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 200:1 (v/v), R_f = 0.20) gereinigt. Das erhaltene hellgelbe Pulver wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 4.74 g (19.1 mmol, 93 % d. Th.); hellgelbes Pulver

C₇H₅IO₂ [248.02 g.mol⁻¹]

m_p = 97 - 99 °C

R_f = 0.20 (Cyclohexan/Ethylacetat = 200:1 (v/v), UV und CAM)

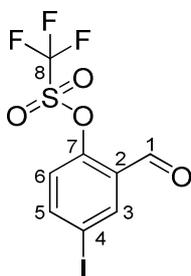
GC-MS (MT_50_S): t_R = 5.48 min; m/z = 248 (100 %, MP, BP), 219 (6 %), 202 (3 %), 127 (4 %), 65 (10 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300.36 MHz, CDCl_3): δ = 6.78 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, 1H, H-6), 7.74 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, 1H, H-5), 7.82 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, 1H, H-3), 9.81 (s, 1H, H-7a), 10.92 (s, 1H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.53 MHz, CDCl_3): δ = 80.5 (C-4), 120.4 (C-6), 122.8 (C-2), 142.1 (C-3), 145.5 (C-5), 161.4 (C-7), 195.6 (C-1).

Synthesevorschrift: M. Toumi, F. Couty, G. Evano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 572-575

7.7.23. 2-Formyl-4-iodphenyl trifluormethansulfonat (**38**)



In einen evakuierten, ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenk Kolben wurden 2.00 g (8.06 mmol, 1.00 eq) 2-Hydroxy-5-iodbenzaldehyd (**37**) im Argon-Gegenstrom eingewogen und in 7.00 mL DCM gelöst. Zu dieser hellgelben Lösung wurden 976 μL (957 mg, 12.1 mmol, 1.50 eq) Pyridin hinzugefügt. Anschließend wurde in einem Eisbad auf 0 $^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Über ein Septum wurden mit einer Spritze 3.90 mL (4.55 g, 16.1 mmol, 2.00 eq) Trifluormethansulfonsäureanhydrid vorsichtig zugetropft. Die Lösung färbte sich sofort dunkelbraun und es fiel etwas brauner Niederschlag aus. Nachdem 5 min bei 0 $^{\circ}\text{C}$ gerührt worden war, wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 4 h gerührt. Nach 4 h wurde die Reaktionslösung mit 100 mL DCM verdünnt und mit destilliertem Wasser (1 x 100 mL) ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (2 x 100 mL) rückextrahiert. Danach wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, durch eine G4 Glasfritte filtriert. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt, ein dunkelbraunes Öl, wurde durch Flash-Chromatographie (150 g SiO_2 , 25.0 x 4.0 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 40:1 (v/v), $R_f = 0.26$) gereinigt. Das erhaltene gelbe Öl wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 3.20 g (5.74 mmol, 71 % d. Th.); gelbes Öl

$\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_3\text{IO}_3\text{S}$ [380.08 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$]

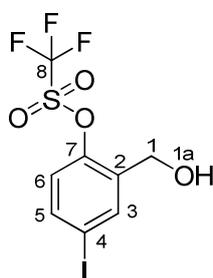
$R_f = 0.26$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 40:1 (v/v), UV und CAM)

GC-MS (MT_50_S): $t_R = 5.98$ min; $m/z = 380$ (100 %, MP, BP), 315 (24 %), 247 (54 %), 219 (24 %), 92 (31 %), 64 (28 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300.36 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.16$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, 1H, H-6), 8.02 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, 1H, H-5), 8.29 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, 1H, H-3), 10.18 (s, 1H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.53 MHz, CDCl_3): $\delta = 93.6$ (C-4), 118.6 (q, $^3J_{\text{HH}} = 321$ Hz, C-8), 124.2 (C-6), 129.7 (C-2), 139.5 (C-3), 144.5 (C-5), 149.7 (C-7), 185.0 (C-1).

7.7.24. 2-(Hydroxymethyl)-4-iodphenyl trifluormethansulfonat (39)



In einem ausgeheizten und inertisierten 75 mL Schlenkkolben mit Magnetrührstäbchen wurden 920 mg (2.42 mmol, 1.0 eq) 2-Formyl-4-iodphenyl trifluormethansulfonat (**38**) vorgelegt und in 4.5 mL trockenem DCM gelöst. Diese Lösung wurde in einem Kältebad, einer Mischung aus Aceton und Trockeneis, auf -78 °C unter Rühren gekühlt. Anschließend wurden vorsichtig mit einer Spritze 3.23 mL (688 mg, 4.84 mmol, 2.00 eq) DIBALH (1.50 M Lösung in Toluol) zugetropft. Dabei färbte sich die Reaktionslösung intensiv gelb und erwärmte sich leicht. Danach wurde der Ansatz für 30 min im Kältebad gerührt, anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz weitergerührt. Nach 16 h wurde überschüssiges DIBALH durch Zugabe von 50.0 mL Methanol und 50.0 mL H_2O zerstört. Es bildete sich ein feiner gelblicher Niederschlag. Die Suspension wurde durch eine G4 Fritte über ein 1 cm breites Celite[®]-Bett filtriert. Danach wurden 100 mL DCM zum Filtrat hinzugefügt und die Phasen im Schütteltrichter getrennt. Im Anschluss daran wurde die wässrige Phase mit DCM (4 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und über eine G4 Fritte filtriert. Das Lösungsmittel wurde anschließend am Rotationsverdampfer entfernt.

Das gelbe Öl wurde mittels Flash-Chromatographie (80.0 g SiO_2 , 15.0 x 7.0 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1 (v/v), $R_f = 0.32$) gereinigt. Der erhaltene hellgelbe Feststoff wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 506 mg (1.32 mmol, 55 % d. Th.); hellgelber Feststoff

$C_8H_6F_3IO_4S$ [382.10 g.mol⁻¹]

$m_p = 28 - 30$ °C

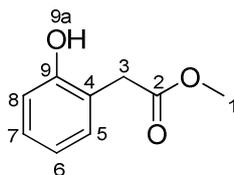
$R_f = 0.32$ (Cyclohexyn/Ethylacetat = 5:1 (v/v), UV und CAM)

GC-MS (MT_50_S): $t_R = 6.24$ min; $m/z = 382$ (49 %, MP), 249 (14 %), 121 (11 %), 94 (100 %, BP), 69 (31 %).

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.94$ (s, 1H, H-1a), 4.74 (s, 2H, H-1), 7.99 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 1H, H-6), 7.68 (dd, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, 1H, H-5), 7.96 (d, ³J_{HH} = 2.4 Hz, 1H, H-3).

¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl₃): $\delta = 59.1$ (C-1), 93.8 (C-4), 118.6 (q, ¹J_{CF} = 294 Hz, C-8), 123.3 (C-6), 136.0 (C-2), 138.6 (C-5), 139.0 (C-3), 146.7 (C-3).

7.7.25. 2-(2-Hydroxyphenyl)essigsäure methylester (41)



In einen mit Stickstoff gefluteten 250 mL Zweihalskolben mit Magnetrührstäbchen und Stickstoff-Einlass wurden im Argongegenstrom 3.25 g (21.4 mmol, 1.00 eq) 2-(2-Hydroxyphenyl)essigsäure (**40**) eingewogen und in 40 ml Methanol gelöst. Die klare, leicht gelbliche Lösung wurde in einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Zu dieser gekühlten Lösung wurden über ein Septum 3.10 mL (5.08 g, 42.7 mmol, 2.00 eq) Thionylchlorid langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 1 h im Eisbad gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Der Ansatz wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach 16 h wurden das Methanol und überschüssiges Thionylchlorid am Rotationsverdampfer entfernt. Der braune, ölige Rückstand wurde in 100 mL Ethylacetat aufgenommen und mit 5 % NaHCO₃-Lösung (2 x 50 mL) gewaschen. Nachdem die Phasen getrennt worden waren, wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und durch eine G4 Glasfritte filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt, ein braunes Öl, wurde durch Flash-Chromatographie (200 g SiO₂, 13.0 x 5.5 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1 (v/v), $R_f = 0.53$) gereinigt. Das erhaltene farblose Pulver wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.84 g (17.1 mmol, 80 % d. Th.); farbloses Pulver

$C_7H_{13}ClO_2$ [164.63 g.mol⁻¹]

$m_p = 64 - 67 \text{ }^\circ\text{C}$

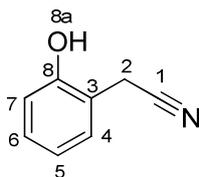
$R_f = 0.53$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1 (v/v), UV und CAM)

GC-MS (MT_50_S): $t_R = 5.27 \text{ min}$; $m/z = 166$ (53 %, MP), 134 (100 %, BP), 106 (96 %), 78 (99 %), 51 (24 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300.36 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.67$ (s, 2H, H-3), 3.73 (s, 3H, H-1), 6.84 - 6.92 (m, 2H, H-6, H-8), 7.08 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.5 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.2 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 7.17 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.8 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.7 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 7.34 (s, 1H, H-9a).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.53 MHz, CDCl_3): $\delta = 37.7$ (C-3), 52.8 (C-3), 117.7 (C-8), 120.7 (C-4), 121.0 (C-6), 129.3 (C-7), 131.1 (C-5), 155.2 (C-9), 174.4 (C-2).

7.7.26. 2-(2-Hydroxyphenyl)acetonitril (45)



In einem evakuierten, ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkkolben wurden 6.80 mL (1.70 g, 6.79 mmol, 2.00 eq) BBr_3 (1 M in DCM) im Argon-Gegenstrom vorgelegt und in einem Eisbad auf $0 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurden möglichst schnell 500 mg (3.40 mmol, 1.00 eq) 2-Methoxybenzylcyanid (**44**) zugegeben. Der Feststoff löste sich sofort und die Lösung zeigte eine dunkelgelbe Farbe. Nach beendeter Zugabe wurde erst auf Raumtemperatur und anschließend auf $60 \text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach 3 h hatte sich das Edukt vollständig umgesetzt und der Ansatz wurde aufgearbeitet. Dazu wurde die nun hellbraune Lösung in einem Eisbad auf $0 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit 40.0 mL DCM verdünnt. Anschließend wurde die Reaktion mit 50.0 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung gequenchet. Der pH-Wert der Lösung lag danach zwischen pH 8 und pH 9. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde anschließend mit DCM (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung (1 x 100 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nachdem das MgSO_4 durch eine G4 Glasfritte abfiltriert worden war, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt, ein gelb-grünes Pulver, wurde durch Flash-Chromatographie (35.0 g SiO_2 , 20.0 x 2.0 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1 (v/v), $R_f = 0.11$) gereinigt. Die erhaltenen farblosen Kristalle wurden im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 352 g (2.64 mmol, 73 % d. Th.); farblose Kristalle

C_8H_7NO [133.15 $g \cdot mol^{-1}$]

$m_p = 119 - 121$ °C

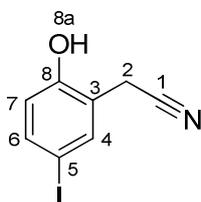
$R_f = 0.11$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1 (v/v), UV und CAM)

GC-MS (MT_50_S): $t_R = 5.55$ min; $m/z = 133$ (97 %, MP), 115 (10 %), 106 (54 %), 90 (17 %), 78 (100 %, BP), 63 (10 %), 51 (24 %).

1H -NMR (300.36 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.70$ (s, 2H, H-2), 5.63 (s, 1H, H-8a), 6.78 (d, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 6.93 (dt, $^3J_{HH} = 7.5$ Hz, $^4J_{HH} = 0.8$ Hz, 1H, H-5), 7.18 (dt, $^3J_{HH} = 7.9$ Hz, $^4J_{HH} = 1.4$ Hz, 1H, H-6), 7.31 (d, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, 1H, H-4).

^{13}C -NMR (75.53 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 18.8$ (C-2), 115.5 (C-7), 117.1 (C-3), 118.2 (C-1), 121.4 (C-5), 129.7 (C-6), 129.8 (C-4), 153.4 (C-8).

7.7.27. 2-(2-Hydroxy-5-iodphenyl)acetonitril (46)



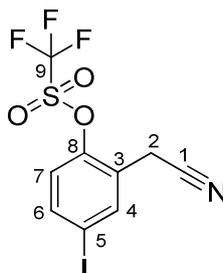
In einen evakuierten, ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenk Kolben wurden im Argon-Gegenstrom 90.0 mg (676 μ mol, 1.00 eq) 2-(2-Hydroxyphenyl)acetonitril (**45**) eingewogen und in 1.00 mL konzentrierter Essigsäure (96 %) gelöst. Mit einer Kolbenhubpipette wurden vorsichtig 41.0 μ L (132 mg, 811 μ mol, 1.20 eq) Iodmonochlorid zugegeben. Die zuvor leicht grünliche Lösung färbte sich rot-braun. Nach 24 h wurde der Ansatz aufgearbeitet. Dazu wurde ein pH-Wert von pH 6-7 mit einer 0.5 M $NaHCO_3$ -Lösung eingestellt. Die braune Lösung wurde anschließend mit 10 mL Dichlormethan verdünnt. Nachdem die Phasen getrennt worden waren, wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 x 10 mL) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen, die eine pinke Färbung angenommen hatten, wurden mit einer 25 % $Na_2S_2O_3$ -Lösung (3 x 20 mL) gewaschen. Die nun leicht gelbliche organische Phase wurde mit gesättigter $NaCl$ -Lösung (1 x 20 mL) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nachdem das $MgSO_4$ durch eine G4 Glasfritte abfiltriert worden war, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 74.8 mg (289 μ mol, 43 % d. Th.); hellbrauner Feststoff

C_8H_6INO [$259.04 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$]

GC-MS (MT_50_S): $t_R = 6.22 \text{ min}$; $m/z = 260$ (100 %, MP, BP), 232 (50 %), 204 (32 %), 127 (9 %), 77 (40 %), 51 (23 %).

7.7.28. 2-(Cyanomethyl)-4-iodphenyl trifluormethansulfonat (47)



In einen evakuierten, ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenk Kolben wurden 75.0 mg (290 μmol , 1.00 eq) 2-(2-Hydroxy-5-iodphenyl)acetonitril (**46**) im Argon-Gegenstrom eingewogen und in 1.00 mL Pyridin gelöst. Die hellbraune Lösung wurde in einem Eisbad auf $0 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Über ein Septum wurden mit einer Spritze 76.8 μL (90.0 mg, 318 μmol , 1.10 eq) Trifluormethansulfonsäureanhydrid vorsichtig hinzugefügt. Die Lösung färbte sich sofort dunkelrot-braun. Nachdem 5 min bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt worden war, wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 3 h gerührt. Nach 3 h wurde die Reaktionslösung mit 50 mL Diethylether verdünnt und mit destilliertem Wasser (1 x 20 mL) ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung (1 x 20 mL) gewaschen. Danach wurde sie über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt, ein braunes Öl, wurde durch Flash-Chromatographie (10.0 g SiO_2 , 17.0 x 1.0 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1 (v/v), $R_f = 0.50$) gereinigt. Das erhaltene leicht orange Öl wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 37.9 mg (96.9 μmol , 34 % d. Th.); oranges Öl

$C_9H_5F_3INO_3S$ [$391.11 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$]

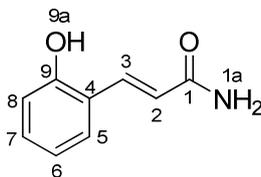
$R_f = 0.50$ (Cyclohexan, UV)

GC-MS (MT_50_S): $t_R = 6.33 \text{ min}$; $m/z = 391$ (63 %, MP), 258 (100 %, BP), 230 (9 %), 103 (18 %), 76 (19 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300.36 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.80$ (s, 2H, H-2), 7.08 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.7 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 7.77 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.7 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 2.1 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 7.94 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.0 \text{ Hz}$, 1H, H-4).

^{13}C -NMR (75.53 MHz, CDCl_3): δ = 18.8 (C-2), 93.9 (C-5), 115.5 (C-1), 118.7 (q, $^1J_{\text{CF}} = 321$ Hz, C-9), 123.8 (C-7), 125.7 (C-3), 139.6 (C-6), 139.8 (C-4), 146.8 (C-8).

7.7.29. 3-(2-Hydroxyphenyl)acrylamid (**52**)



In einen ausgeheizten und inertisierten 500 mL Dreihalskolben mit Magnetrührstäbchen und Argon-Einlass wurden im Argon-Gegenstrom 9.18 g (25.8 mmol, 1.05 eq) (2-Amido-2-oxoethyl)triphenylphosphonium chlorid (**51**) und 2.89 g (25.8 mmol, 1.05 eq) KOtBu eingewogen. Die beiden Feststoffe wurden im Ölpumpenvakuum getrocknet. Nach 30 min wurden sie in einem Eisbad auf 0 °C gekühlt und anschließend in 120 mL trockenem Methanol gelöst. Die dabei entstandene weiße Suspension wurde dreimal durch Vac/Pump-Zyklen entgast. In einem ausgeheizten und mit Argon gespülten 100 mL Schlenkkolben wurden 2.61 mL (3.00 g, 24.6 mmol, 1.00 eq) Salicylaldehyd (**5**) mit 60 mL trockenem Methanol versetzt und ebenfalls durch drei Vac/Pump-Zyklen entgast. Über eine Transferkanüle wurde die klare, gelbe Lösung unter Eiskühlung langsam zu der zuvor bereiteten weißen Suspension getropft. Diese färbte sich sofort intensiv gelb. Nach einiger Zeit löste sich der gesamte Niederschlag auf. Der Ansatz wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich die Farbe in ein helles Orange änderte. Zur Aufarbeitung wurde das gesamte Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung wurde der dabei erhaltene orange Feststoff in 200 mL Ethylacetat digeriert und 60 min gerührt. Das hellgelbe Pulver wurde durch eine G4 Glasfritte abgenutscht und im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 3.85 g (23.6 mmol, 96 % d. Th.); hellgelbes Pulver

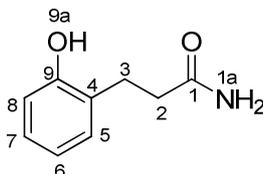
$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2$ [163.17 g.mol $^{-1}$]

m_p = Zersetzung bei 220 °C

^1H -NMR (300.36 MHz, d^6 -DMSO): δ = 6.63 (d, $^3J_{\text{HH}} = 15.9$ Hz, 2H, H-2), 6.81 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 1H, H-6), 6.88 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 7.00 (s, 1H, H-1a), 7.17 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, 1H, H-7), 7.41 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, H-8), 7.50 (s, 1H, H-1a), 7.63 (d, $^3J_{\text{HH}} = 15.9$ Hz, 1H, H-3) 10.02 (s, 1H, H-9a).

^{13}C -NMR (75.53 MHz, d^6 -DMSO): δ = 116.08 (C-2), 119.3 (C-8), 121.7.0 (C-4, C-6), 128.2 (C-5), 130.5 (C-7), 135.1 (C-3), 156.3 (C-9), 167.4 (C-1).

7.7.30. 3-(2-Hydroxyphenyl)propanamid (53)



In einen evakuierten, ausgeheizten und mit Argon gespülten 250 mL Dreihalskolben mit Magnetrührstäbchen und Argon-Einlass wurden im Argon-Gegenstrom 1.48 g (9.07 mmol, 1.00 eq) 3-(2-Hydroxyphenyl)acrylamid (**52**) eingewogen und in 75.0 mL Methanol gelöst. Anschließend wurden 150 mg (10 % (w/w)) Pd auf Kohlenstoff (5 % Pd) zugegeben. Es bildete sich eine schwarze Suspension. Über eine Orsablase und einen Hahn wurde H_2 eingeleitet. Um restliches Argon zu entfernen, wurde sechsmal evakuiert, bis das Methanol zu sieden begann und anschließend jeweils mit H_2 belüftet. Nach 6 h wurde der Umsatz kontrolliert. Da auf der DC kein Edukt mehr erkennbar war, wurde die Reaktion aufgearbeitet. Dazu wurde der Katalysator über eine Kieselgelfiltration (50.0 g SiO_2 , 4.0 x 6.0 cm) abgetrennt. Diese wurde mit einer Inertfritte unter Argon durchgeführt, um ein Entzünden des hoch reaktiven Palladiums zu verhindern. Das Produkt wurde mit 400 mL Ethylacetat eluiert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der entstandene gelbe Feststoff wurde durch Flash-Chromatographie (250 g SiO_2 , 17.0 x 5.5 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 1:8 (v/v), R_f = 0.37) gereinigt. Das erhaltene hellgelbe Pulver wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.45 g (8.78 mmol, 97 % d. Th.); hellgelbes Pulver

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$ [165.19 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$]

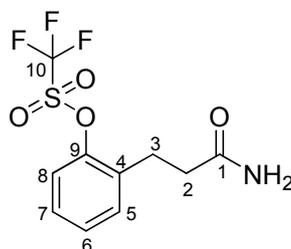
m_p = 91 - 93 $^\circ\text{C}$

R_f = 0.37 (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:8 (v/v), UV und CAM)

^1H -NMR (300.36 MHz, d^4 -Methanol): δ = 2.49 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.7 Hz, 2H, H-2), 2.86 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.7 Hz, 2H, H-3), 6.69 - 6.74 (m, 2H, H-6, H-8), 6.99 (dt, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.1 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.7 Hz, 1H, H-7), 7.06 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.7 Hz, 1H, H-5).

^{13}C -NMR (75.53 MHz, d^4 -Methanol): δ = 27.6 (C-3), 36.9 (C-2), 116.2 (C-8), 120.7 (C-6), 128.5 (C-7), 128.6 (C-4), 131.2 (C-5), 156.5 (C-9), 179.1 (C-1).

7.7.31. 2-(3-Amino-3-oxopropyl)phenyl trifluormethansulfonat (55)



In einen evakuierten, ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkkolben wurden 100 mg (605 μmol , 1.00 eq) 3-(2-Hydroxyphenyl)propanamid (**53**) im Argon-Gegenstrom eingewogen und in 700 μL Pyridin gelöst. Die hellgelbe Lösung wurde in einem Eisbad auf 0 $^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Über ein Septum wurden mit einer Spritze langsam 160 μL (188 mg, 666 μmol , 1.10 eq) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugetropft. Die Lösung färbte sich sofort kräftig rot. Nachdem ungefähr 5 min bei 0 $^{\circ}\text{C}$ gerührt worden war, wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 3 h gerührt. Die Lösung wurde etwas dunkler und verfärbte sich rot-braun. Der Umsatz wurde mit DC kontrolliert. Nach 5 h wurde die Reaktionslösung mit 50 mL Diethylether verdünnt und mit destilliertem Wasser (1 x 10 mL) ausgeschüttelt. Die hellgelbe, organische Phase wurde mit 1 M HCl (2 x 20 mL) und anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen. Danach wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene gelbe Öl wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

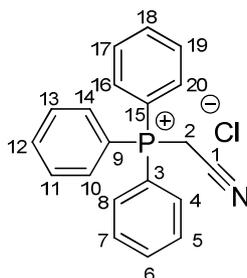
$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ [297.25 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$]

R_f = 0.69 (Cyclohexan/Ethylacetat (v/v) = 1:3, UV und CAM)

GC-MS (MT_50_S): t_R = 5.60 min; m/z = 279 (90 %, MP), 239 (69 %), 214 (76 %), 146 (85 %), 118 (73 %), 118 (93 %), 91 (100 %, BP), 78 (72 %), 69 (73 %).

^1H -NMR (300.36 MHz, CDCl_3): δ = 2.69 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.3 Hz, 2H, H-2), 3.08 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.3 Hz, 2H, H-3), 7.30 - 7.46 (m, 4H, H-5, H-6, H-7, H-8).

^{13}C -NMR (75.53 MHz, CDCl_3): δ = 18.0 (C-3), 26.3 (C-2), 118.5 (C-4), 118.8 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 320 Hz, C-10), 122.1 (C-8), 129.2 (C-6), 129.8 (C-7), 130.9 (C-9), 132.2 (C-5), 147.8 (C-1).

7.7.32. (Cyanomethyl)triphenylphosphonium chlorid (**58**)

In einen inertisierten Schlenk Kolben wurden im Argon-Gegenstrom 9.00 g (34.3 mmol, 1.00 eq) PPh_3 eingewogen. Der farblose Feststoff wurde anschließend in 50.0 mL trockenem Toluol gelöst. Danach wurden 4.35 mL (5.18 g, 68.6 mmol, 2.00 eq) 2-Chloracetonitril (**57**) hinzugefügt. Diese farblose Lösung wurde für 12 h auf 100 °C erwärmt und gut gerührt. Nach 3 h begann ein farbloser Niederschlag auszufallen. Nachdem die Reaktion 12 h auf Rückfluss gehalten worden war, wurde sie auf Raumtemperatur abgekühlt. Der in großen Mengen ausgefallene farblose Niederschlag wurde abgenutscht und mit wenig Diethylether (3 x 2 mL) gewaschen. Das erhaltene farblose Pulver wurde an der Vakuum-Schlenk-Linie getrocknet.

Ausbeute: 11.3 g (33.4 mmol, 97 % d. Th.); farbloses Pulver

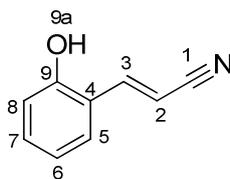
$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClNP}$ [337.78 g.mol⁻¹]

$m_p = 263$ °C (Zersetzung)

¹H-NMR (300.36 MHz, d⁶-DMSO): $\delta = 6.20$ (d, ² $J_{\text{HP}} = 15.9$ Hz, 1H, H-2), 7.81 - 8.01 (m, 15 H, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14, H-16, H-17, H-18, H-19, H-20).

¹³C-NMR (75.53 MHz, d⁶-DMSO): $\delta = 14.4$ (d, ¹ $J_{\text{CP}} = 55.0$ Hz, C-2), 113.0 (d, ² $J_{\text{CP}} = 9.2$ Hz, C-1), 116.4 (d, ¹ $J_{\text{CP}} = 88.6$ Hz, C-3, C-9, C-15), 130.5 (d, ² $J_{\text{CP}} = 13.2$ Hz, C-4, C-8, C-10, C-14, C-16, C-20), 133.8 (d, ³ $J_{\text{CP}} = 10.9$ Hz, C-5, C-7, C-11, C-13, C-17, C-19), 135.9 (d, ⁴ $J_{\text{CP}} = 3.0$ Hz, C-6, C-12, C-18).

Synthesevorschrift: R. A. Abramovitch, B. W. Cue Jr., *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5316-5319.

7.7.33. 3-(2-Hydroxyphenyl)acrylnitril (**59**)

In einen ausgeheizten und inertisierten 500 mL Rundkolben mit Magnetrührstäbchen, Argoneinlass, Rückflusskühler und Argonvorbeileiter wurden im Argon-Gegenstrom 10.4 g (30.8 mmol, 1.50 eq) Isopropyltriphenylphosphonium bromid (**58**) eingewogen und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Anschließend wurden 100 mL trockenes THF hinzugefügt und die farblose Suspension wurde dreimal durch Vac/Pump-Zyklen entgast. Die farblose Lösung wurde mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt und 3.45 g (30.7 mmol, 1.50 eq) KOtBu wurde in fester Form zugegeben. Die Suspension färbte sich hellgelb. Anschließend wurde für 60 min auf 50 °C erwärmt, um die Ausbildung des Ylens zu gewährleisten. Nach 60 min wurde der Ansatz zuerst auf Raumtemperatur und anschließend wieder mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. 2.17 mL (2.50 g, 20.5 mmol, 1.00 eq) Salicylaldehyd (**5**) wurden direkt mit einer Spritze hinzugefügt. Nach beendeter Zugabe wurde der Ansatz auf 80 °C erwärmt und bei dieser Temperatur 16 h gerührt. Die Suspension färbte sich nach ca. 10 min braun und der Niederschlag begann sich zu lösen, sodass nach 2 h eine beinahe klare, hellbraune Lösung vorlag. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit 200 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung hydrolysiert. Die beiden hellbraunen Phasen wurden in einem Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wurde mit 100 mL Wasser verdünnt und mit DCM (3 x 200 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (1 x 200 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Anschließend wurde durch eine G4 Glasfritte filtriert. Zuletzt wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt, ein braunes Öl, wurde durch Flash-Chromatographie (500 g SiO₂, 14.0 x 7.5 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1 (v/v), R_f = 0.22) gereinigt. Das erhaltene leicht gelbliche Pulver wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.85 g (19.6 mmol, 96 % d. Th.); hellgelber Feststoff

C₉H₇NO [145.16 g.mol⁻¹]

m_p = 124 - 128 °C

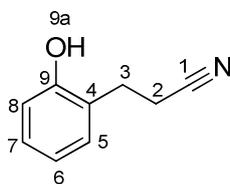
R_f = 0.22 (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1 (v/v), UV und CAM)

GC-MS (MT_50_S): t_R = 6.20 min; m/z = 145 (31 %, MP), 118 (100 %, BP), 90 (27 %), 63 (13 %), 51 (7 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300.36 MHz, CDCl_3): δ = 6.15 (d, $^3J_{\text{HH}} = 16.8$ Hz, 1H, H-2), 6.28 (s, 1H, H-9a), 6.84 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, 1H, H-8), 6.92 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.7$ Hz, 1H, H-6), 7.26 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, 1H, H-7), 7.33 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1H, H-5), 7.61, (d, $^3J_{\text{HH}} = 16.8$ Hz, 1H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.53 MHz, CDCl_3): δ = 96.8 (C-2), 116.7 (C-8), 119.3 (C-4), 121.1 (C-1), 121.1 (C-6), 129.6 (C-5), 132.4 (C-7), 147.4 (C-3), 155.5 (C-9).

7.7.34. 3-(2-Hydroxyphenyl)propennitril (60)



In einen evakuierten, ausgeheizten und mit Argon gespülten 500 mL Dreihalskolben mit Magnetrührstäbchen und Argon-Einlass wurden im Argon-Gegenstrom 1.80 g (12.4 mmol, 1.00 eq) 3-(2-Hydroxyphenyl)acrylnitril (**59**) eingewogen und in 100 mL Methanol gelöst. Anschließend wurden 360 mg (20 % (w/w)) $\text{Pd}(\text{OH})_2$ auf Kohlenstoff (20 % Pd) zugegeben. Es bildete sich eine schwarze Suspension. Über eine Orsablase und einen Hahn wurde H_2 eingeleitet. Um restliches Argon zu entfernen, wurde sechsmal evakuiert, bis das Methanol zu sieden begann und anschließend jeweils mit H_2 belüftet. Nach 3 d wurde der Umsatz kontrolliert. Da auf der GC kein Edukt mehr erkennbar war, wurde die Reaktion aufgearbeitet. Dazu wurde der Katalysator über eine Kieselgelfiltration (50.0 g SiO_2 , 4.0 x 6.0 cm) abgetrennt. Diese wurde mit einer Inertfritte unter Argon durchgeführt, um ein Entzünden des hoch reaktiven Palladiums zu verhindern. Das Produkt wurde mit 400 mL Methanol eluiert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das entstandene gelbe Öl wurde durch Flash-Chromatographie (80 g SiO_2 , 18.0 x 4.0 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 1:5 (v/v), $R_f = 0.24$) gereinigt. Abschließend wurde das erhaltene gelbe Öl im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.27 g (8.63 mmol, 70 % d. Th.); gelbes Öl

$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$ [147.17 g.mol $^{-1}$]

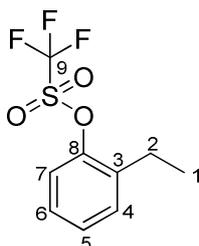
$R_f = 0.24$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:5 (v/v), UV und CAM)

GC-MS (MT_50_S): $t_R = 5.82$ min; $m/z = 147$ (29 %, MP), 107 (100 %, BP), 91 (9 %), 77 (39 %), 63 (7 %), 51 (10 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300.36 MHz, CDCl_3): δ = 2.67 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 2H, H-2), 2.96 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 2H, H-3), 5.57 (s, 1H, H-9a), 6.72 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, 1H, H-8), 6.87 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, 1H, H-6), 7.09 - 7.15 (m, 2H, H-5, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.53 MHz, CDCl_3): δ = 17.6 (C-2), 27.0 (C-3), 115.6 (C-8), 119.9 (C-1), 121.1 (C-6), 124.8 (C-4), 128.8 (C-7), 130.8 (C-5), 153.9 (C-9).

7.7.35. 2-Ethylphenyl trifluormethansulfonat (65)



In einen evakuierten, ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkkolben wurden 2.00 mL (2.08 g, 17.0 mmol, 1.00 eq) 2-Ethylphenol (**74**) im Argon-Gegenstrom eingewogen und in 19.0 mL Pyridin gelöst. Die hellgelbe Lösung wurde in einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Über ein Septum wurden mit einer Spritze langsam 4.50 mL (5.28 g, 18.7 mmol, 1.10 eq) Trifluormethansulfonsäureanhydrid vorsichtig hinzugefügt. Die Lösung färbte sich sofort hellrot und wurde nach einiger Zeit immer dunkler. Nachdem 5 min bei 0 °C gerührt worden war, wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit 120 mL Diethylether verdünnt und mit destilliertem Wasser (1 x 60 mL) ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 60 mL) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M HCl (2 x 120 mL), destilliertem Wasser (1 x 120 mL) und anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung (1 x 120 mL) gewaschen. Danach wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt, ein oranges Öl, wurde durch Flash-Chromatographie (200 g SiO_2 , 37.0 x 3.5 cm, Eluent: Cyclohexan, $R_f = 0.34$) gereinigt. Das erhaltene farblose Öl wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 3.79 g (14.9 mmol, 87 % d. Th.); farbloses Öl

$\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$ [254.23 g.mol $^{-1}$]

$R_f = 0.34$ (Cyclohexan, UV)

GC-MS (MT_50_S): $t_R = 4.22$ min; $m/z = 254$ (20 %, MP), 121 (60 %), 103 (34 %), 91 (87 %), 77 (100 %, BP), 69 (74 %), 51 (24 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300.36 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, 3H, H-1), 2.68 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 2H, H-2), 7.15 - 7.30 (m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.53 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1$ (C-1), 23.1 (C-2), 117.6 (q, $^1J_{\text{CF}} = 303$ Hz, C-9), 121.4 (C-7), 127.8 (C-5), 128.7 (C-6), 130.7 (C-3), 136.7 (C-4), 148.2 (C-8).

7.7.36. Allgemeine Vorschrift zur Suzuki-Kupplung (A)

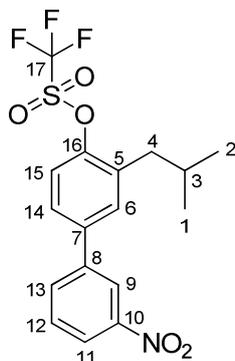
In einen evakuierten, ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkkolben wurden im Argon-Gegenstrom die jeweilige Phenylboronsäure (1.20 eq), CsF (2.00 eq) und $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (0.05 eq) eingewogen. Die Feststoffe wurden im Ölpumpenvakuum getrocknet. In einen zweiten, genau wie zuvor beschrieben, präparierten Schlenkkolben wurde das entsprechende Iodphenyl-Derivat (1.00 eq) eingewogen und in absolutem 1,2-DME gelöst. Auch die getrockneten Feststoffe wurden in absolutem 1,2-DME gelöst. Beide Lösungen wurden dreimal mit Vac/Pump-Zyklen entgast. Über eine Transferkanüle wurde die Iodphenyl-Lösung langsam zu der Lösung der restlichen Edukte getropft. Nach beendeter Zugabe wurde der Ansatz auf 80 °C erwärmt und gerührt. Nach und nach bildete sich immer mehr grau-brauner Niederschlag. Nach ungefähr 20 h hatten sich die Edukte vollständig umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde der Katalysator durch eine Filtration über SiO_2 abgetrennt. Das Produkt wurde dabei mit Methanol eluiert.

7.7.37. Allgemeine Vorschrift zur Suzuki-Kupplung (B)

In einen evakuierten, ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkkolben wurden im Argon-Gegenstrom die jeweilige Phenylboronsäure (1.20 eq), Cs_2CO_3 (2.00 eq) und $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (0.05 eq) eingewogen. Die Feststoffe wurden im Ölpumpenvakuum getrocknet. In einen zweiten, genau wie zuvor beschrieben, präparierten Schlenkkolben wurde das entsprechende Phenyltrifluormethansulfonat-Derivat (1.00 eq) eingewogen und in absolutem 1,2-DME gelöst. Auch die getrockneten Feststoffe wurden in absolutem 1,2-DME gelöst. Beide Lösungen wurden dreimal mit Vac/Pump-Zyklen entgast. Über eine Transferkanüle wurde die Phenyltrifluormethansulfonat-Lösung langsam zu der Lösung der restlichen Edukte getropft. Nach beendeter Zugabe wurde der Ansatz auf 80 °C erwärmt. Nach und nach bildete sich immer mehr grau-brauner Niederschlag. Nach ungefähr 5 h

hatten sich die Edukte vollständig umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde der Katalysator durch eine Filtration über SiO_2 abgetrennt. Das Produkt wurde dabei mit Methanol eluiert.

7.7.38. 3-Isobutyl-3'-nitrophenyl-4-yl trifluormethansulfonat (69)



Die Synthese dieser Verbindung wurde durchgeführt, wie in der allgemeinen Vorschrift zur SUZUKI-Kupplung (A) beschrieben. Verwendet wurden dabei 35.9 mg (1.47 mmol, 1.20 eq) 3-Nitrophenylboronsäure (**68**), 245 mg (1.47 mmol, 2.00 eq) CsF und 50.0 mg (61.0 μmol , 0.05 eq) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ in 50.0 mL 1,2-DME gelöst, sowie 500 mg (1.22 mmol, 1.00 eq) 4-Iod-2-isobutylphenyl trifluormethansulfonat (**1**) in 25.0 mL 1,2-DME gelöst. Im Unterschied zur allgemeinen Vorschrift (A) wurde dieser Versuch jedoch bei 80 °C durchgeführt. Zu Beginn war das Reaktionsgemisch eine rot-braune Suspension, die während des Erwärmens immer heller wurde. Als 80 °C erreicht waren, färbte sie sich nach ungefähr 5 min dunkelbraun. Mit der Zeit bildete sich immer mehr grau-brauner Niederschlag. Nach 20 h hatten sich die Edukte vollständig umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde der Katalysator durch eine Filtration durch SiO_2 (50.0 g, 4.0 x 6.0 cm) abgetrennt. Das Produkt wurde dabei mit 500 mL Methanol eluiert.

Das Rohprodukt, ein dunkelbrauner Feststoff, wurde durch Flash-Chromatographie (80.0 g SiO_2 , 17.0 x 4.0 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 20:1 (v/v), $R_f = 0.19$) gereinigt. Das erhaltene braune Öl wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 468 mg (1.16 mmol, 95 % d. Th.); braunes Öl

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ [403.37 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$]

MS (TOF MSEI+) für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}^+$: berechnet: 403.0701
 gemessen: 403.0720

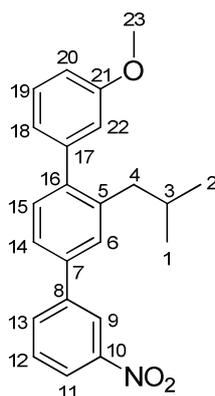
$R_f = 0.19$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 20:1 (v/v), UV und CAM)

GC-MS (MT_50_S): $t_R = 8.04$ min; $m/z = 403$ (11 %, MP), 270 (14 %), 228 (100 %, BP), 207 (16 %), 182 (13 %), 152 (21 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300.36 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 6H, H-1, H-2), 1.99 (n, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 1H, H-3), 2.65 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 2 H, H-4), 7.35 - 7.38 (m, 1H, H-15), 7.48 - 7.52 (m, 2H, H-6, H-14), 7.63 (t, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 1H, H-12), 7.87 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, 1H, H-11), 8.23 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, 1H, H-13), 8.40 (t, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, 1H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.53 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.4$ (C-1, C-2), 29.5 (C-3), 39.6 (C-4), 118.7 (q, $^1J_{\text{CF}} = 320$ Hz, C-17), 122.2 (C-9, C-15), 122.8 (C-11), 126.7 (C-14), 130.1 (C-5), 130.9 (C-12), 133.2 (C-9), 35.5 (C-7), 138.9 (C-13), 141.4 (C-8), 148.6 (C-10), 148.9 (C-16).

7.7.39. 3-Nitro-2'-isobutyl-3''-methoxyterphenyl (70)



Die Synthese dieser Verbindung wurde durchgeführt, wie in der allgemeinen Vorschrift zur SUZUKI-Kupplung (B) beschrieben. Verwendet wurden dabei 22.6 mg (149 μmol , 1.20 eq) 3-Methoxyphenylboronsäure (**66**), 80.8 mg (248 μmol , 2.00 eq) Cs_2CO_3 und 5.06 mg (6.20 μmol , 0.05 eq) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ in 2.00 mL 1,2-DME gelöst, sowie 50.0 mg (124 μmol , 1.00 eq) 3-Isobutyl-3'-nitrobiphenyl-4-yl trifluormethansulfonat (**69**) in 1.00 mL 1,2-DME gelöst. Vor dem Aufheizen konnte man den Ansatz als braune Suspension beschreiben. Während dem Erhitzen wurde die Suspension ein wenig dunkler. Nach und nach bildete sich immer mehr grau-brauner Niederschlag. Nach 4 h hatten sich die Edukte vollständig umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde der Katalysator durch eine Filtration über SiO_2 (10.0 g, 1.5 x 3.0 cm) abgetrennt. Das Produkt wurde dabei mit 50.0 mL Methanol eluiert.

Das Rohprodukt, ein brauner Feststoff, wurde durch Flash-Chromatographie (5.00 g SiO_2 , 12.0 x 1.0 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 100:1 (v/v), $R_f = 0.20$) gereinigt. Das erhaltene hellgelbe Öl wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 38.2 mg (105 μmol , 85 % d. Th.); hellgelbes Öl

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ [361.43 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$]

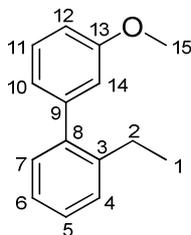
$R_f = 0.20$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 100:1 (v/v), UV und CAM)

GC-MS (MP_100_L): $t_R = 8.87$ min; $m/z = 361$ (90 %, MP), 318 (100 %, BP), 272 (15 %), 239 (23 %), 226 (14 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300.36 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.77$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 6H, H-1, H-2), 1.74 (n, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 1H, H-3), 2.58 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 2H, H-4), 3.83 (s, 3H, H-23), 6.85 - 6.92 (m, 3H, H-14, H-18, H-20), 7.30 - 7.35 (m, 2H, H-6, H-19), 7.46 - 7.49 (m, 2H, H-15, H-22), 7.60 (t, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 1H, H-12), 7.64 (bd, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 1H, H-13), 8.19 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, 1H, H-11), 8.47-8.48 (m, 1H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.53 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.5$ (C-1, C-2), 30.0 (C-3), 42.4 (C-4), 55.5 (C-23), 112.6 (C-20), 115.3 (C-18), 122.0 (C-14), 122.1 (C-9), 122.2 (C-11), 124.5 (C-9), 128.8 (C-15), 129.3 (C-19), 129.9 (C-12), 131.0 (C-6), 133.2 (C-13), 137.6 (C-17), 140.4 (C-5), 142.8 (C-8), 143.0 (C-7), 149.0 (C-10), 159.5 (C-21).

7.7.40. 2-Ethyl-3'-methoxybiphenyl (67)



Die Synthese dieser Verbindung wurde durchgeführt, wie in der allgemeinen Vorschrift zur SUZUKI-Kupplung (B) beschrieben. Verwendet wurden dabei 35.9 mg (236 μmol , 1.20 eq) 3-Methoxyphenylboronsäure (**66**), 128 mg (393 μmol , 2.00 eq) Cs_2CO_3 und 8.04 mg (9.85 μmol , 0.05 eq) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ in 2.00 mL 1,2-DME gelöst, sowie 50.0 mg (197 μmol , 1.00 eq) 2-Ethylphenyl trifluormethansulfonat (**65**) in 1.00 mL 1,2-DME gelöst. Vor dem Aufheizen konnte man den Ansatz als braune Suspension beschreiben. Nach dem Erhitzen war die Suspension eher grün-braun. Nach und nach bildete sich immer mehr grau-brauner Niederschlag. Nach 5 h hatten sich die Edukte vollständig umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde der Katalysator durch eine Filtration über SiO_2 (10.0 g, 1.5 x 3.0 cm) abgetrennt. Das Produkt wurde dabei mit 50.0 mL Methanol eluiert.

Das Rohprodukt, ein brauner Feststoff, wurde durch Flash-Chromatographie (10.0 g SiO₂, 17.0 x 1.0 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 200:1 (v/v), R_f = 0.26) gereinigt. Das erhaltene hellgelbe Öl wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 32.8 mg (155 µmol, 79 % d. Th.); hellgelbes Öl

C₁₅H₁₆O [212.29 g.mol⁻¹]

MS (TOF MSEI+) für C₁₅H₁₆O⁺: berechnet: 212.1201
 gemessen: 212.1209

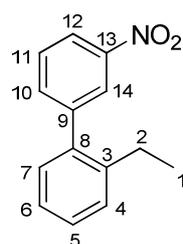
R_f = 0.26 (Cyclohexan/Ethylacetat = 200:1 (v/v), UV und CAM)

GC-MS (MT_50_S): t_R = 6.36 min; m/z = 212 (100 %, MP, BP), 197 (74 %), 181 (69 %), 165 (63 %), 153 (36 %), 115 (14 %).

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 3H, H-1), 2.53 (q, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-2), 3.75 (s, 3H, H-15), 6.77-6.83 (m, 3H, H-7, H-10, H-12), 7.11-7.26 (m, 5H, H-4, H-5, H-6, H-11, H-14).

¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl₃): δ = 15.9 (C-1), 26.4 (C-2), 5.4 (C-15), 112.5 (C-12), 115.1 (C-14), 121.9 (C-10), 125.7 (C-7), 127.7 (C-6), 128.8 (C-5), 129.2 (C-4), 130.0 (C-11), 141.7 (C-8), 141.8 (C-9), 143.6 (C-3), 159.4 (C-13).

7.7.41. 2-Ethyl-3'-nitrobiphenyl (73)



Die Synthese dieser Verbindung wurde durchgeführt, wie in der allgemeinen Vorschrift zur SUZUKI-Kupplung (B) beschrieben. Verwendet wurden dabei 39.4 mg (236 µmol, 1.20 eq) 3-Nitrophenylboronsäure (**68**), 128 mg (393 µmol, 2.00 eq) CsCO₃ und 8.04 mg (9.85 µmol, 0.05 eq) PdCl₂(dppf).DCM in 2.00 mL 1,2-DME gelöst, sowie 50.0 mg (197 µmol, 1.00 eq) 2-Ethylphenyl trifluormethansulfonat (**65**) in 1.00 mL 1,2-DME gelöst. Vor dem Aufheizen konnte man den Ansatz als braune Suspension beschreiben. Nach dem Erhitzen wurde die Suspension etwas dunkler. Nach und nach bildete sich immer mehr grau-brauner Niederschlag. Nach 4 d lag der Umsatz bei 91 %. Die Reaktion wurde zu diesem Zeitpunkt

abgebrochen und anschließend aufgearbeitet. Zur Aufarbeitung wurde der Katalysator durch eine Filtration über SiO₂ (10.0 g, 1.5 x 3.0 cm) abgetrennt. Das Produkt wurde dabei mit 50.0 mL Methanol eluiert.

Das Rohprodukt, ein rot-brauner Feststoff, wurde durch Flash-Chromatographie (30.0 g SiO₂, 23.0 x 2.0 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 40:1 (v/v), R_f = 0.34) gereinigt. Das erhaltene hellgelbe Öl wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 23.2 mg (102 µmol, 52 % d. Th.); hellgelbes Öl

C₁₄H₁₃NO₂ [227.26 g.mol⁻¹]

R_f = 0.34 (Cyclohexan/Ethylacetat = 40:1 (v/v), UV und CAM)

GC-MS (MT_50_S): t_R = 6.94 min; m/z = 227 (77 %, MP), 212 (27 %), 181 (21 %), 165 (100 %, BP), 152 (20 %), 115 (9 %).

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): δ = 1.09 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 3H, H-1), 2.56 (q, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-2), 7.16 - 7.19 (m, 1H, H-4), 7.23 - 7.28 (m, 1H, H-6), 7.32 - 7.35 (m, 2H, H-7, H-5), 7.54 - 7.65 (m, 2H, H-10, H-11), 8.19 - 8.22 (m, 2H, H-12, H-14).

¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl₃): δ = 15.7 (C-1), 26.2 (C-2), 122.0 (C-12), 124.2 (C-14), 126.1 (C-7), 128.7 (C-6), 129.1 (C-5), 129.2 (C-4), 129.9 (C-11), 135.5 (C-10), 139.2 (C-8), 141.6 (C-9), 143.7 (C-3), 148.2 (C-13).

8. Literaturverzeichnis

- [1] J. B. Laursen, J. Nielsen, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1663-1685.
- [2] C. G. Cummings, A. D. Hamilton, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 341-346.
- [3] L. Pauling, R. B. Corey, H. R. Branson, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1951**, *37*, 205-211.
- [4] D. J. Barlow, J. M. Thornton, *J. Mol. Biol.* **1988**, *201*, 601-619.
- [5] F. S. Cordes, J. N. Bright, M. S. P. Sansom, *J. Mol. Biol.* **2002**, *323*, 951-960.
- [6] I. Saraogi, C. D. Incarvito, A. D. Hamilton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9691-9694.
- [7] N. E. Shepherd, H. N. Hoang, V. S. Desai, E. Letouze, P. R. Young, D. P. Fairlie, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13284-13289.
- [8] E. Jacoby, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 891-893.
- [9] A. S. Dudkina, C. W. Lindsley, *Curr. Top. Med. Chem.* **2007**, *7*, 952-960.
- [10] Y. Che, B. R. Brooks, G. R. Marshall, *Biopolymers* **2007**, *86*, 288-297.
- [11] J. Garner, M. M. Harding, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3577-3585.
- [12] D. C. Horwell, W. Howson, G. S. Ratcliffe, H. M. G. Willems, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 33-42.
- [13] D. A. Guarracino, B. N. Bullock, P. S. Arora, *Biopolymers* **2010**, *95*, 1-7.
- [14] T. Berg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2462-2481.
- [15] L. L. Conte, C. Chothia, J. Èl Janin, *J. Mol. Biol.* **1999**, *285*, 2177-2198.
- [16] A. A. Bogan, K. S. Thorn, *J. Mol. Biol.* **1999**, *280*, 1-9.
- [17] J. M. Davis, L. K. Tsou, A. D. Hamilton, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 326-334.
- [18] I. S. Moreira, P. A. Fernandes, M. J. Ramos, *Proteins: Struct., Funct., Bioinf.* **2007**, *68*, 803-812.
- [19] B. P. Orner, J. T. Ernst, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5382-5383.
- [20] H. Oguri, S. Tanabe, A. Oomura, M. Umetsu, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5801-5805.

- [21] A. S. Voisin-Chiret, M. Muraglia, G. Burzicki, S. Perato, F. Corbo, J. Sopková-de Oliveira Santos, C. Franchini, S. Rault, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8000-8005.
- [22] J. M. Davis, A. Truong, A. D. Hamilton, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5405-5408.
- [23] M. C. Bagley, C. Glover, A. Merritt, *Synlett* **2007**, *16*, 2459-2482.
- [24] A. Volonterio, L. Moisan, J. Rebek Jr., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3733-3736.
- [25] S. M. Biros, L. Moisan, E. Mann, A. Carella, D. Zhai, J. C. Reed, J. Rebek Jr., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4641-4645.
- [26] J. M. Rodriguez, A. D. Hamilton, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7443-7446.
- [27] J. M. Rodriguez, N. T. Ross, W. P. Katt, D. Dhar, G. Lee, A. D. Hamilton, *ChemMedChem* **2009**, *4*, 649-656.
- [28] C. G. Cummings, N. T. Ross, W. P. Katt, A. D. Hamilton, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 25-28.
- [29] L. Moisan, S. Odermatt, N. Gombosuren, A. Carella, J. Rebek Jr., *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *10*, 1673-1676.
- [30] I. Ehlers, P. Maity, J. Aubé, B. König, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *13*, 2472-2490.
- [31] E. Ko, J. Liu, L. M. Perez, G. Lu, A. Schaefer, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 462-477.
- [32] J. H. Lee, Q. Zhang, S. Jo, S. C. Chai, M. Oh, W. Im, H. Lu, H.-S. Lim, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 676-679.
- [33] P. Tošovská, P. S. Arora, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1588-1591.
- [34] I. C. Kim, A. D. Hamilton, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1751-1754.
- [35] P. Restorp, J. Rebek Jr., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5909-5911.
- [36] J.-M. Ahn, S.-Y. Han, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3543-3547.
- [37] T.-K. Lee, J.-M. Ahn, *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 107-111.
- [38] S. Marimganti, M. N. Cheemala, J.-M. Ahn, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4418-4421.
- [39] H. Yin, G. Lee, H. S. Park, G. A. Payne, J. M. Rodriguez, S. M. Sebt, A. D. Hamilton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2704-2707.

- [40] L. Chen, H. Yin, B. Farooqi, S. Sebti, A. D. Hamilton, J. Chen, *Mol. Cancer Ther.* **2005**, *4*, 1019-1025.
- [41] H. Yin, G. Lee, K. A. Sedey, O. Kutzki, H. S. Park, B. P. Orner, J. T. Ernst, H.-G. Wang, S. M. Sebti, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10191-10196.
- [42] I. Saraogi, A. D. Hamilton, *Biochem. Soc. Trans.* **2008**, *36*, 1414-1417.
- [43] J. T. Ernst, J. Becerril, H. S. Park, H. Yin, A. D. Hamilton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 535-539.
- [44] J. Becerril, A. D. Hamilton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4471-4473.
- [45] A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168.
- [46] A. Shaginian, L. R. Whitby, S. Hong, I. Hwang, B. Farooqi, M. Searcey, J. Chen, P. K. Vogt, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5564-5572.
- [47] Y. Zhang, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3076-3077.
- [48] A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478-5486.
- [49] A. Roglans, A. Pla-Quintana, M. Moreno-Mañas, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622-4643.
- [50] B. Koppenhoefer, V. Schurig, *Org. Synth.* **1988**, *66*, 151-155.
- [51] M. Makosza, J. Winiarski, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 282-289.
- [52] M. Makosza, *Russ. Chem. Rev.* **1989**, *58*, 747-757.
- [53] D. J. Bull, M. J. Fray, M. C. Mackenny, K. A. Malloy, *Synlett* **1996**, *7*, 647-648.
- [54] A. P. Krapcho, *Synthesis* **1982**, *10*, 805-822.
- [55] F. Crestey, V. Collot, S. Stiebing, S. Rault, *Synthesis* **2006**, *20*, 3506-3514.
- [56] M. Toumi, F. Couty, G. Evano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 572-575.
- [57] K. Fuji, T. Morimoto, K. Tsutsumi, K. Kakiuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2409-2411.
- [58] A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1557-1565.
- [59] S. Punna, S. Meunier, M. G. Finn, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2777-2779.
- [60] R. Adams, A. F. Thal, *Org. Synth.* **1922**, *2*, 59-60.

- [61] W. Wenner, *Org. Synth.* **1952**, 32, 92-95.
- [62] A.-S. Castanet, F. Colobert, P.-E. Broutin, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5047-4048.
- [63] M. C. Carreno, J. L. Garcia Ruano, G. Sanz, M. A. Toledo, A. Urbano, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4081-4084.
- [64] R. A. Abramovitch, B. W. Cue Jr., *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5316-5319.

9. Abkürzungsverzeichnis

9.1. Analytische Methoden

APT	Attached Proton Test
BP	Basispeak
COSY	Correlation Spectroscopy
DC	Dünnschichtchromatographie
2D-DC	zweidimensionale-Dünnschichtchromatographie
EI	Elektronenstoß-Ionisation
eV	Elektronenvolt
GC	Gaschromatographie
GC-MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
<i>J</i>	Kopplungskonstante
<i>m/z</i>	Masse-Ladungs-Verhältnis
MHz	Megahertz
MP	Molekülpeak
MS	Massenspektrometrie
NMR	magnetische Kernresonanz (nuclear magnetic resonance)
bd	breites Dublett
d	Dublett
dd	Dublett von Dublett

ddd	Dublett von Dublett von Dublett
dq	Dublett von Quartett
dp	Dublett von Pentett
dt	Dublett eines Triplets
h	Hexett
m	Multiplett
md	Multiplett von Dublett
o	Oktett
n	Nonett
q	Quartett
s	Singulett
t	Triplett
ppm	parts per million
R _f	Retentionsfaktor
t _R	Retentionszeit
UV	ultraviolett
v/v	Verhältnis Volumen zu Volumen
v/v/v	Verhältnis Volumen zu Volumen zu Volumen
δ	chemische Verschiebung in ppm (parts per million)
λ	Wellenlänge

9.2. Chemische Formeln

AcOH	Essigsäure
AcOH glacial	Eisessig
Ar	Aryl-Rest

CAM	Cerammoniummolybdat
DCM	Dichlormethan
DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid
1,2-DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphano)ferrocen
EtOH	Ethanol
KOtBu	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
MeOH	Methanol
OAc	Acetat
Pd-C	Palladium auf Aktivkohle
Pd(OH) ₂ -C	Palladiumhydroxid auf Aktivkohle
Tf	Triflat
Tf ₂ O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran

9.3. Sonstige

%	Prozent
°C	Grad Celsius
α	Alpha
Abb.	Abbildung
Å	Angström
β	Beta
Bcl	B-Zellen-Lymphom

BH3	Bcl-2-homologe Domäne 3
bzw.	beziehungsweise
CaM	Calmodulin
cm	Zentimeter
CoA	Coenzym A
d	Tage
D	Asparaginsäure
D	Dexter
d. Th.	der Theorie
eq	Äquivalent
ER	Estrogen Rezeptor
<i>et al.</i>	et alii (übersetzt: und andere)
F (Phe)	Phenylalanin
g	Gramm
GRIP1	Glutamate receptor-interacting protein 1
h	Stunden
HDM2	human double minute 2
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
I (Ile)	Isoleucin
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
K	Lysin
K _i	Dissoziationskonstante des Enzym-Inhibitor Komplexes
kJ	Kilojoule
L (Leu)	Leucin
L	Laevus

L	Liter
logP _(OW)	Verteilungskoeffizient zwischen Octanol und H ₂ O
m	Meter
M	Molar
mbar	Millibar
μL	Mikroliter
mm	Millimeter
μm	Mikrometer
μM	Mikromolar
μmol	Mikromol
mg	Milligramm
min	Minuten
mL	Milliliter
mmol	Millimol
Mol%	Molprozent
N	Normal
nM	Nanomolar
<i>o</i>	<i>ortho</i>
p53	Protein 53
Q	Glutamin
R	Arginin
Rac1	Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1
RF	Rückfluss
RT	Raumtemperatur
S	Sinistra

<i>sec</i>	Sekundär
smMLCK	smooth muscle myosin light chain kinase
T (Thr)	Threonin
Tab.	Tabelle
<i>tert</i>	Tertiär
V (Val)	Valin
VNS	Vicarious Nucleophilic Substitution
W (Trp)	Tryptophan
w/w	Verhältnis Masse zu Masse
Y	Tyrosin

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Rolf Breinbauer bedanken, nicht nur für die interessante Themenstellung, aus der diese Arbeit entstanden ist, sondern auch für die freundliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe. Er war außerdem immer für anregende Diskussionen und etwaige Hilfestellungen bereit.

Besonderer Dank gilt Herrn Dipl.-Chem. Martin Peters dafür, dass er immer für mich da war und ich sehr viel von seinen praktischen Erfahrungen und seinem Wissen lernen konnte. Auch bei Herrn Dipl.-Chem. Hilmar Schröder möchte ich mich dafür bedanken, dass er immer bereit war meine Fragen zu beantworten und dafür, dass er seine Erfahrungen an mich weiterzugeben.

Danke sagen möchte ich dem gesamten Arbeitskreis für die freundliche Aufnahme in die Arbeitsgruppe, der NMR-Gruppe des IORGC der TU Graz für die Aufnahme der NMR-Spektren und Herrn Prof. Dr. Saf mit seiner Arbeitsgruppe für die Aufnahme der HRMS-Spektren. Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei Elisabeth Seidler für die tatkräftige Unterstützung im Labor.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir dieses Studium erst ermöglicht haben. Sie haben mich nicht nur in finanzieller Hinsicht unterstützt, sondern auch für alle anderen Sorgen und Probleme stets ein offenes Ohr gehabt. Dennoch haben sie mir immer vertraut und gewusst, dass ich meinen Weg gehen werde. Dank gilt auch meinem Bruder, der es nicht nur versteht, für Ablenkung zu sorgen, sondern auf den man sich in allen Dingen einfach verlassen kann.

Der vermutlich größte Dank gilt meinem Freund Mario. Du hast mich nicht nur durch deine Zuneigung und Freundschaft unterstützt, deine mittlerweile umfangreiche praktische und theoretische Erfahrung war eine sehr große Hilfe für mich. Obwohl du in derselben Situation warst, hast du alle meine Launen nicht nur ertragen, sondern auch immer anspornende oder aufbauende Worte gefunden. Deine Unterstützung bedeutet mir sehr viel und es macht mir einfach Spaß, mit dir alle auftretenden Probleme, insbesondere die chemischen, zu diskutieren und zu meistern. Danke!

11. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen/Hilfsmittel nicht benutzt, und die den benutzten Quellen wörtlich und inhaltlich entnommene Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

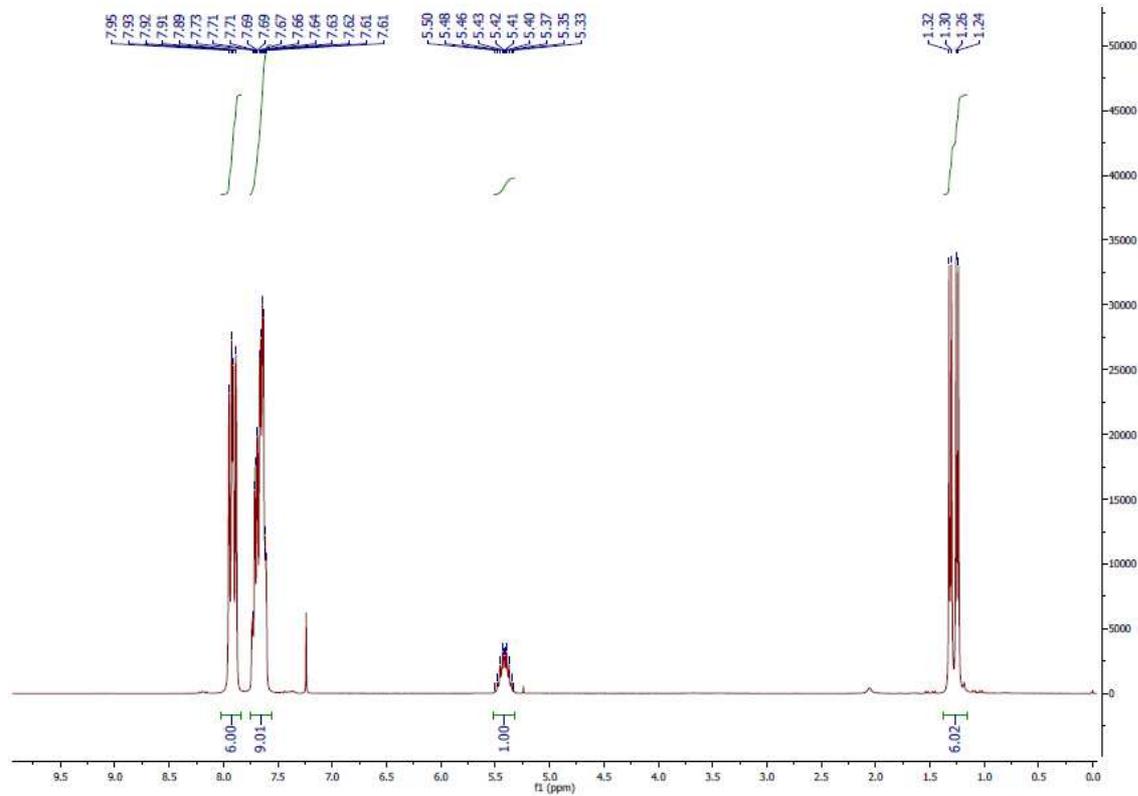
Graz, am 17.8.2011

Melanie Lee

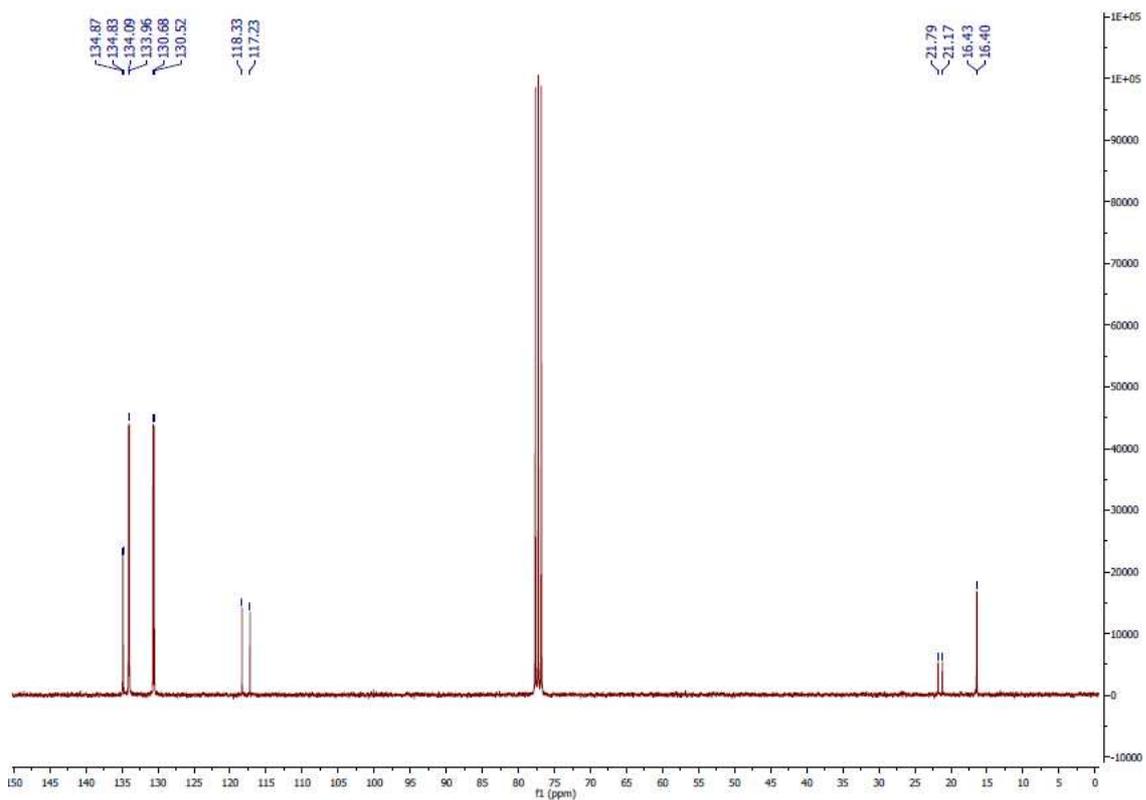
(Unterschrift)

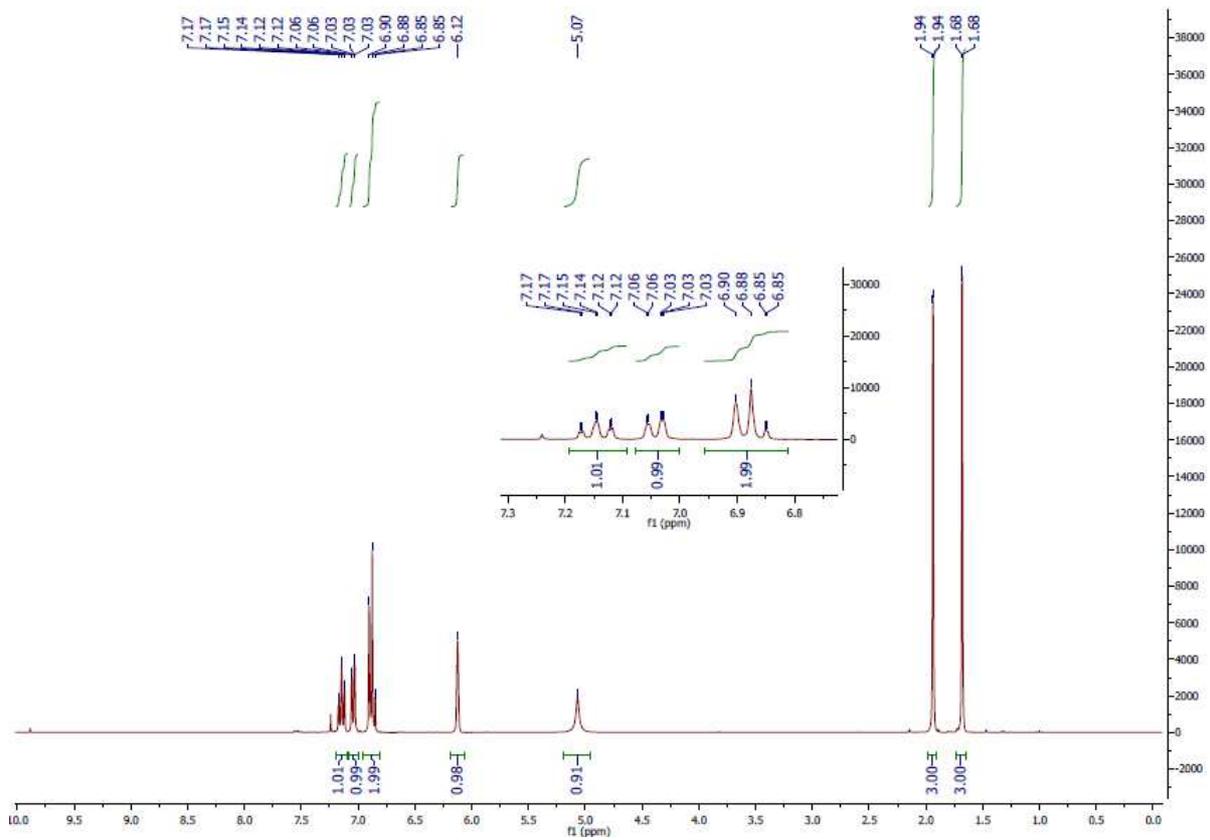
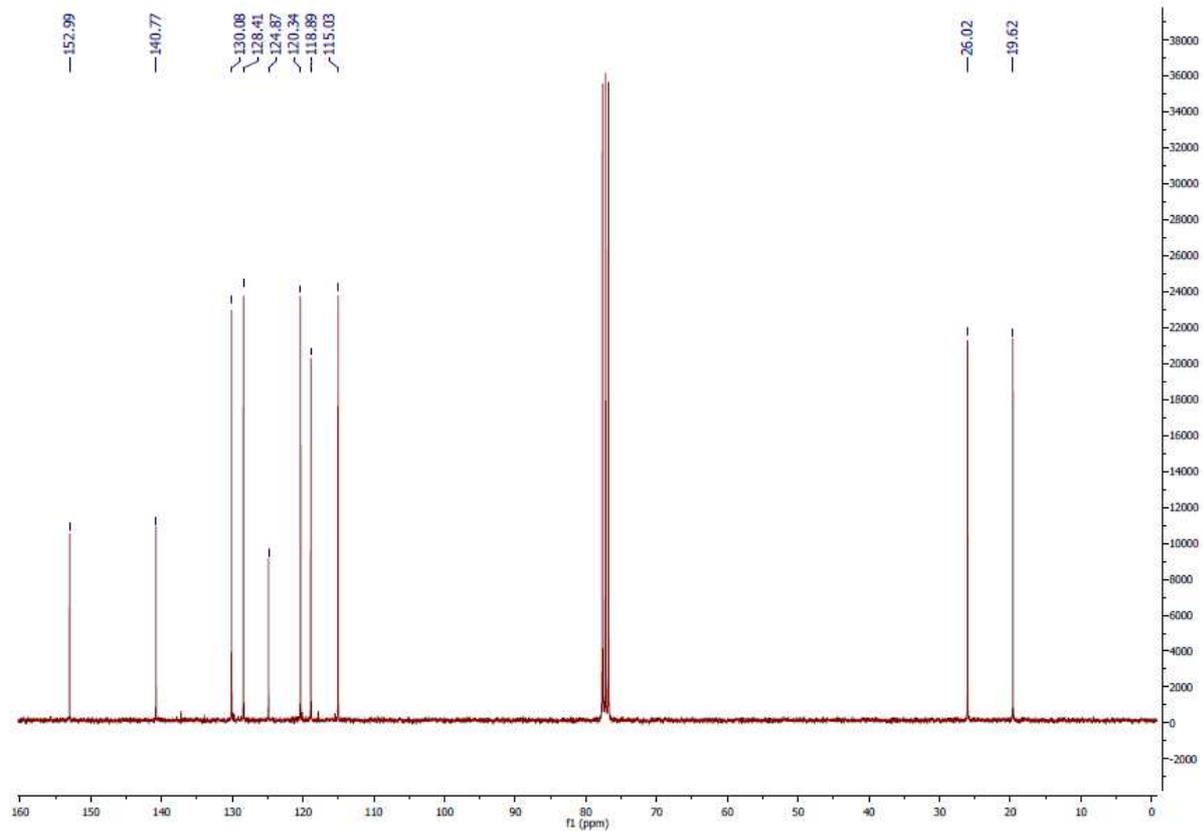
12. Anhang

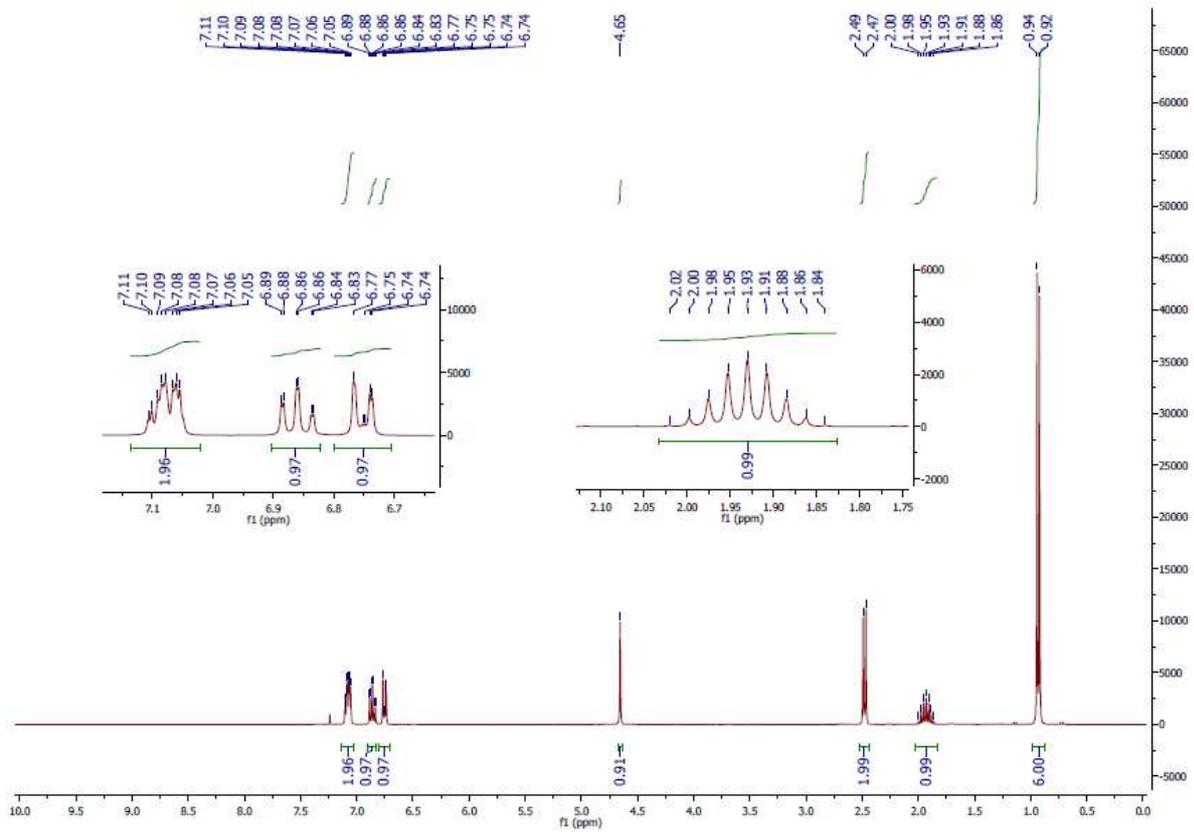
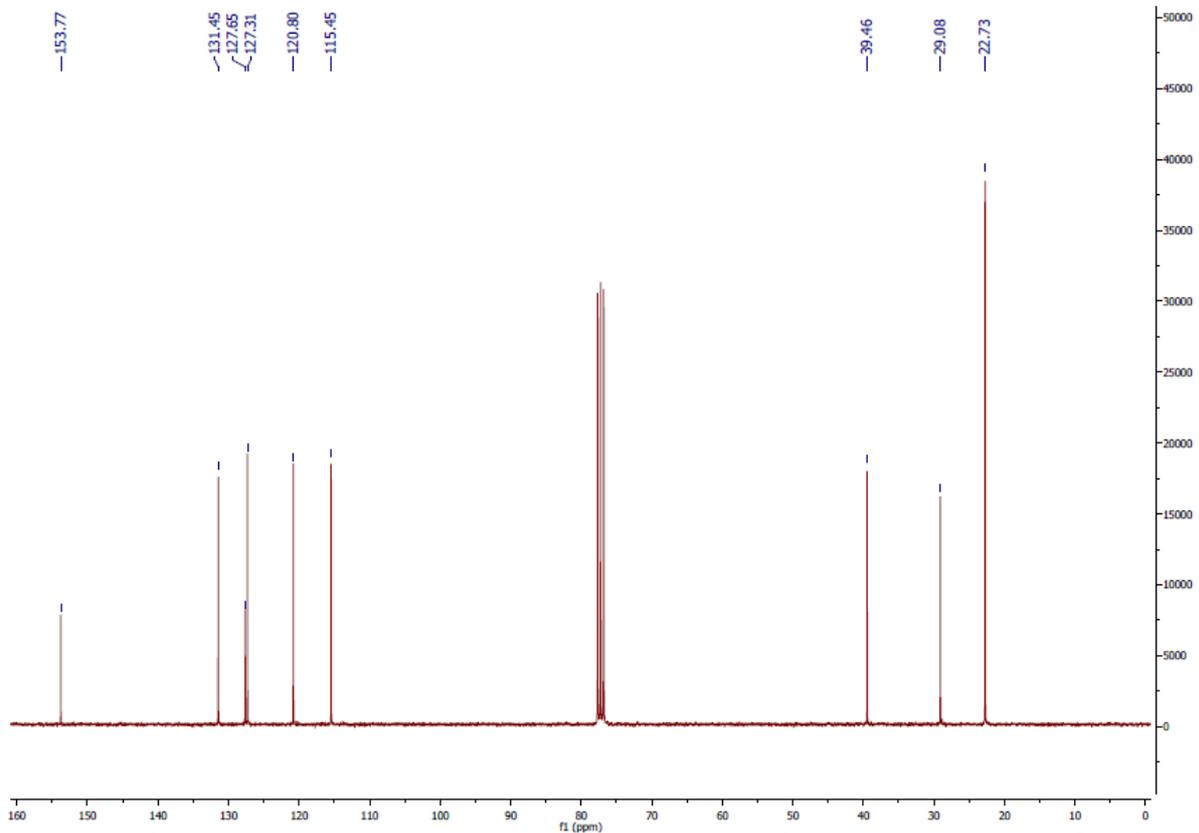
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Isopropyltriphenylphosphonium bromid (4)

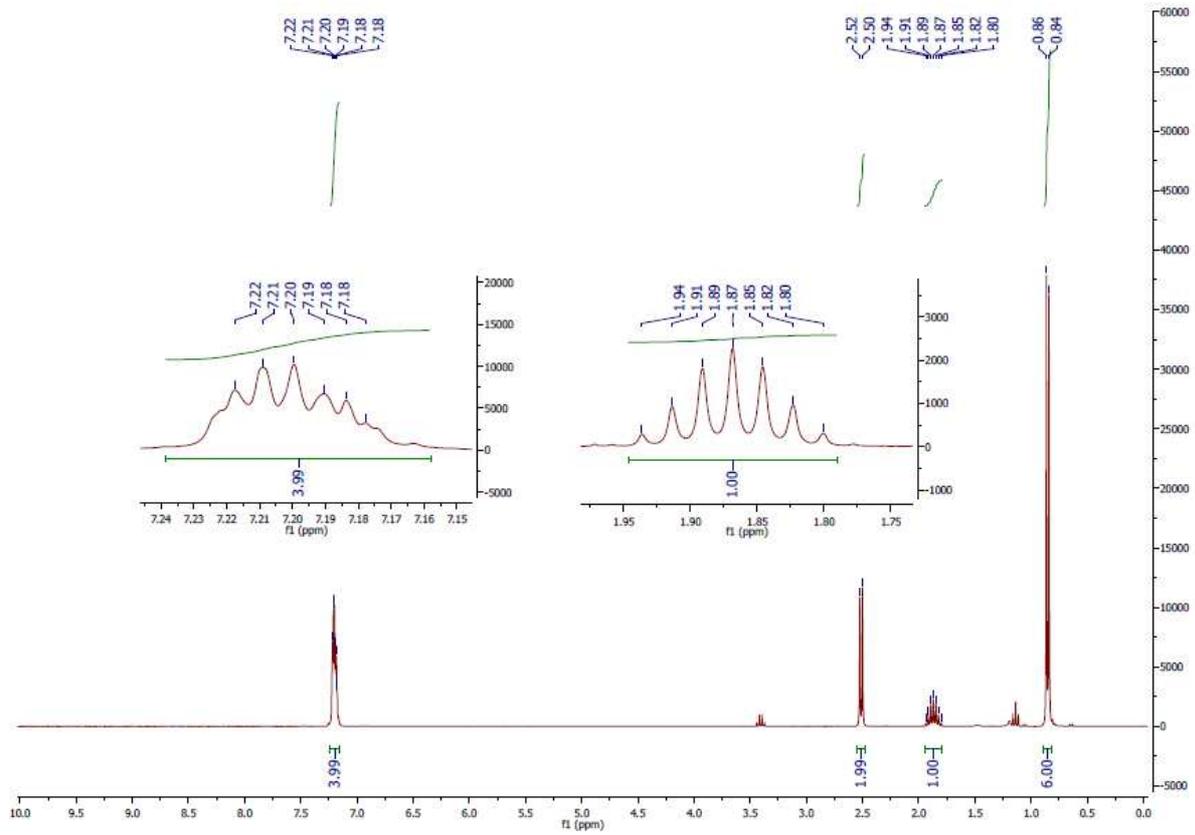
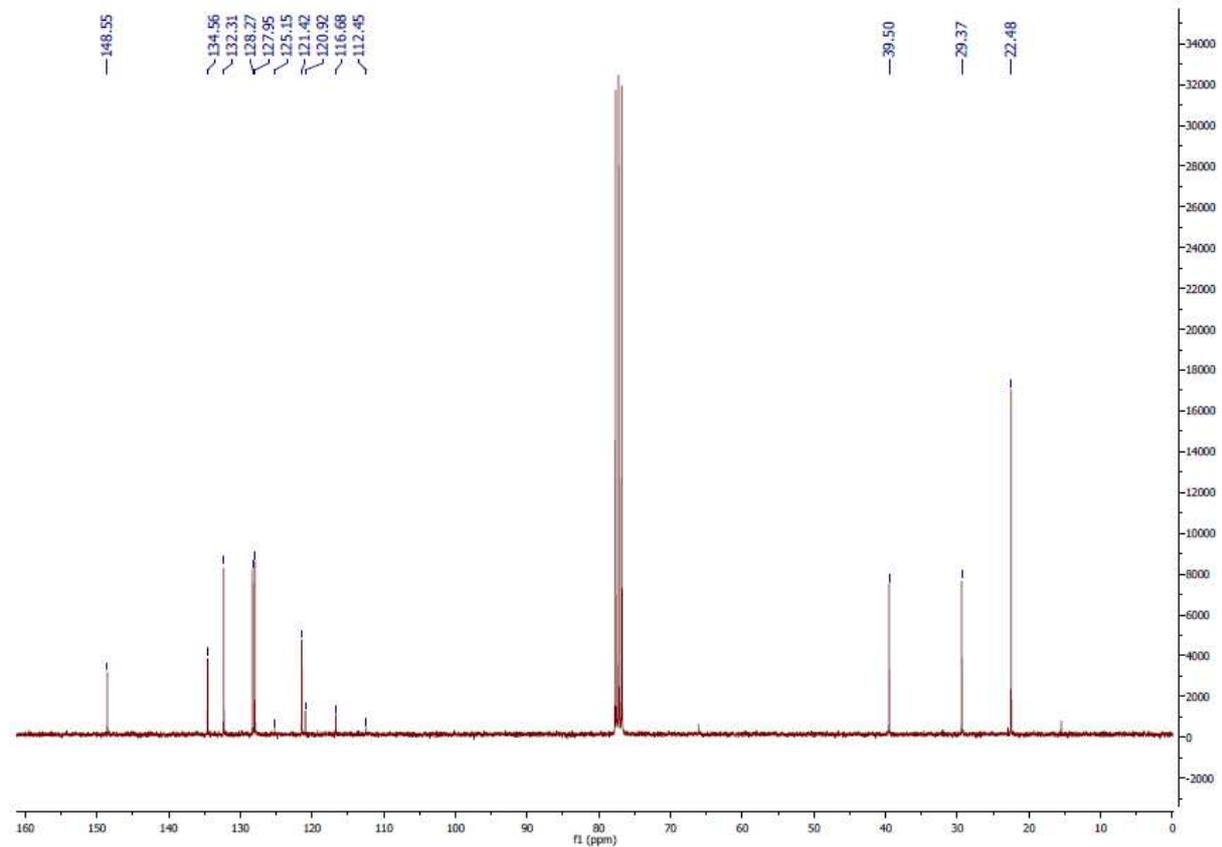


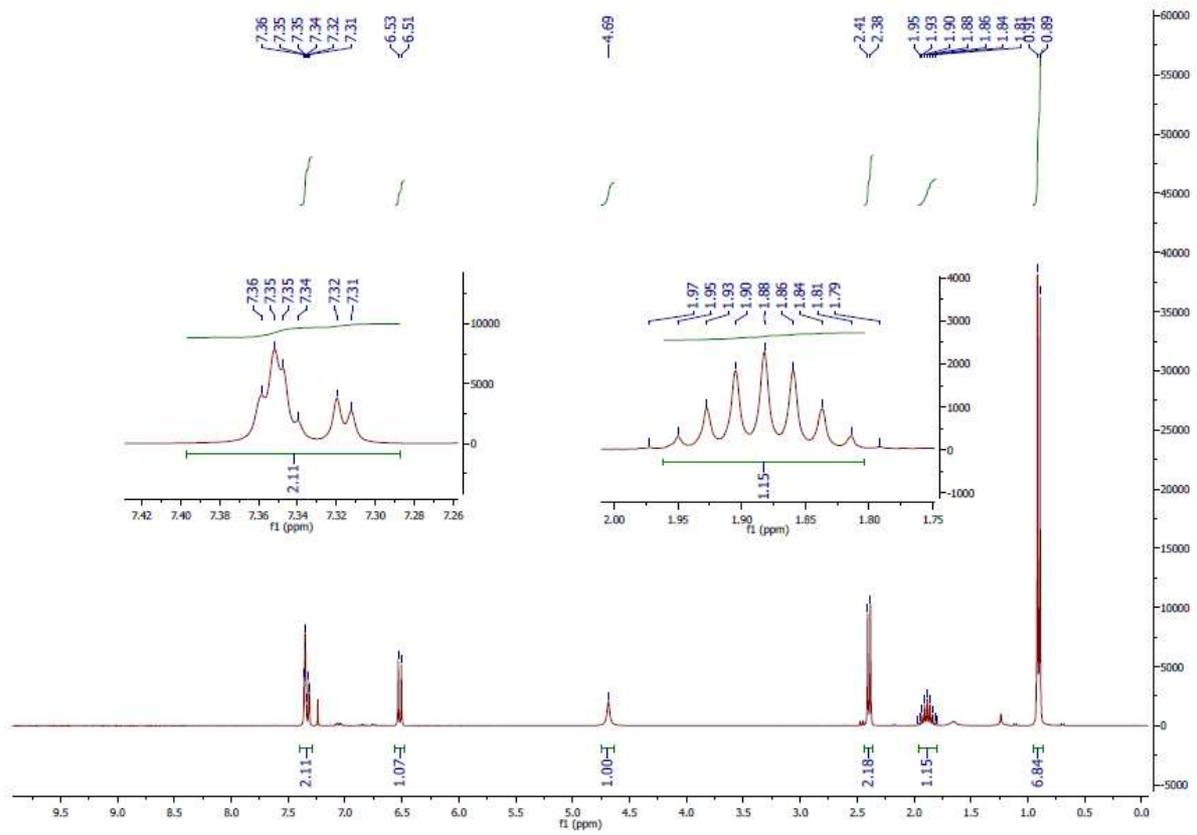
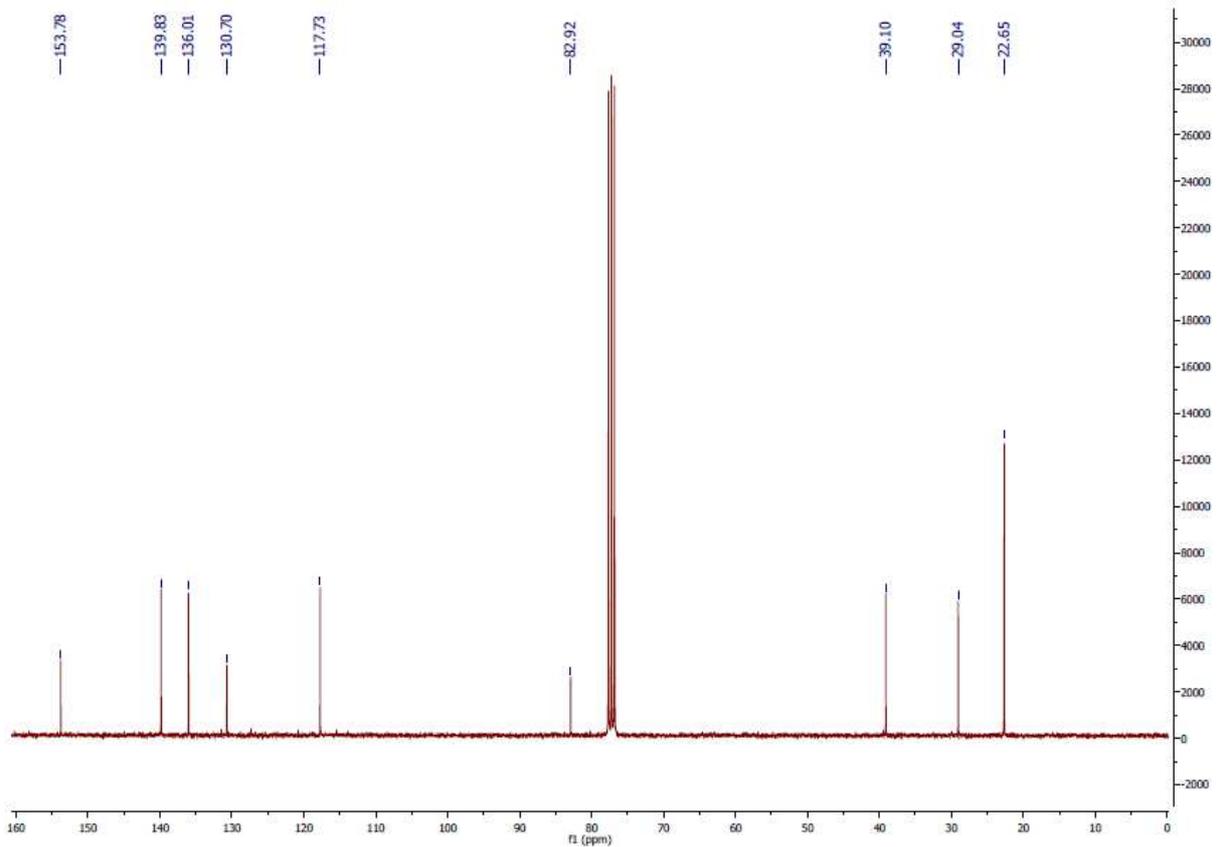
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Isopropyltriphenylphosphonium bromid (4)

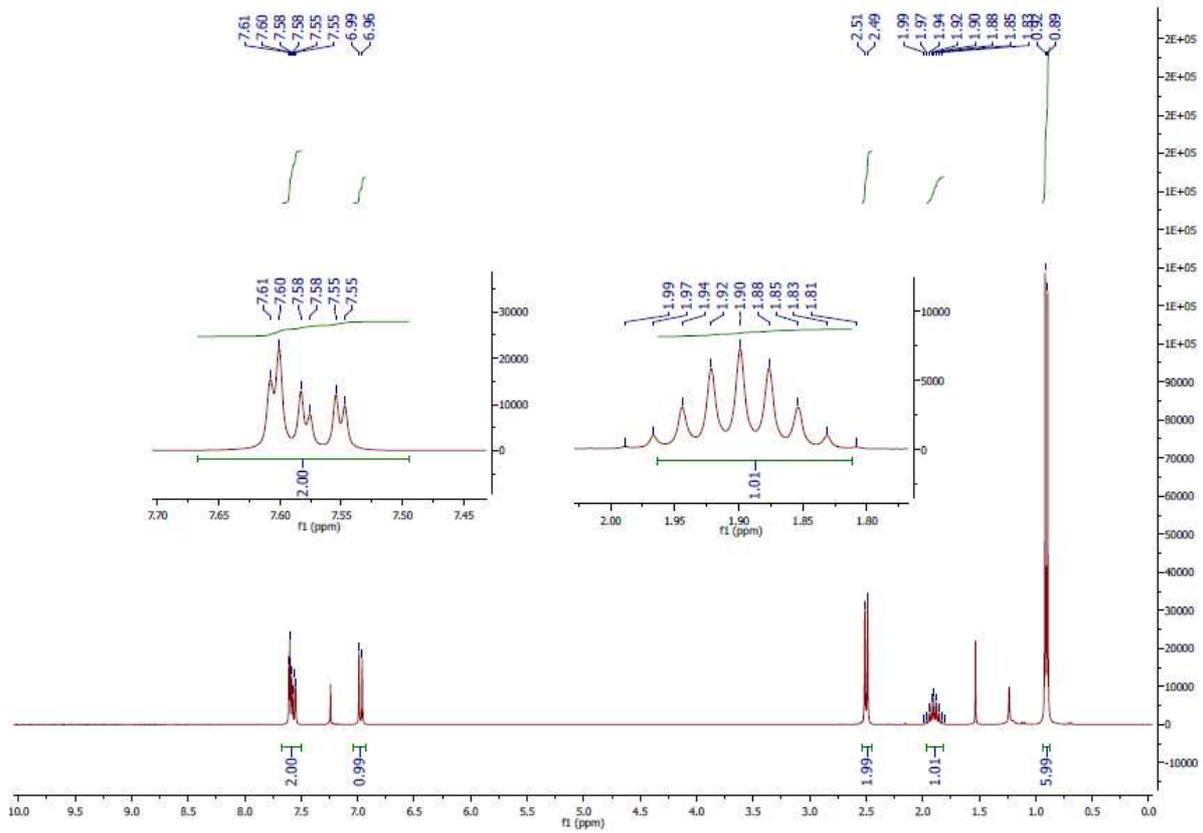
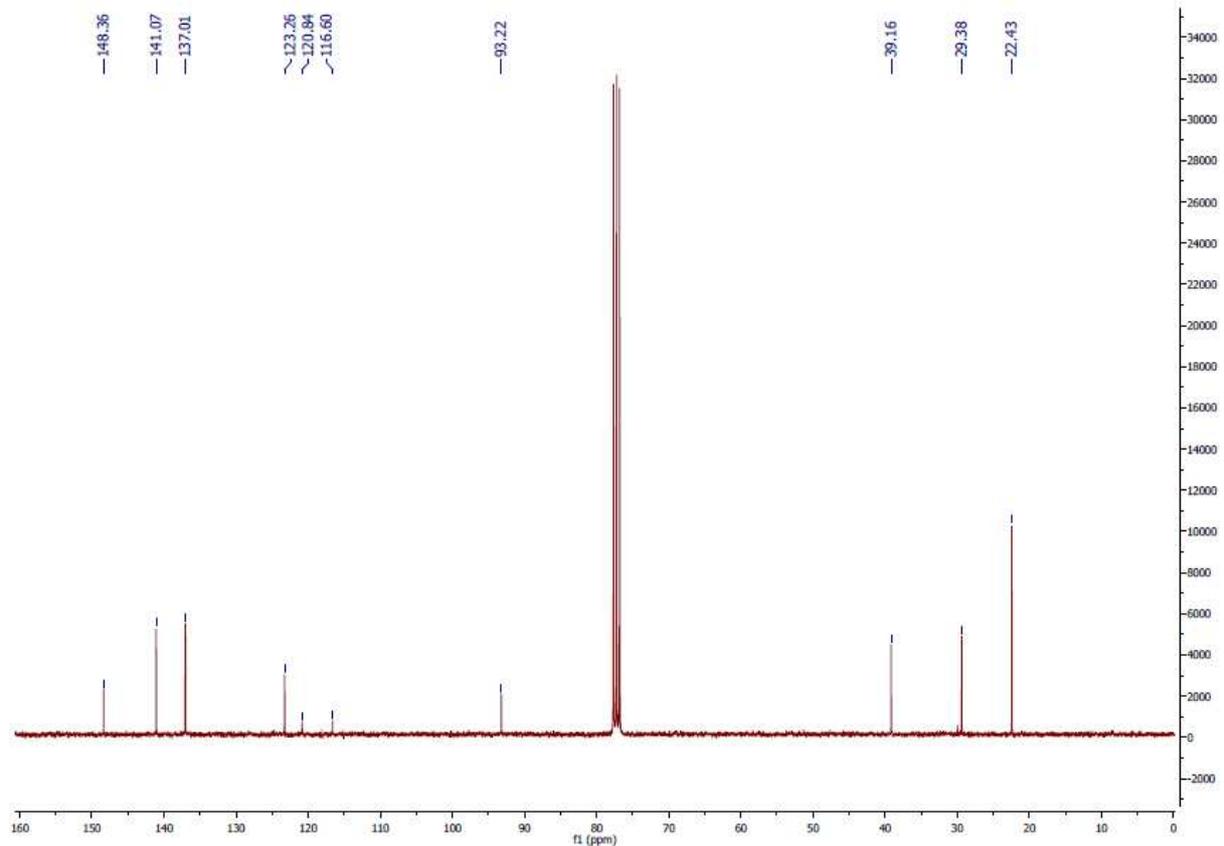


¹H-NMR-Spektrum von 2-(2-Methylprop-1-enyl)phenol (**5**)¹³C-NMR-Spektrum von 2-(2-Methylprop-1-enyl)phenol (**5**)

¹H-NMR-Spektrum von 2-Isobutylphenol (7)¹³C-NMR-Spektrum von 2-Isobutylphenol (7)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2-Isobutylphenyl trifluormethansulfonat (**10**) $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von 2-Isobutylphenyl trifluormethansulfonat (**10**)

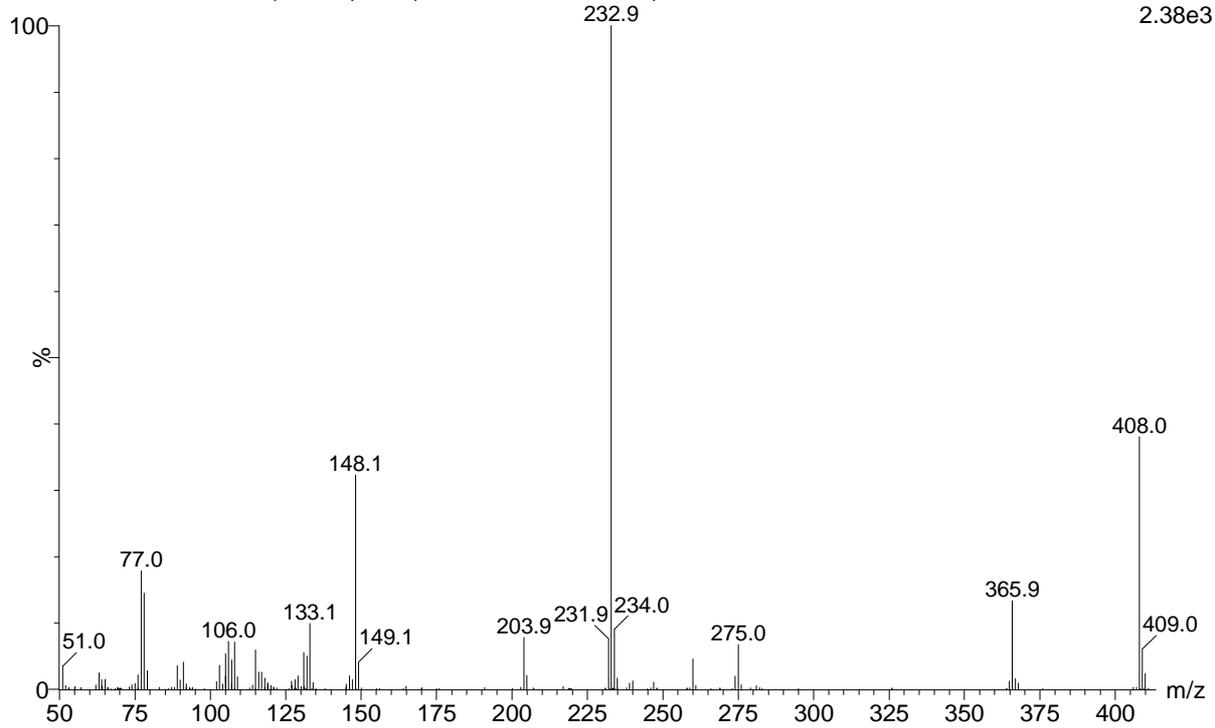
¹H-NMR-Spektrum von 4-Iod-2-isobutylphenol (**8**)¹³C-NMR-Spektrum von 4-Iod-2-isobutylphenol (**8**)

¹H-NMR-Spektrum von 4-Iod-2-isobutylphenyl trifluormethansulfonat (**1**)¹³C-NMR-Spektrum von 4-Iod-2-isobutylphenyl trifluormethansulfonat (**1**)

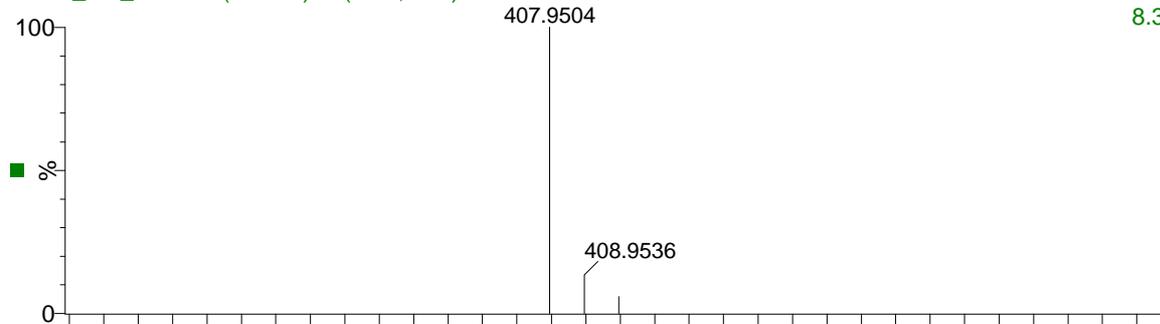
HRMS-Spektrum von 4-Iod-2-isobutylphenyl trifluormethansulfonat (1)

02-021

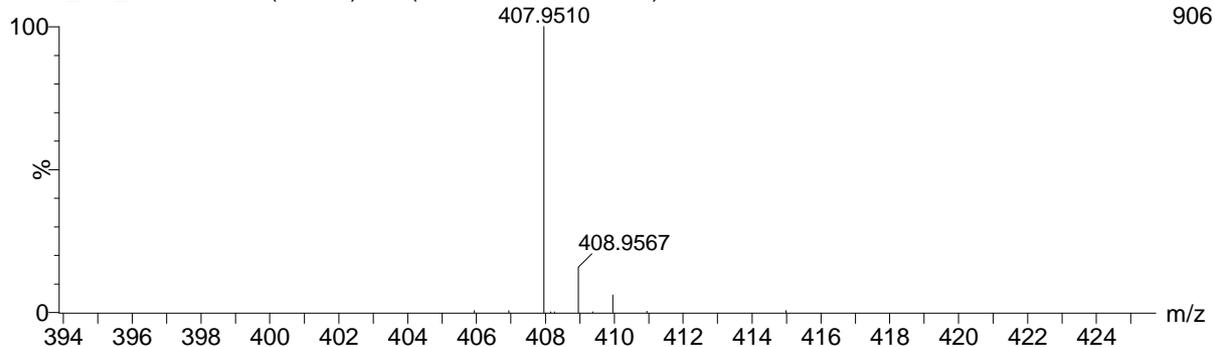
Trobe_MT_02-021 2373 (12.345) Cm (2370:2373-2356:2361)

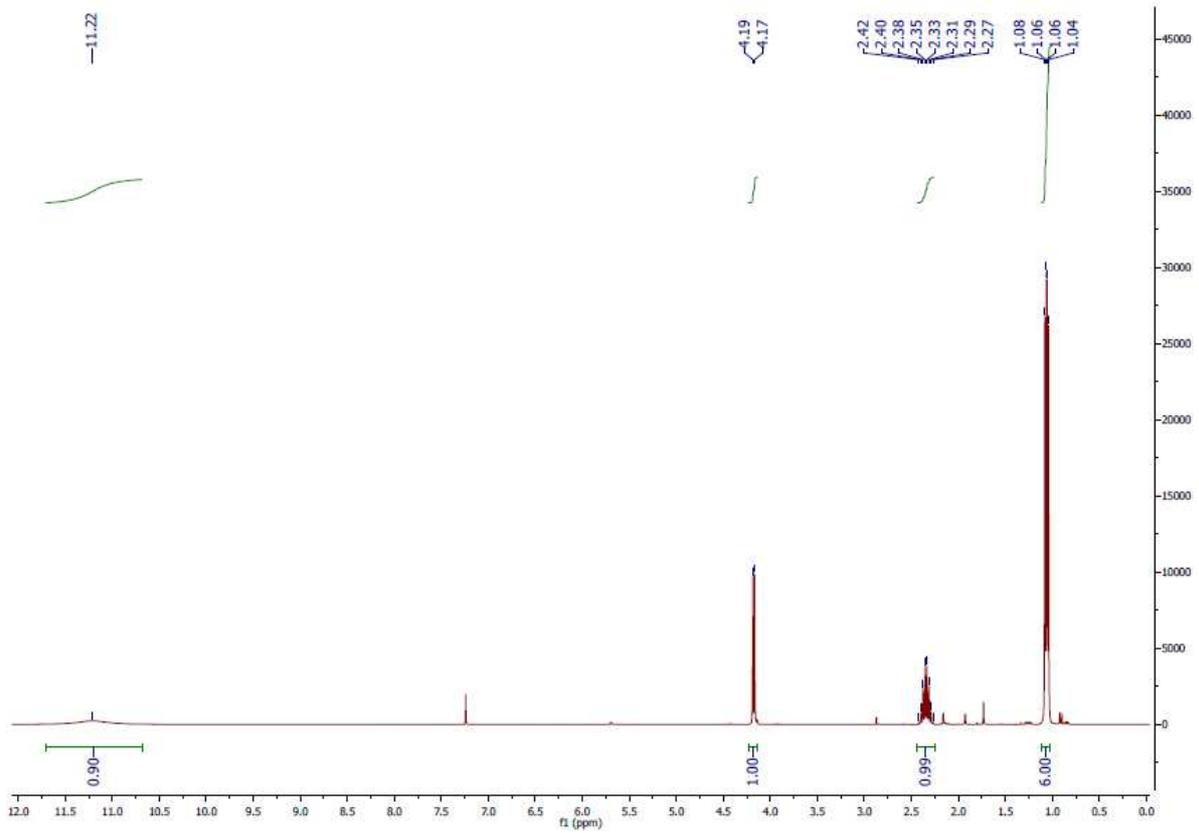
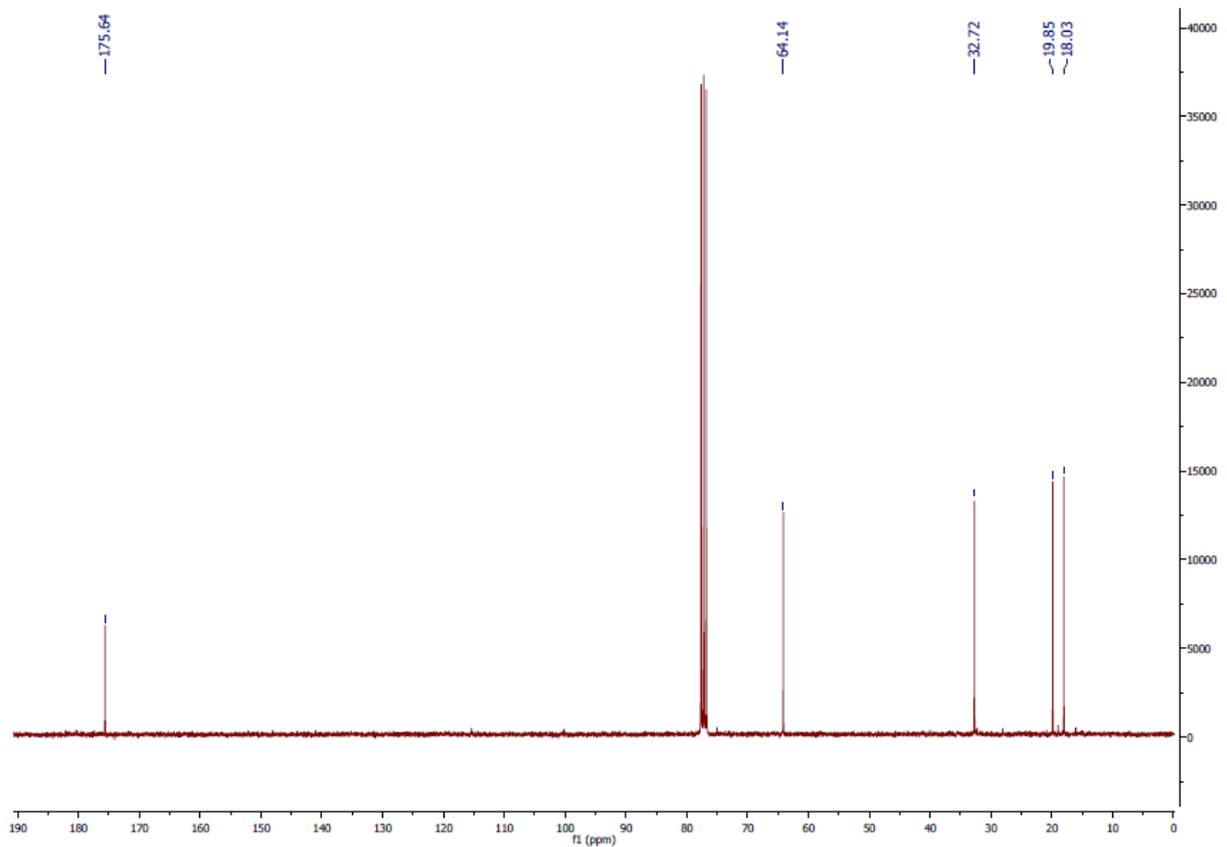
TOF MS EI+
2.38e3

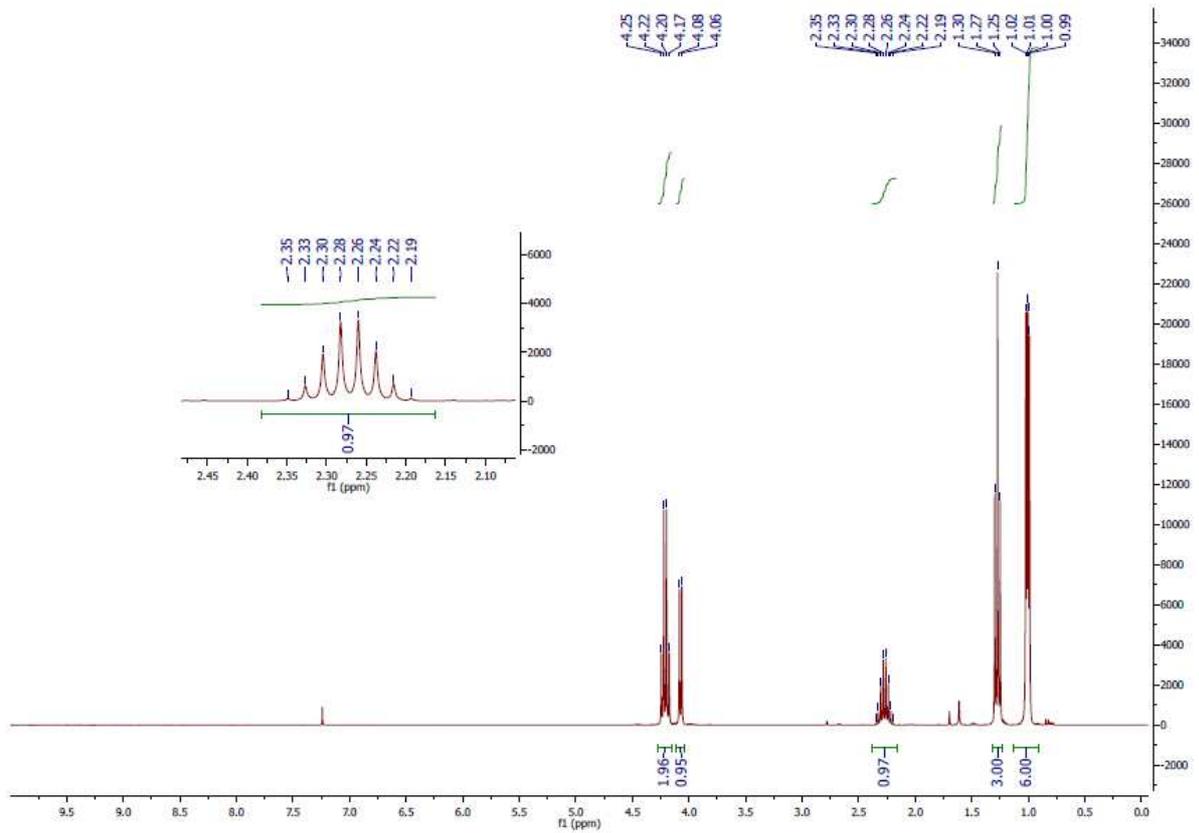
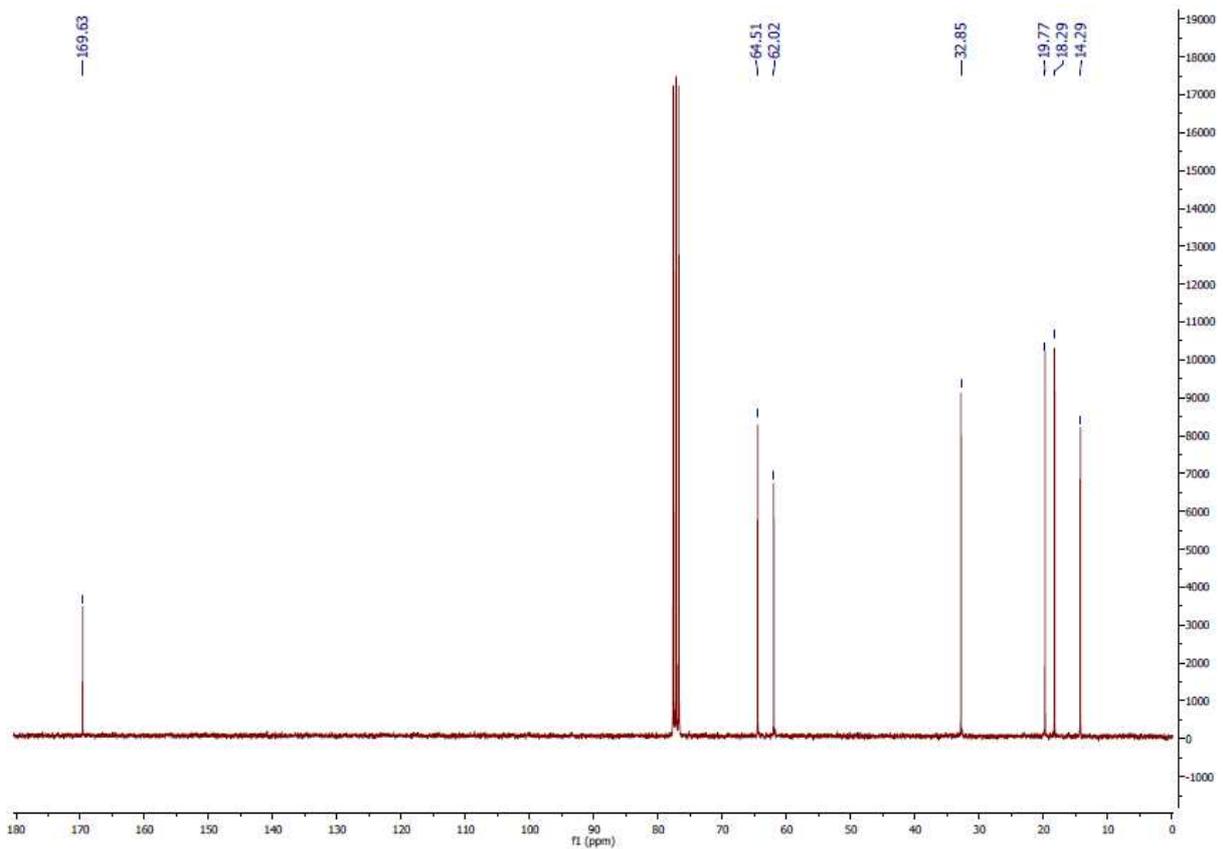
02-021

Trobe_MT_02-021 (12.383) Is (1.00,1.00) C₁₁H₁₂F₃O₃STOF MS EI+
8.34e12

Trobe_MT_02-021 2373 (12.345) Cm (2370:2373-2356:2361)

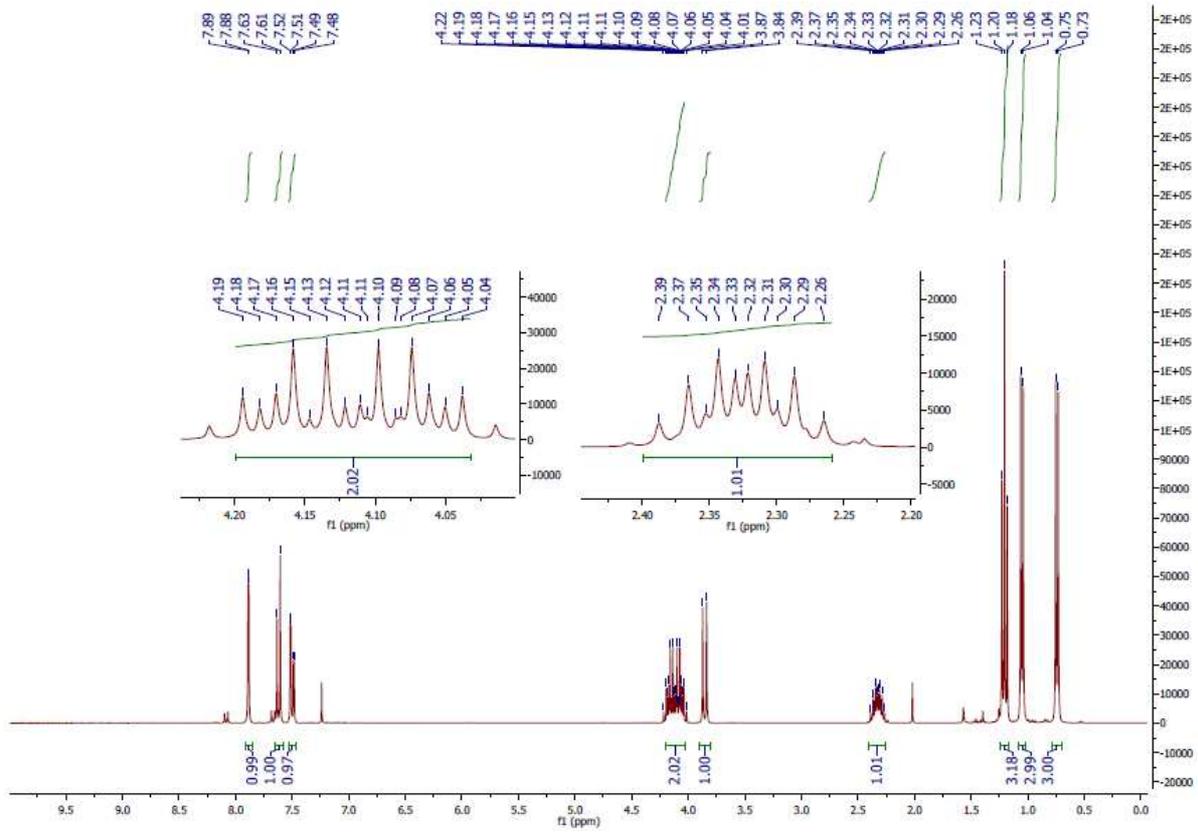
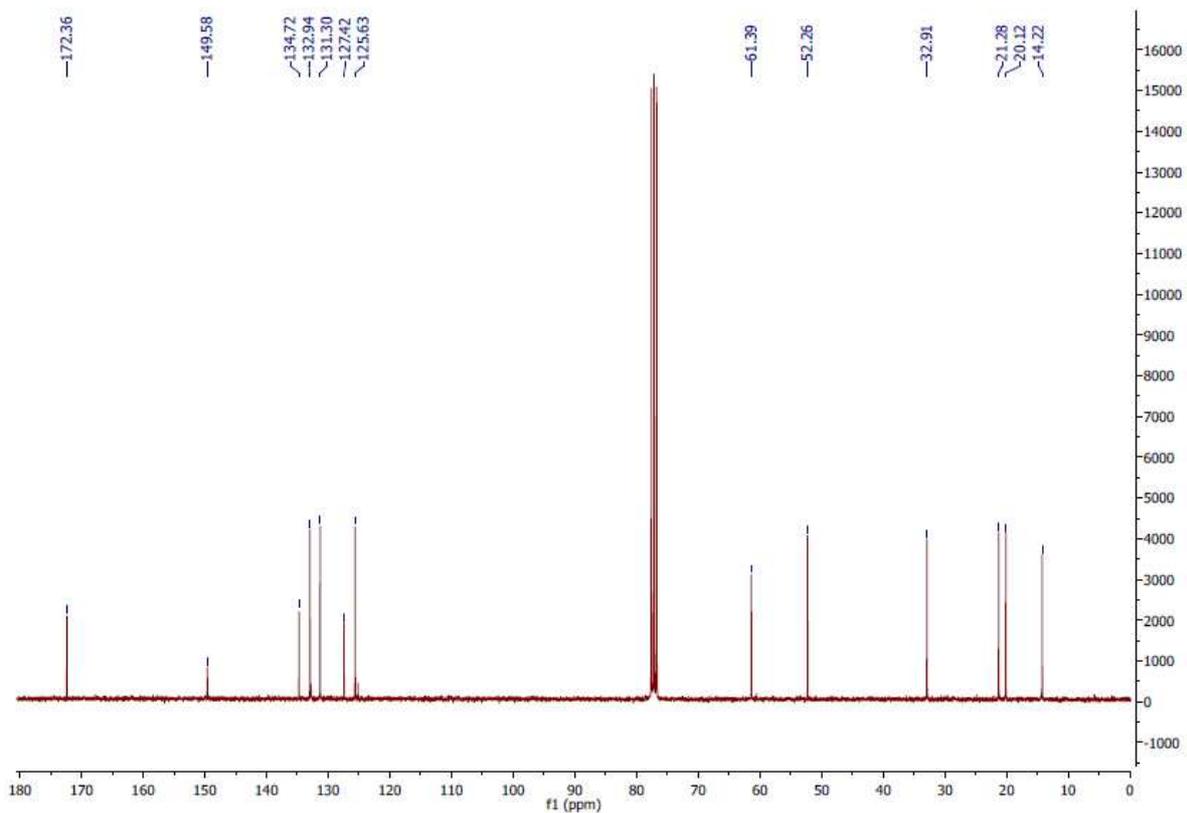
TOF MS EI+
906

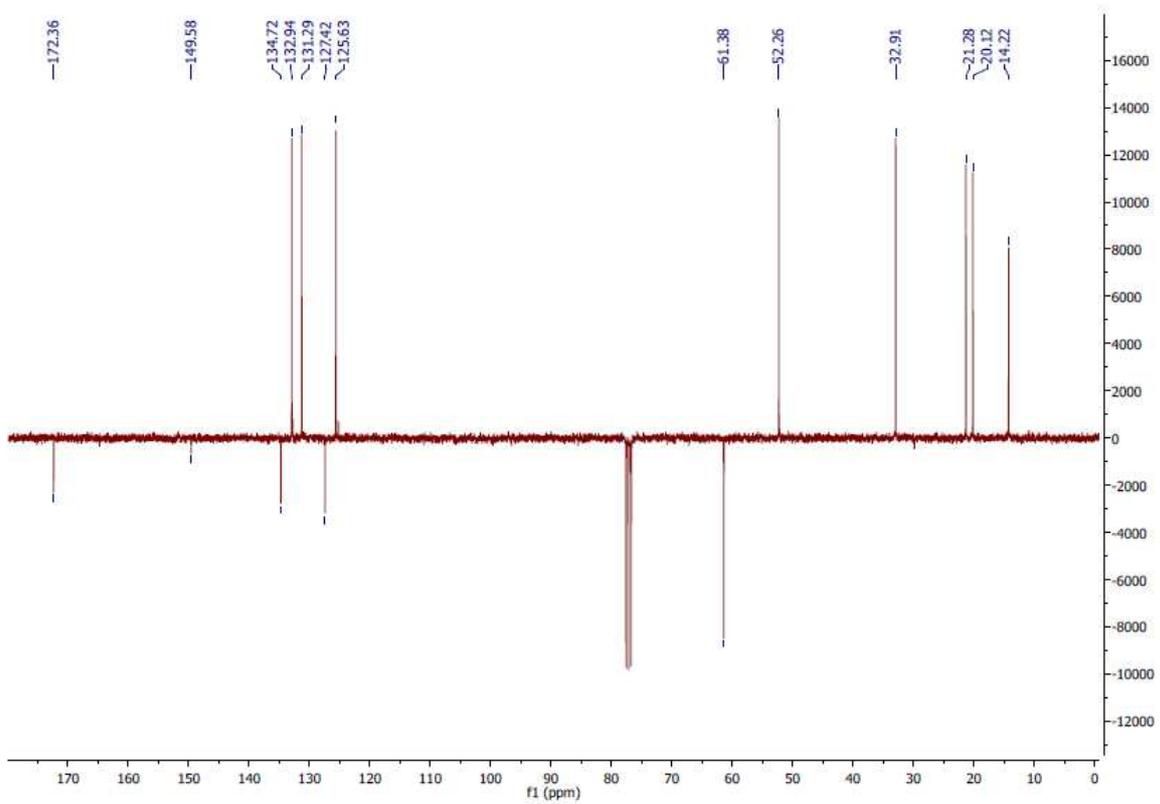
¹H-NMR-Spektrum von 2-Chlor-3-methylbutansäure (**12**)¹³C-NMR-Spektrum von 2-Chlor-3-methylbutansäure (**12**)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2-Chlor-3-methylbutansäure ethylester (**13**) $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von 2-Chlor-3-methylbutansäure ethylester (**13**)

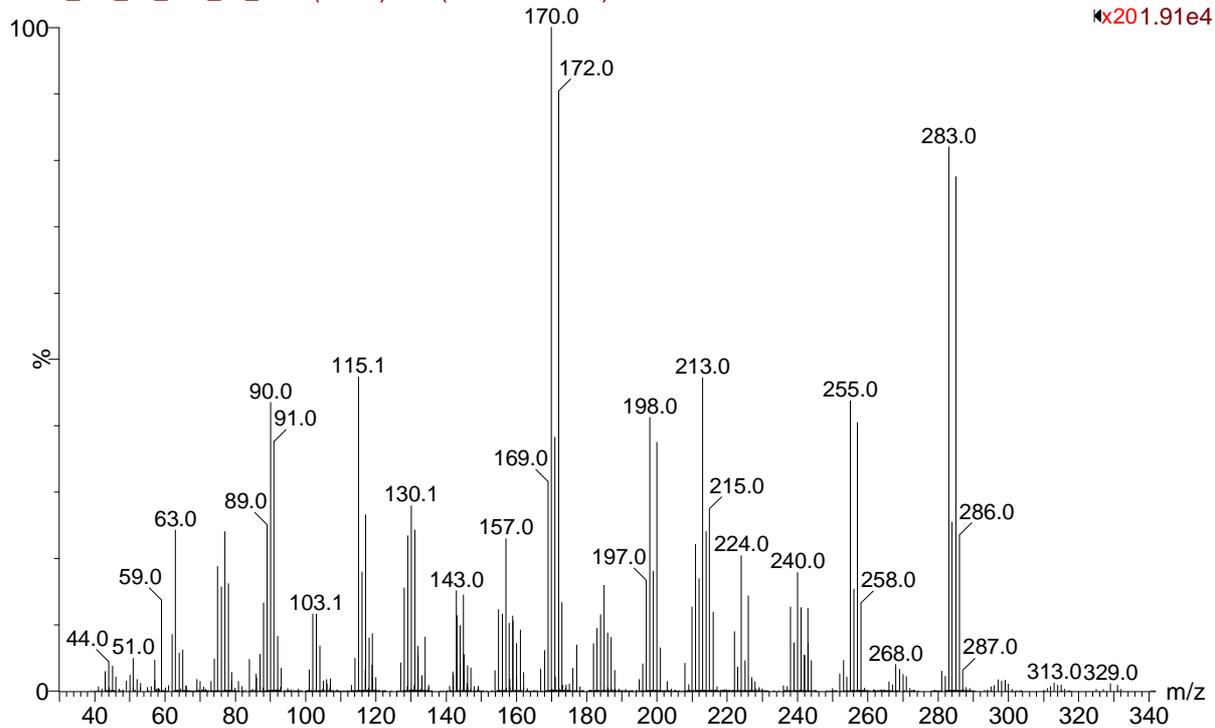
¹H-NMR-Spektrum von 2-(5-Brom-2-nitrophenyl)-3-methylbutansäure ethylester

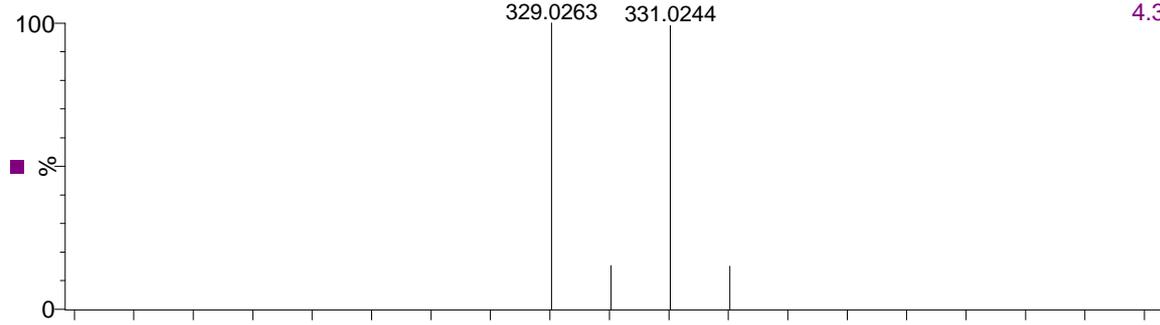
(15)

¹³C-NMR-Spektrum von 2-(5-Brom-2-nitrophenyl)-3-methylbutansäure ethylester (15)

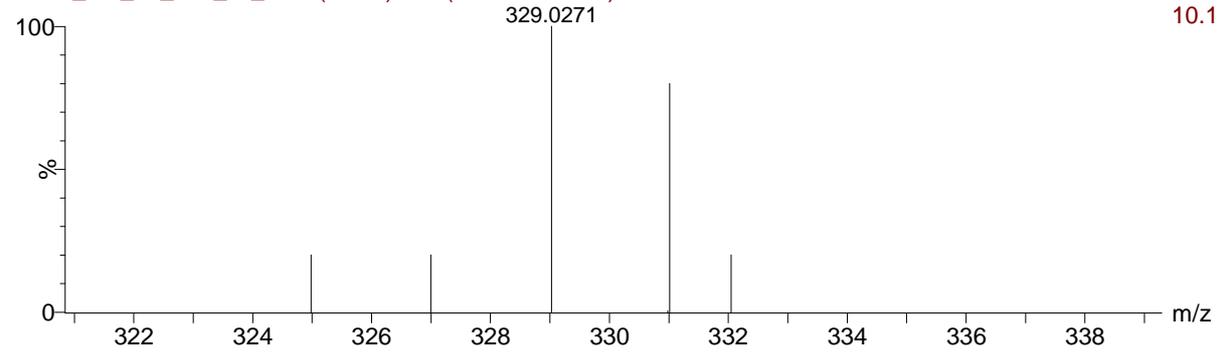
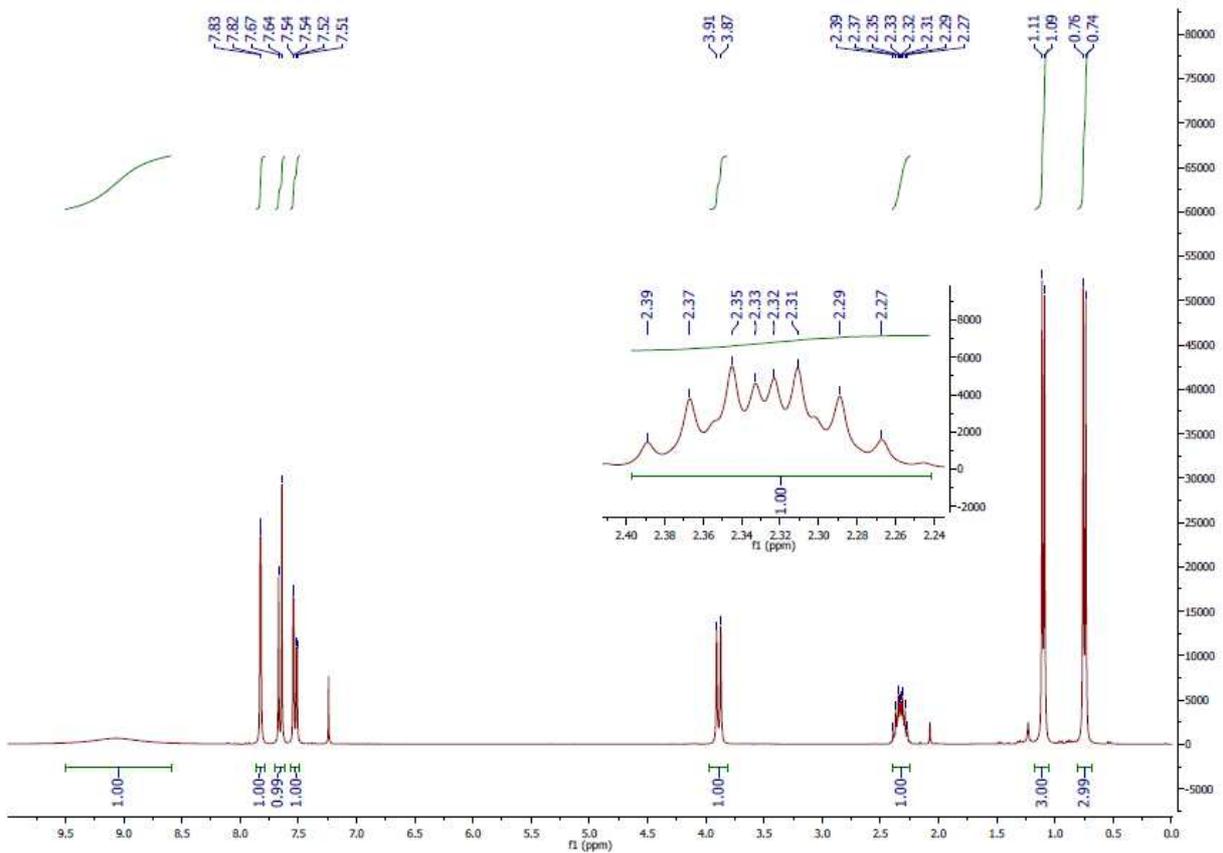
APT-NMR-Spektrum von 2-(5-Brom-2-nitrophenyl)-3-methylbutansäure ethylester (**15**)HRMS-Spektrum von 2-(5-Brom-2-nitrophenyl)-3-methylbutansäure ethylester (**15**)

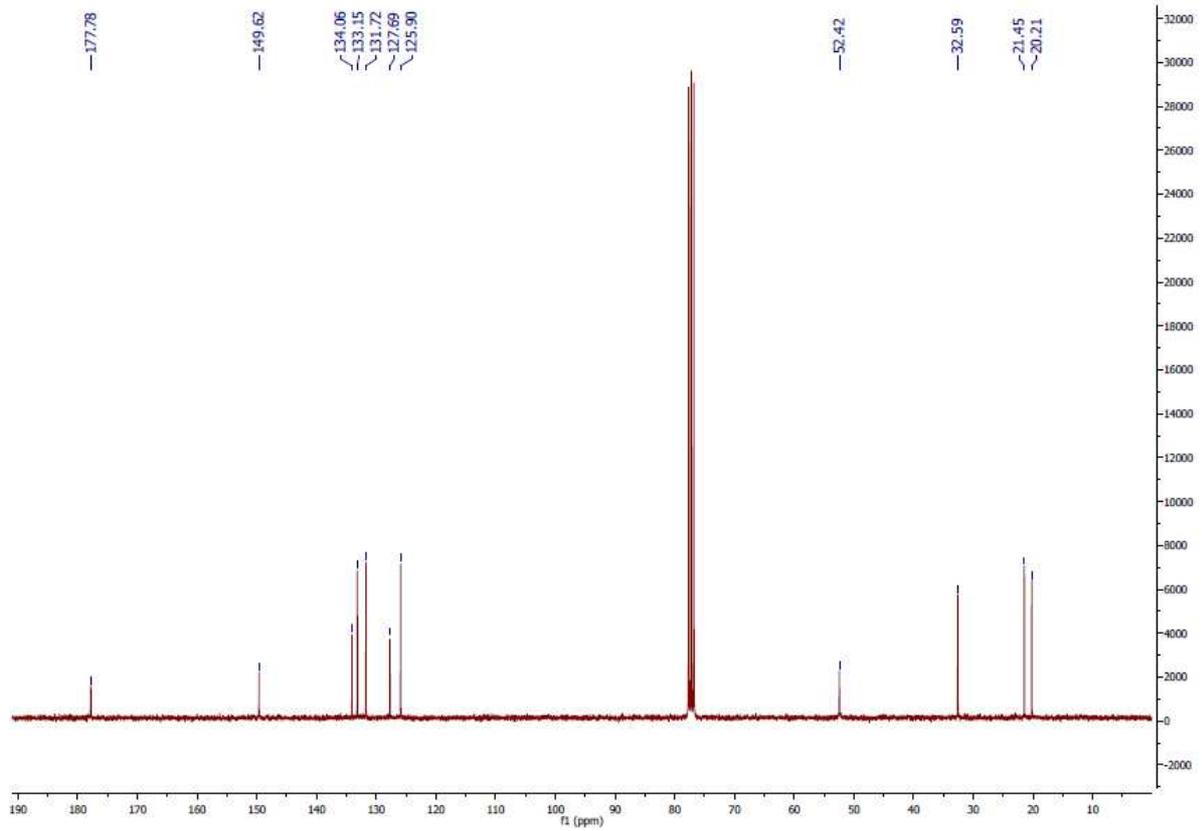
Trobe_MT_02_058_DI_2 49 (0.817) Cm (49:53-502:507)

TOF MS EI+
x201.91e4

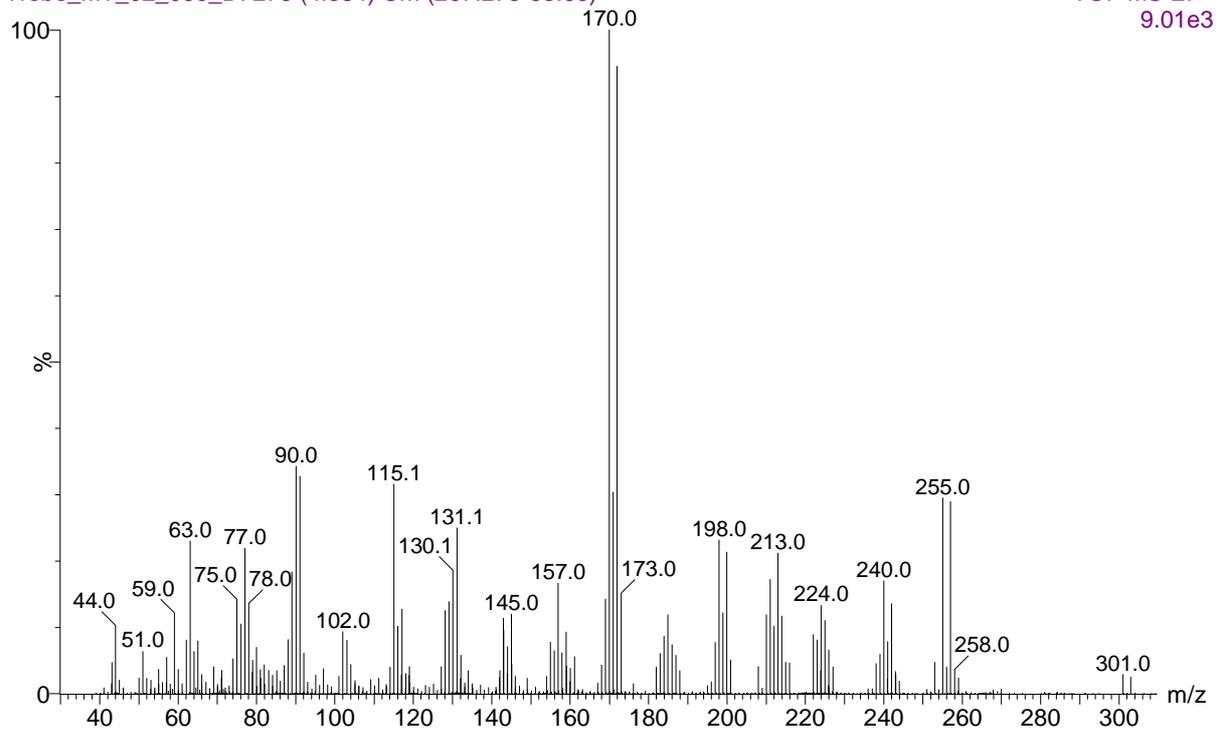
Trobe_MT_02_058_DI_2 (0.017) Is (1.00,1.00) C₁₃H₁₆NO₄BrTOF MS EI+
4.32e12

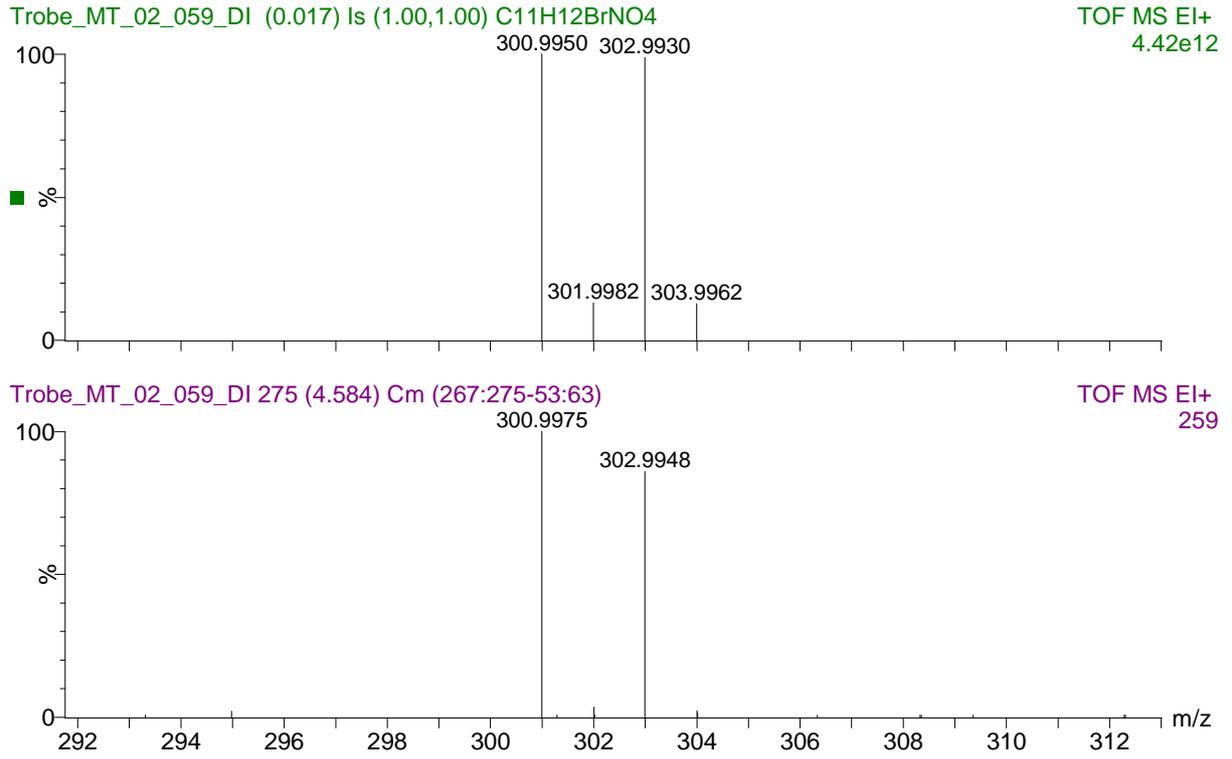
Trobe_MT_02_058_DI_2 49 (0.817) Cm (49:53-502:507)

TOF MS EI+
10.1¹H-NMR-Spektrum von 2-(5-Brom-2-nitrophenyl)-3-methylbutansäure (**16**)

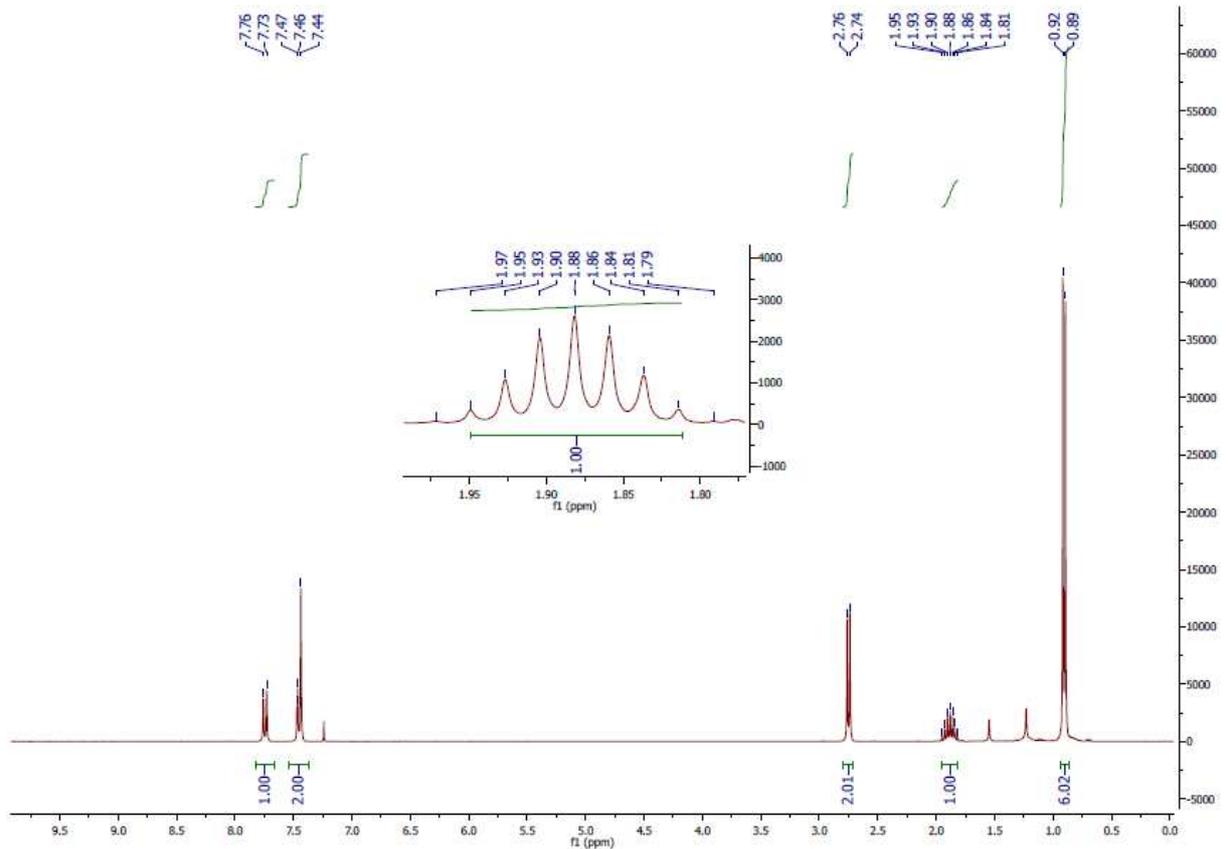
^{13}C -NMR-Spektrum von 2-(5-Bromo-2-nitrophenyl)-3-methylbutansäure (**16**)HRMS-Spektrum von 2-(5-Bromo-2-nitrophenyl)-3-methylbutansäure (**16**)

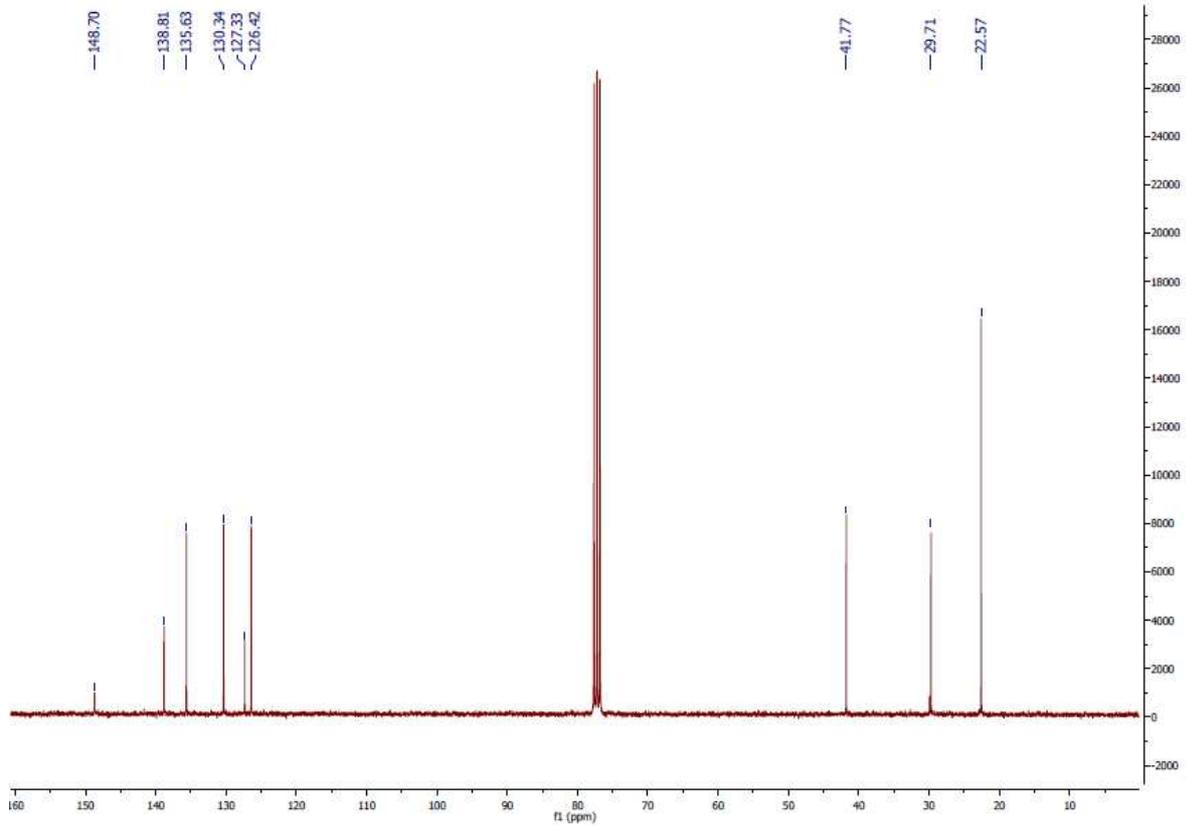
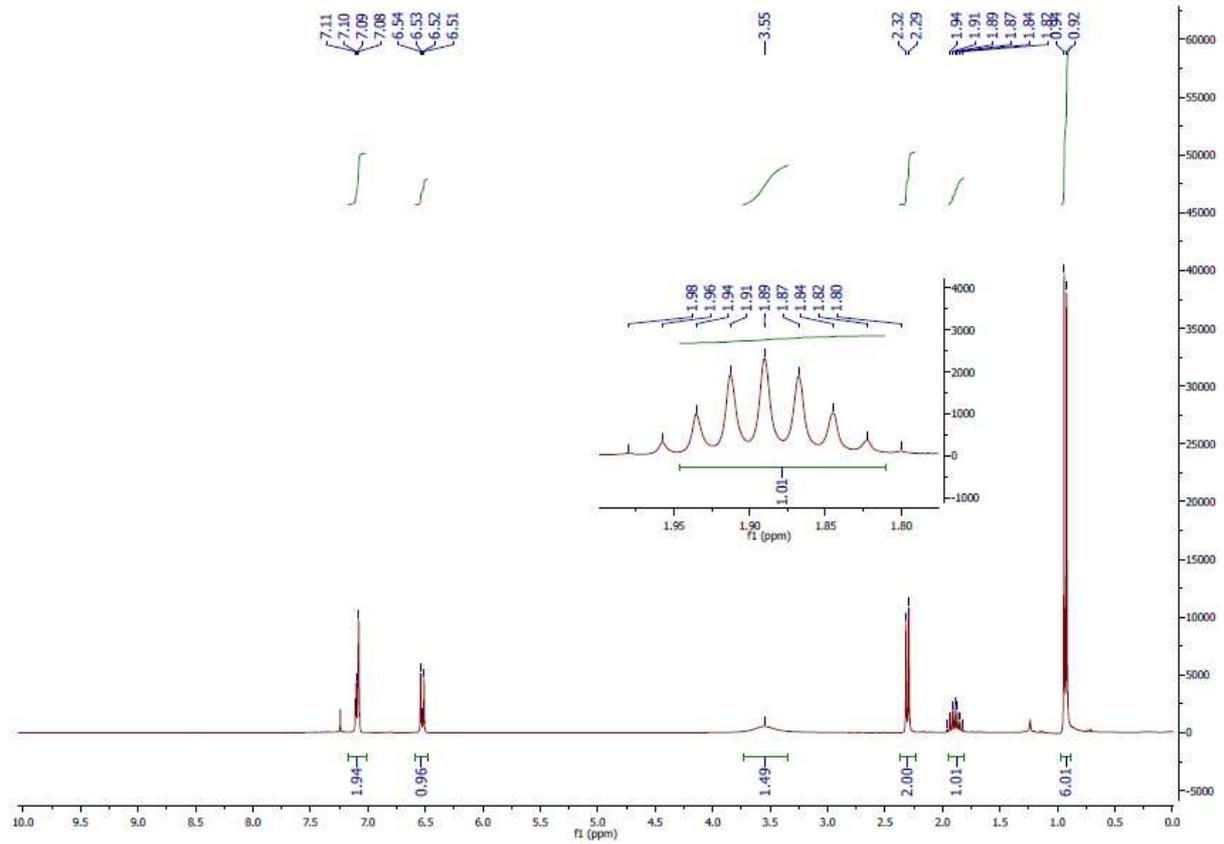
Trobe_MT_02_059_DI 275 (4.584) Cm (267:275-53:63)

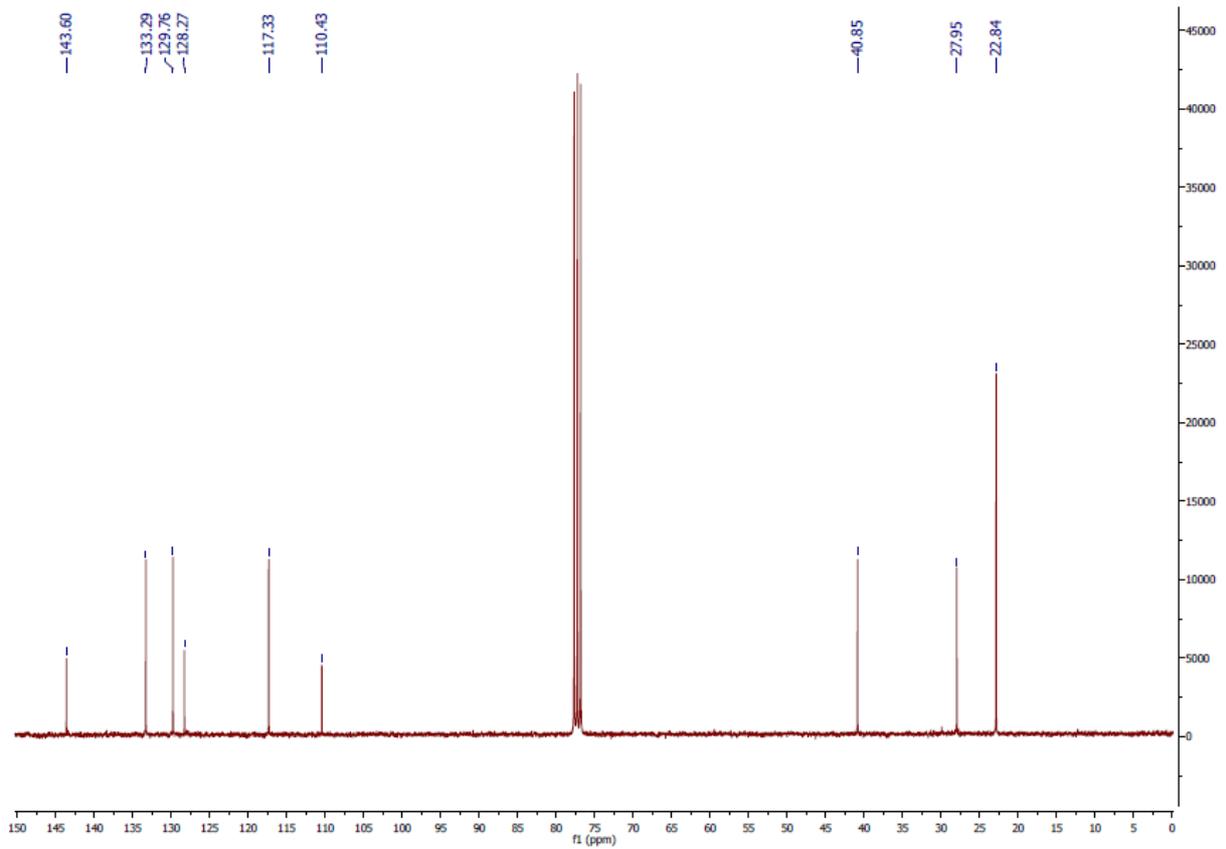
TOF MS EI+
9.01e3



¹H-NMR-Spektrum von 4-Brom-2-isobutyl-1-nitrobenzol (17)

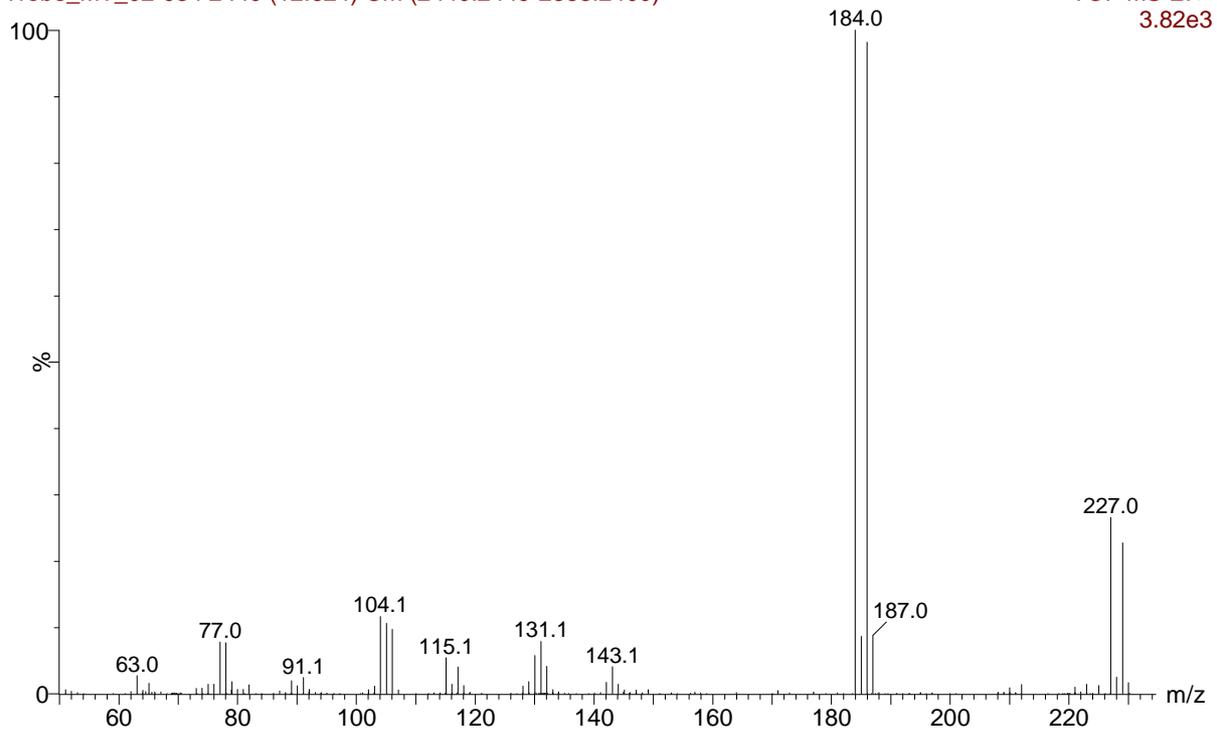


^{13}C -NMR-Spektrum von 4-Brom-2-isobutyl-1-nitrobenzol (**17**) ^1H -NMR-Spektrum von 4-Brom-2-isobutylanilin (**18**)

^{13}C -NMR-Spektrum von 4-Brom-2-isobutylanilin (**18**)HRMS-Spektrum von 4-Brom-2-isobutylanilin (**18**)

02-034

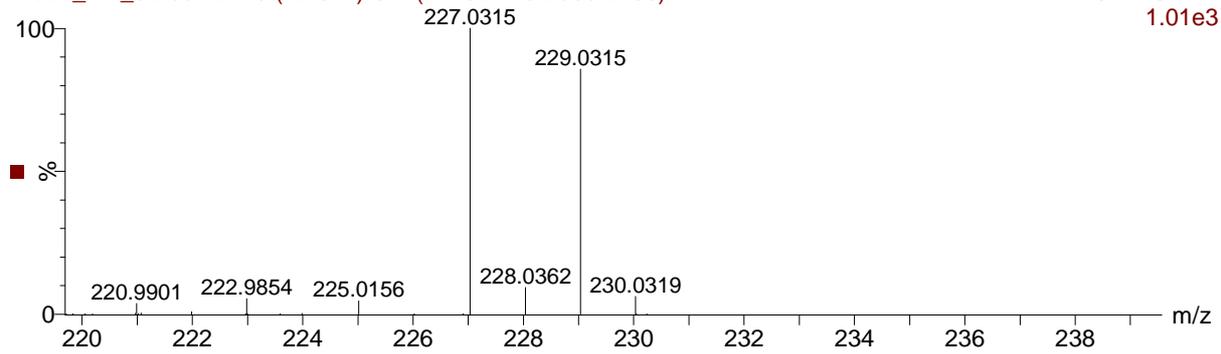
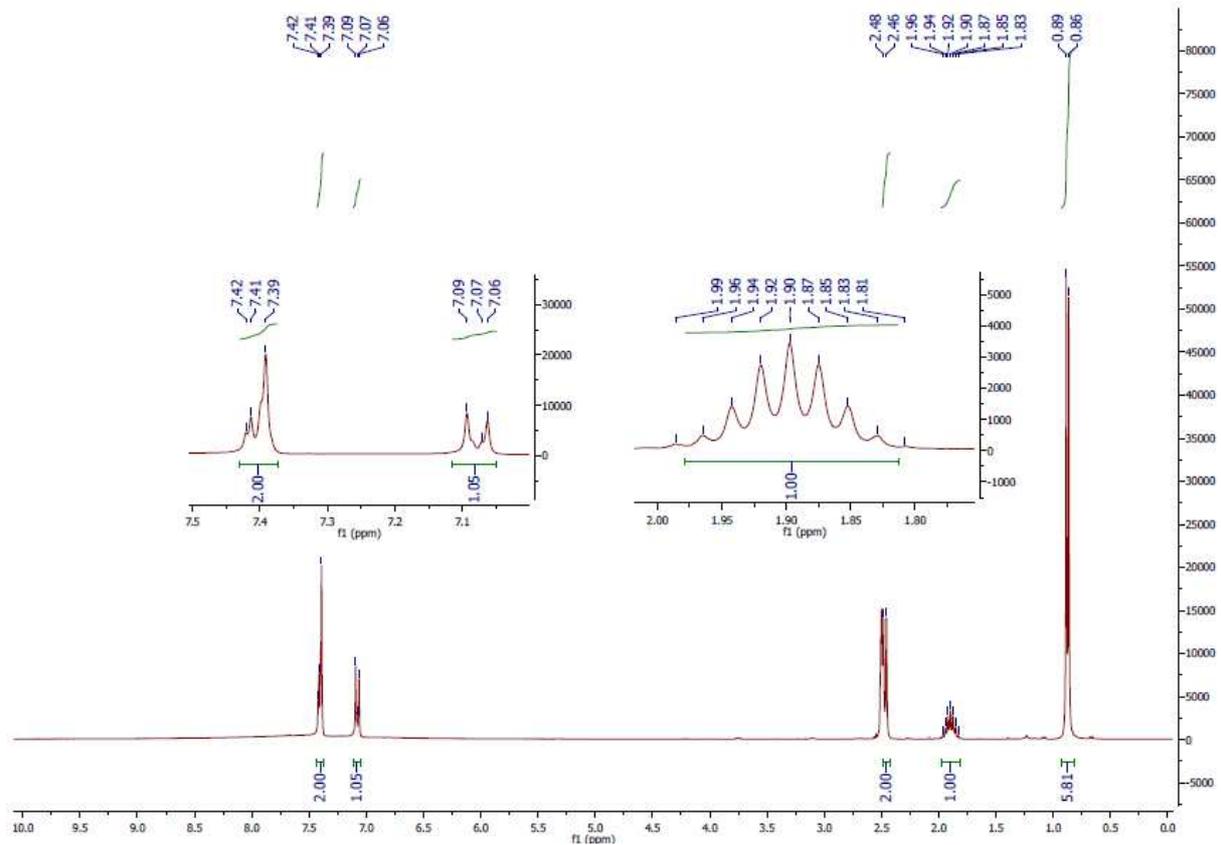
Trobe_MT_02-034 2440 (12.624) Cm (2440:2449-2383:2400)

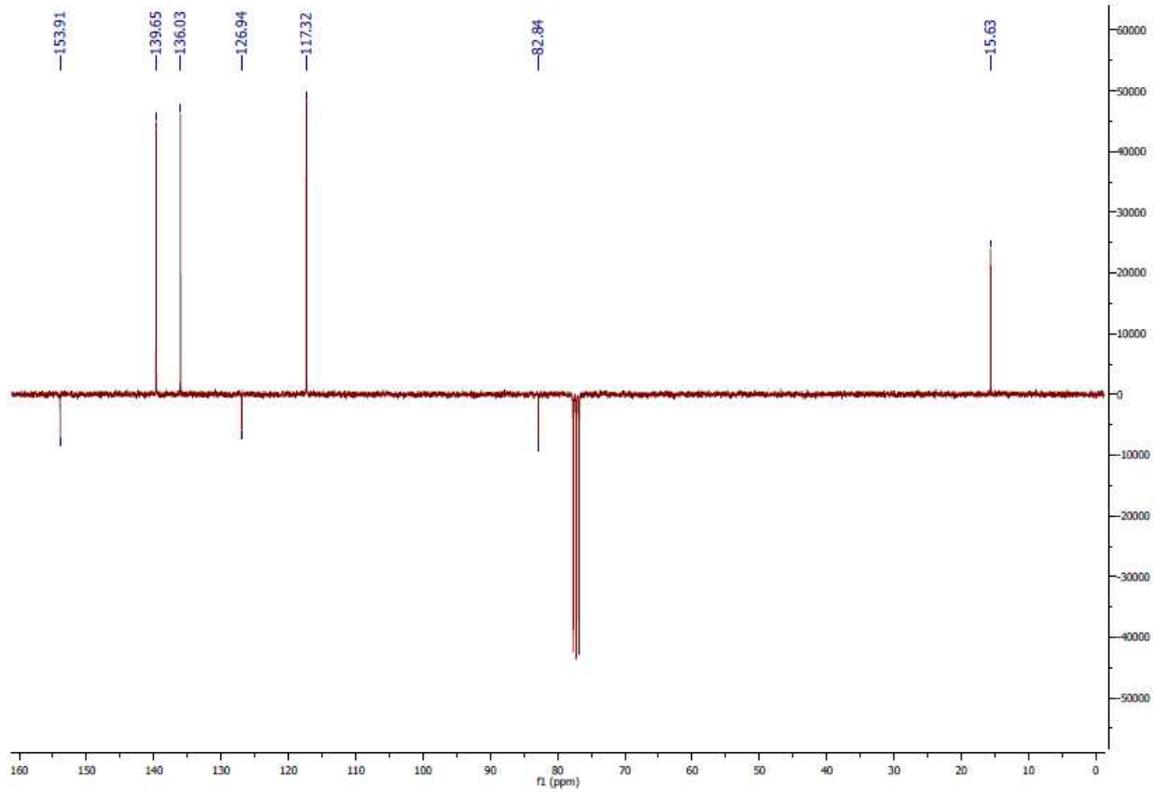
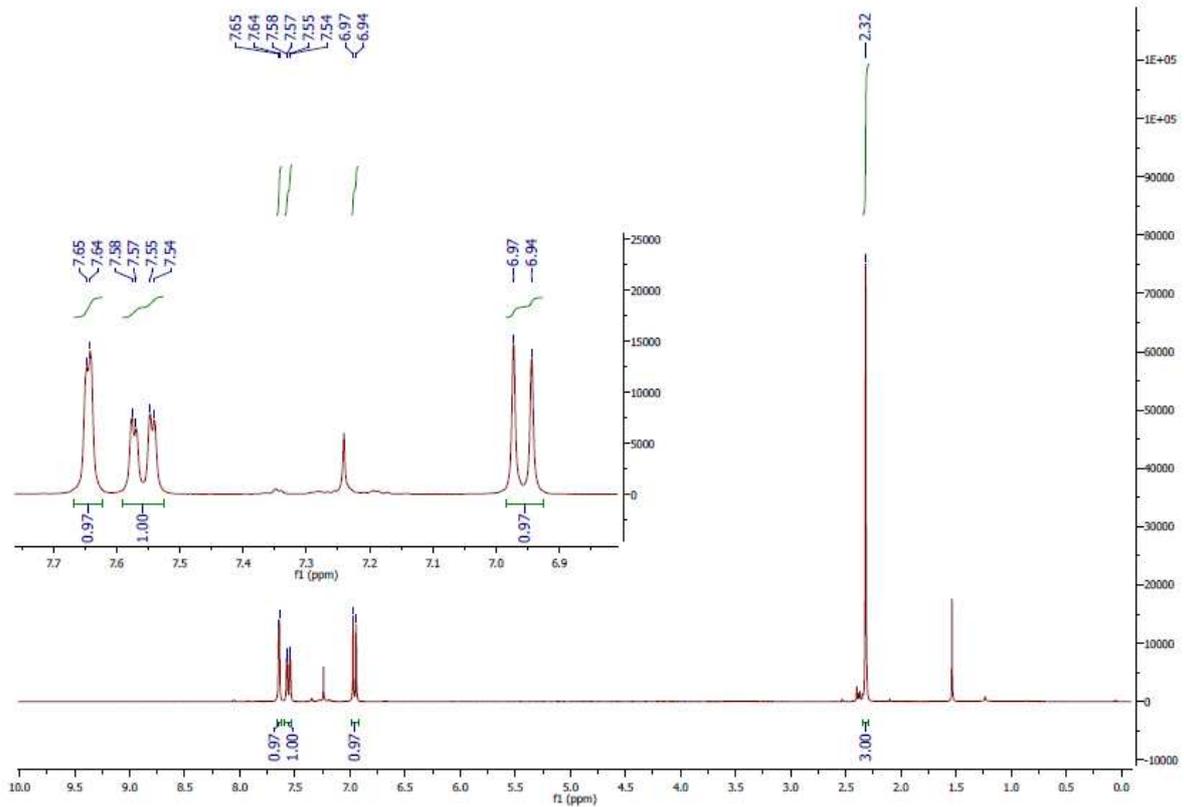
TOF MS EI+
3.82e3

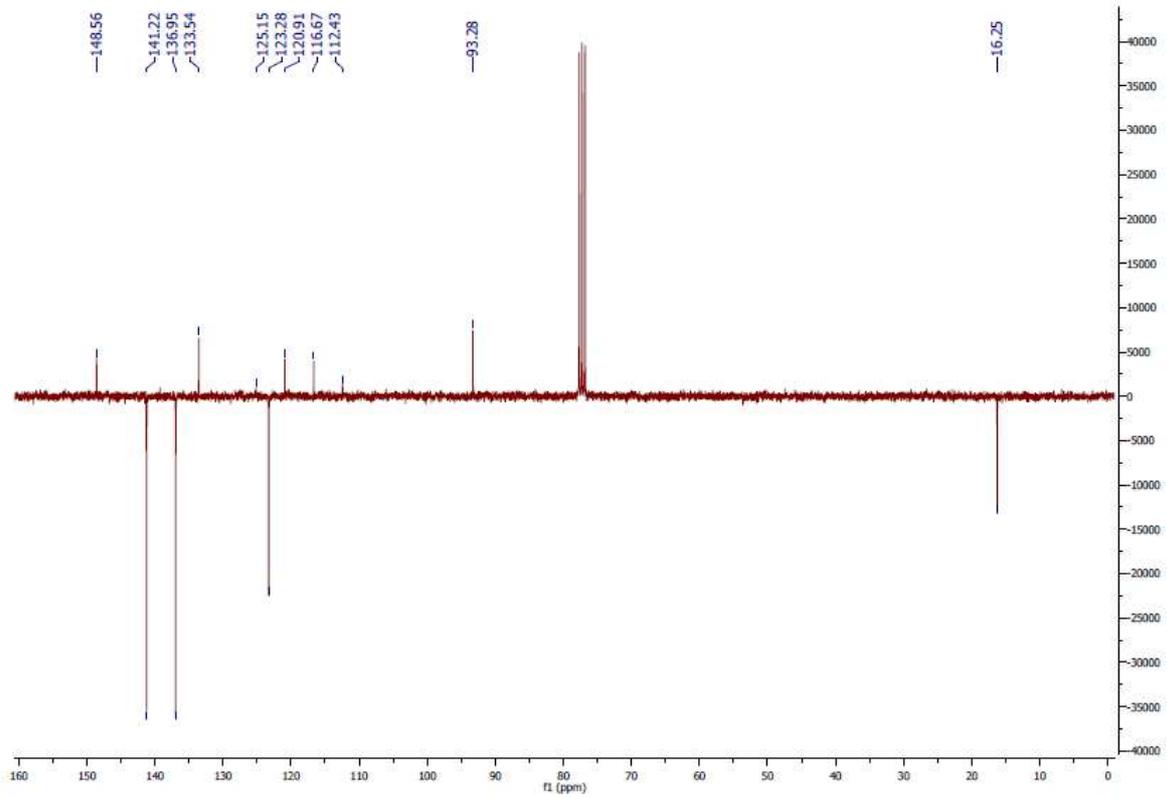
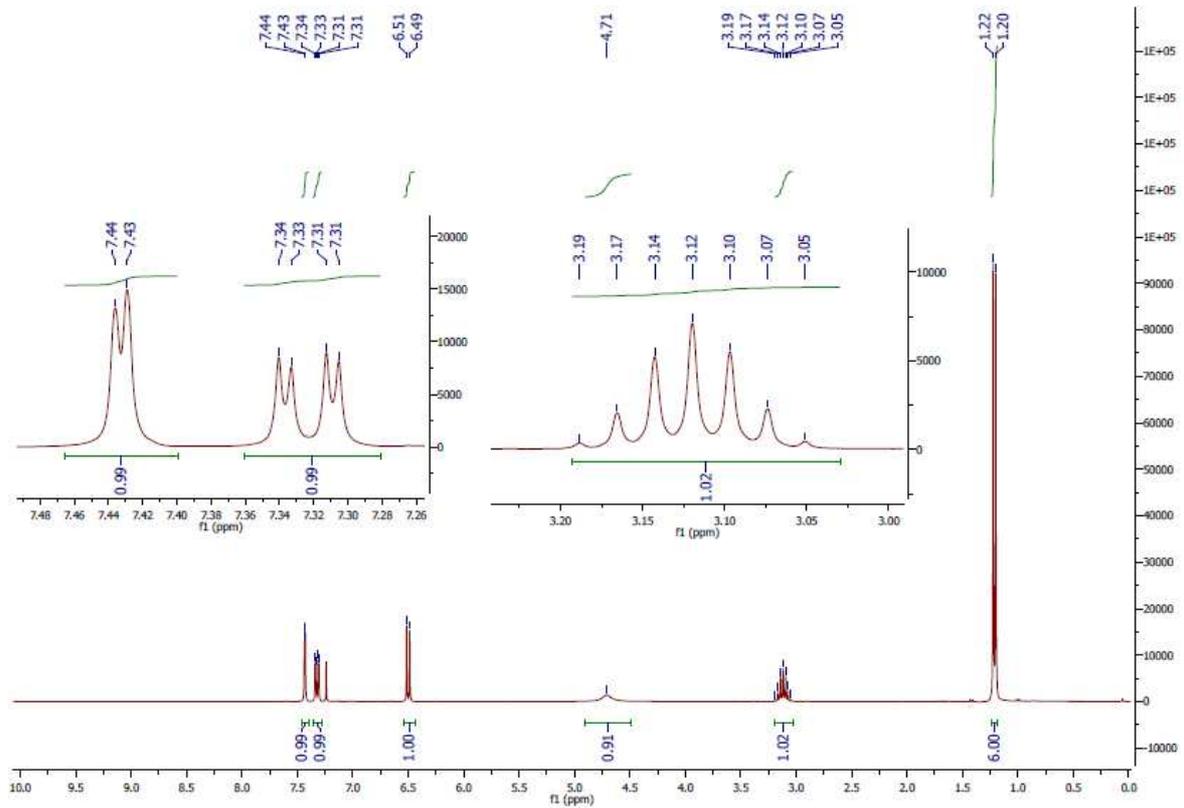
02-034

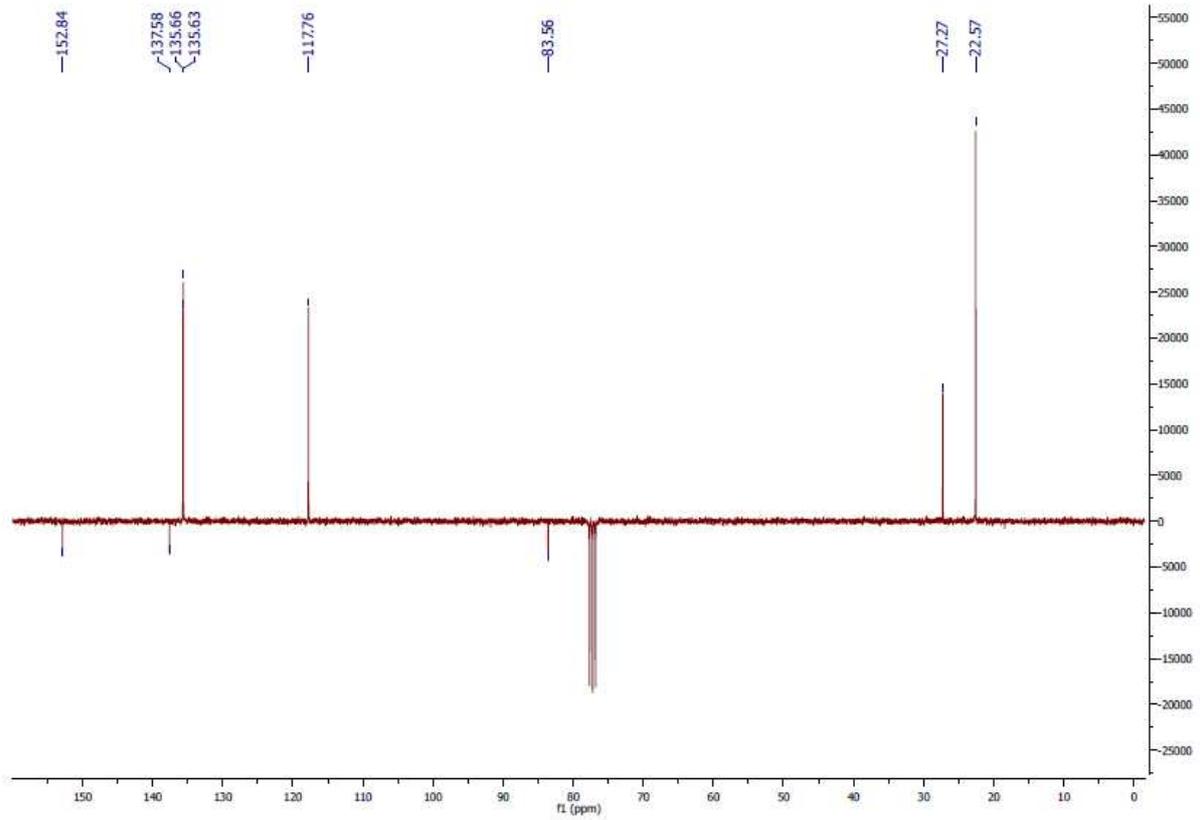
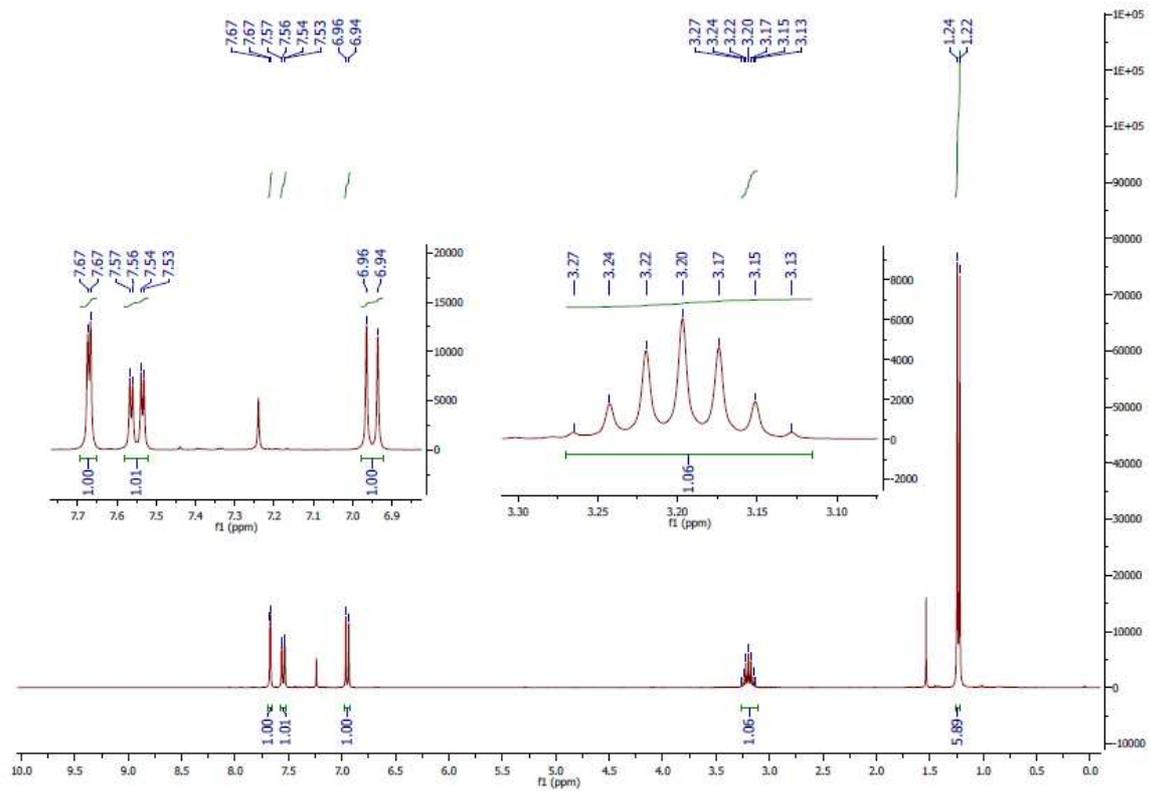
Trobe_MT_02-034 (12.495) Is (1.00,1.00) C₁₀H₁₄BrNTOF MS EI+
4.51e12

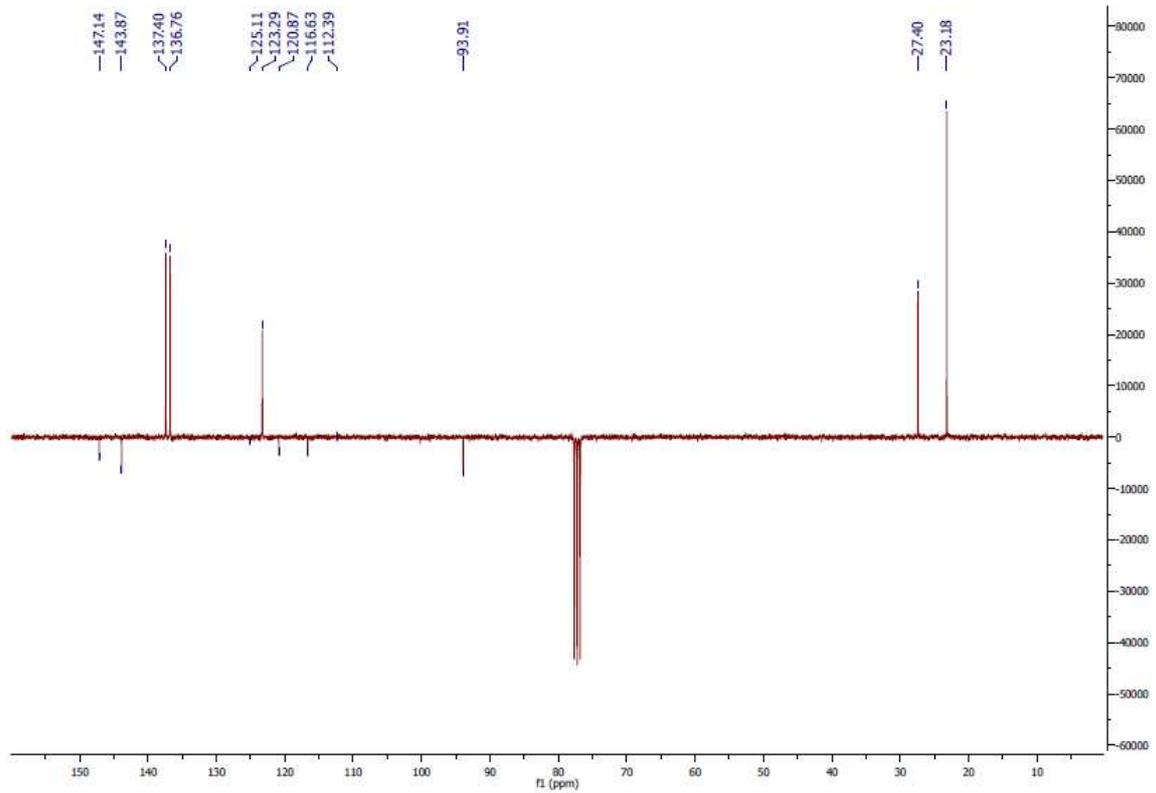
Trobe_MT_02-034 2440 (12.624) Cm (2440:2449-2383:2400)

TOF MS EI+
1.01e3¹H-NMR-Spektrum von 4-Brom-2-isobutylbenzoldiazonium tetrafluorborat (2)

APT-NMR-Spektrum von 4-Iod-2-methylphenol (**21**) ^1H -NMR-Spektrum von 4-Iod-2-methylphenyl trifluormethansulfonat (**22**)

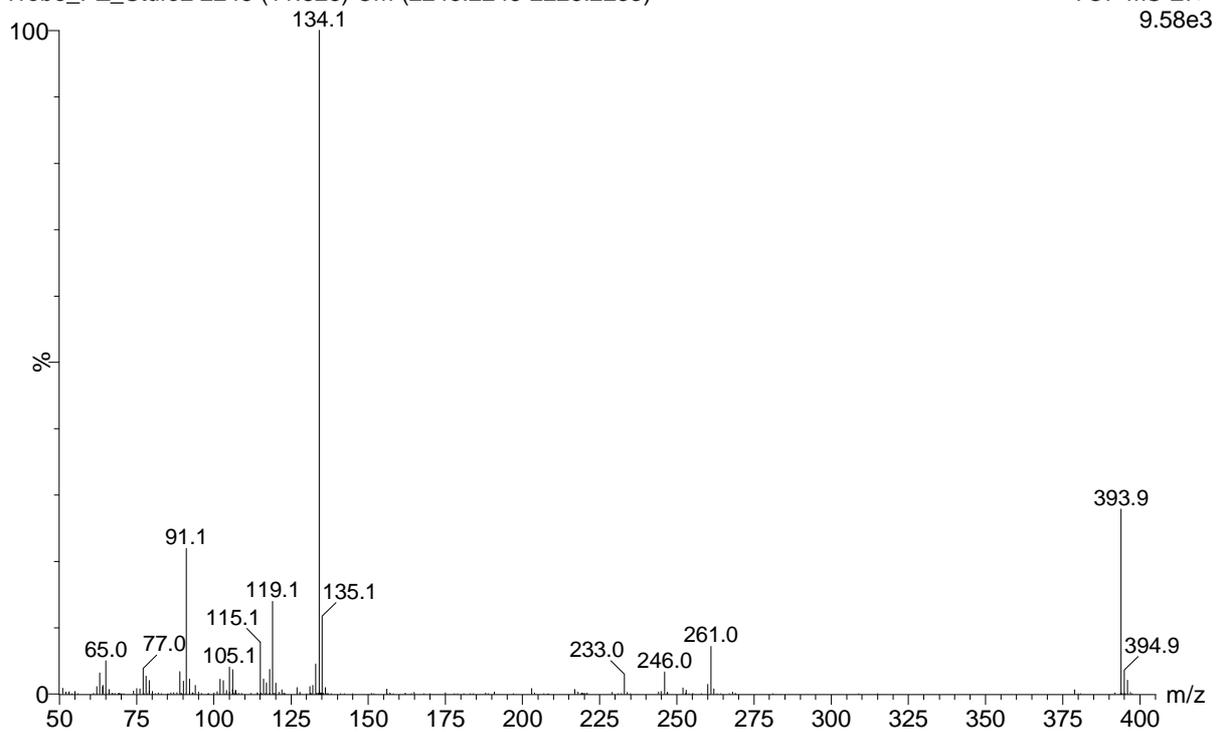
APT-NMR-Spektrum von 4-Iod-2-methylphenyl trifluormethansulfonat (**22**) ^1H -NMR-Spektrum von 4-Iod-2-isopropylphenol (**24**)

APT-NMR-Spektrum von 4-Iod-2-isopropylphenol (**24**) ^1H -NMR-Spektrum von 4-Iod-2-isopropylphenyl trifluormethansulfonat (**25**)

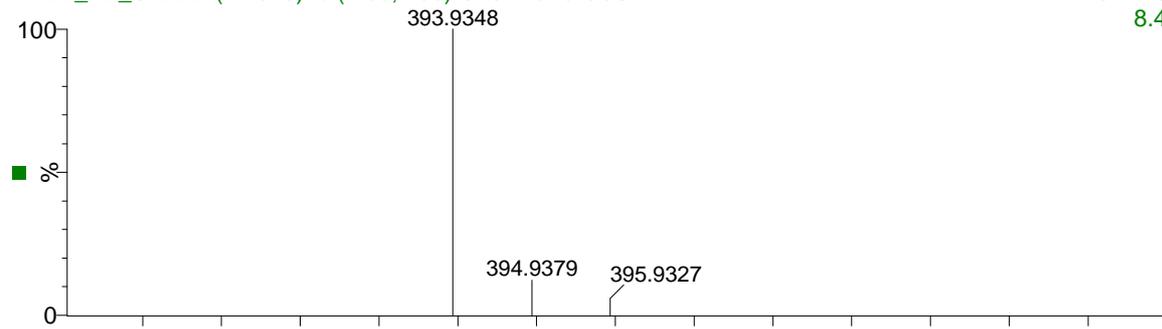
APT-NMR-Spektrum von 4-Iod-2-isopropylphenyl trifluormethansulfonat (**25**)HRMS-Spektrum von 4-Iod-2-isopropylphenyl trifluormethansulfonat (**25**)

PZ_Stufe2

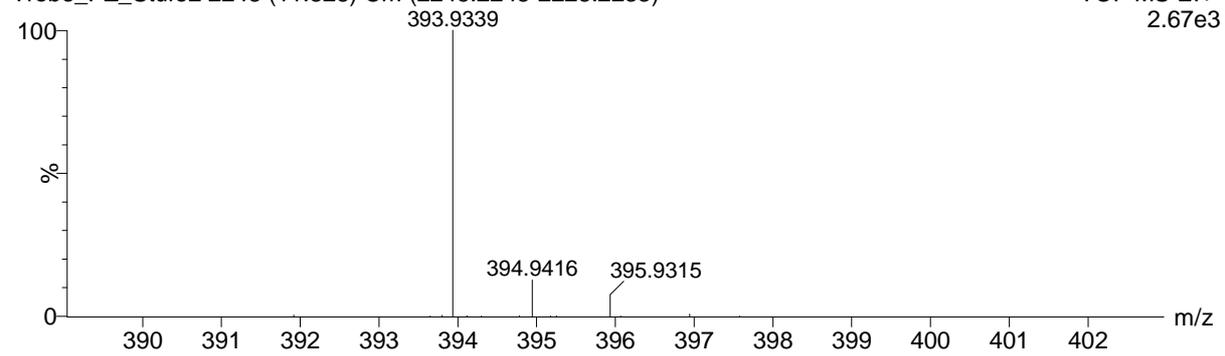
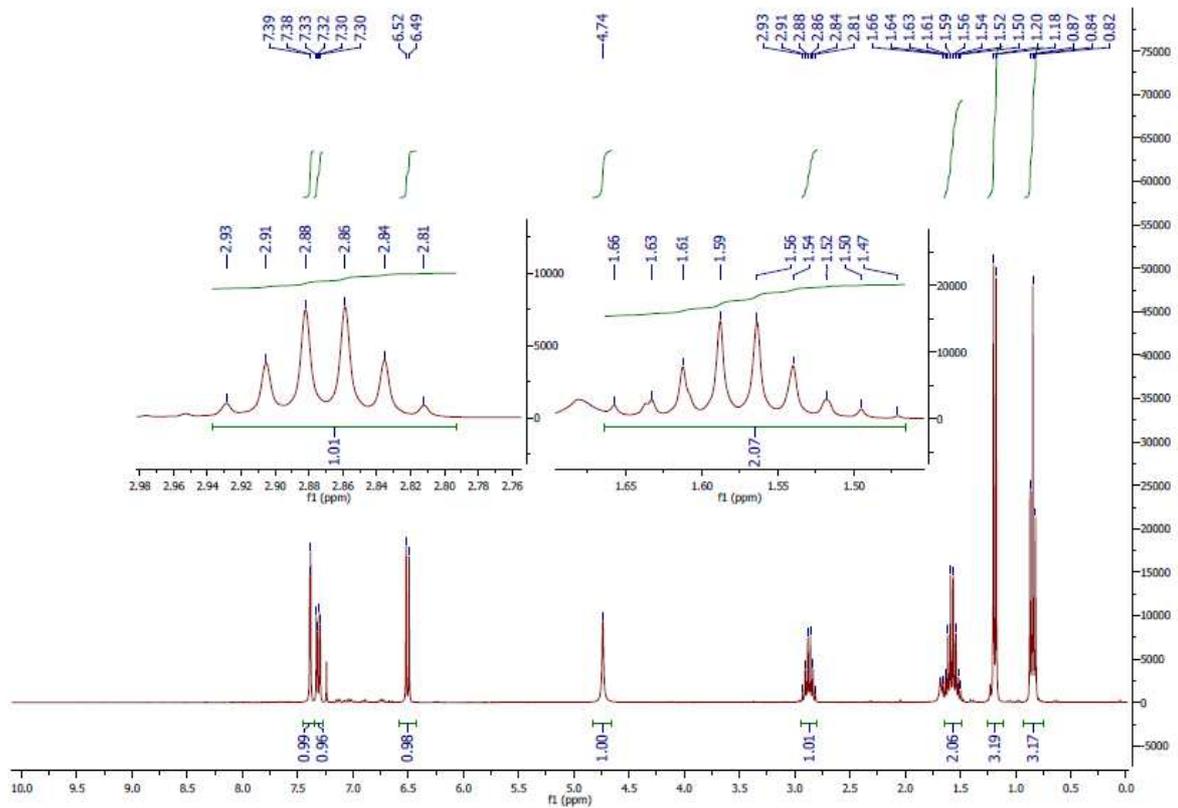
Trobe_PZ_Stufe2 2248 (11.828) Cm (2245:2248-2228:2233)

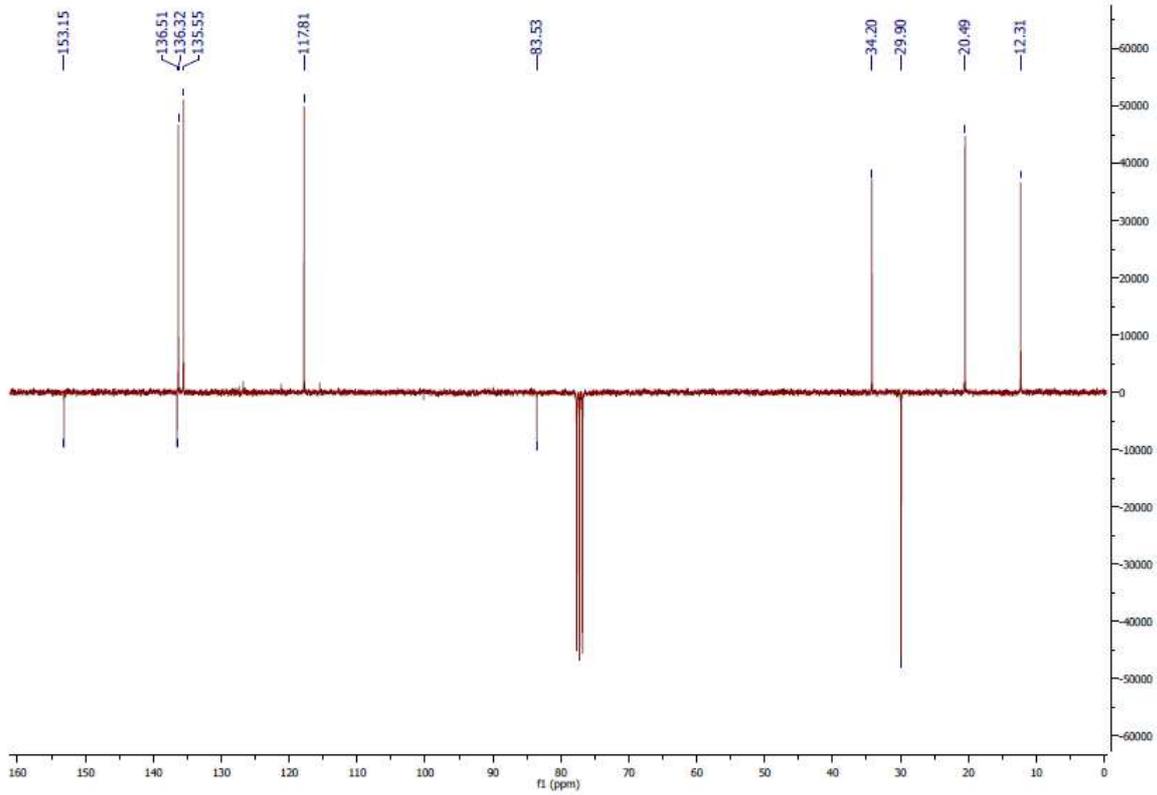
TOF MS EI+
9.58e3

PZ_Stufe2

Trobe_PZ_Stufe2 (11.840) Is (1.00,1.00) C₁₀H₁₀F₃IO₃STOF MS EI+
8.43e12

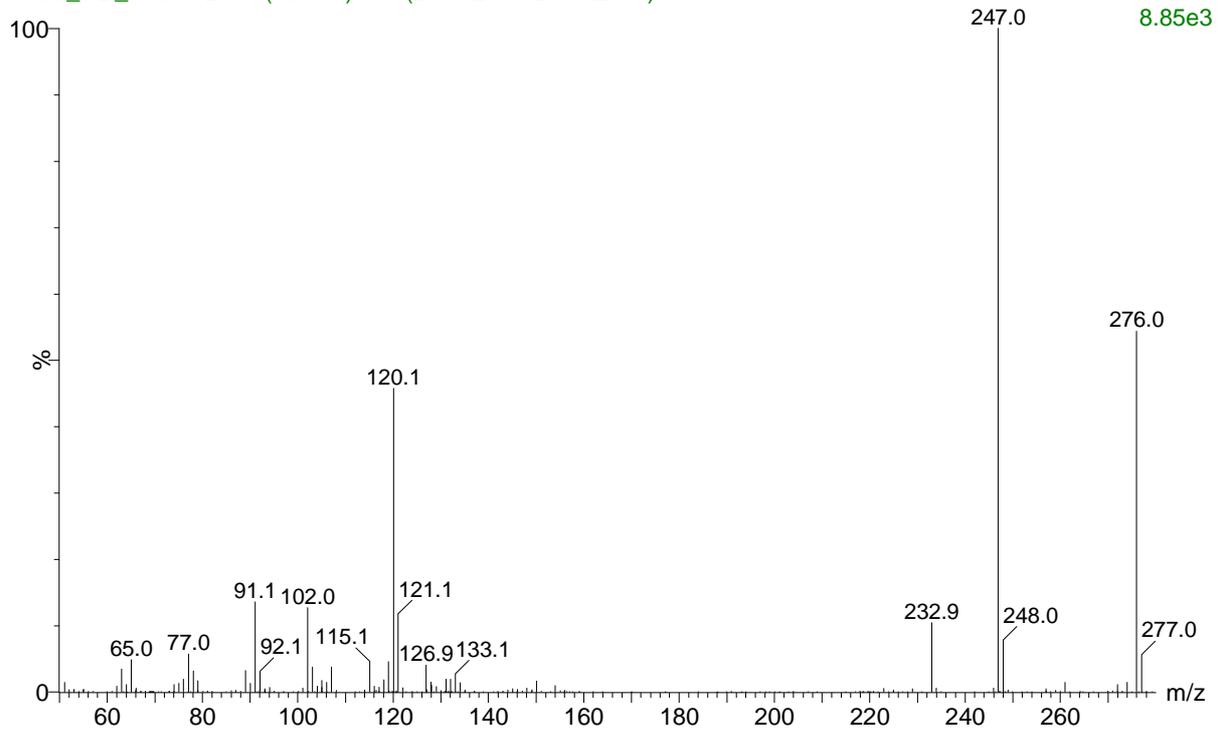
Trobe_PZ_Stufe2 2248 (11.828) Cm (2245:2248-2228:2233)

TOF MS EI+
2.67e3¹H-NMR-Spektrum von 2-sec-Butyl-4-iodphenol (27)

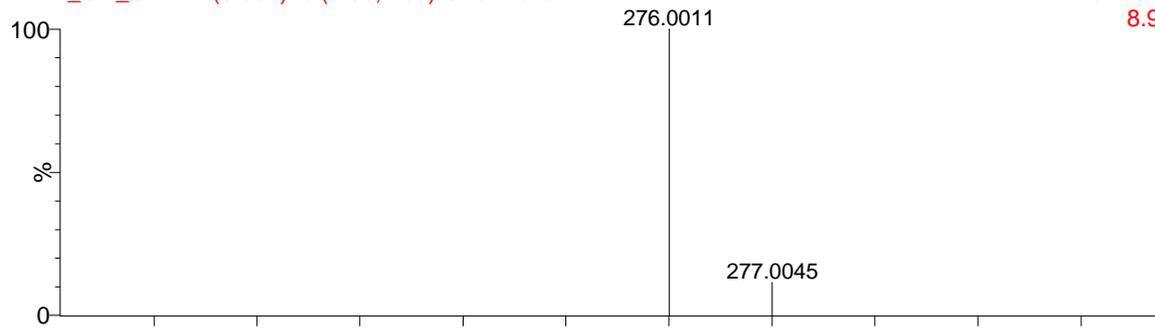
APT-NMR-Spektrum von 2-sec-Butyl-4-iodphenol (**27**)HRMS-Spektrum von 2-sec-Butyl-4-iodphenol (**27**)

CD_Stufe1

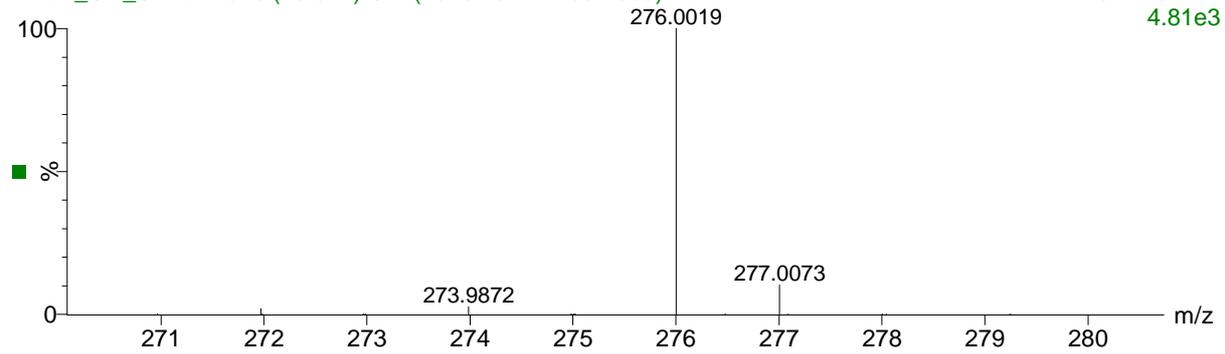
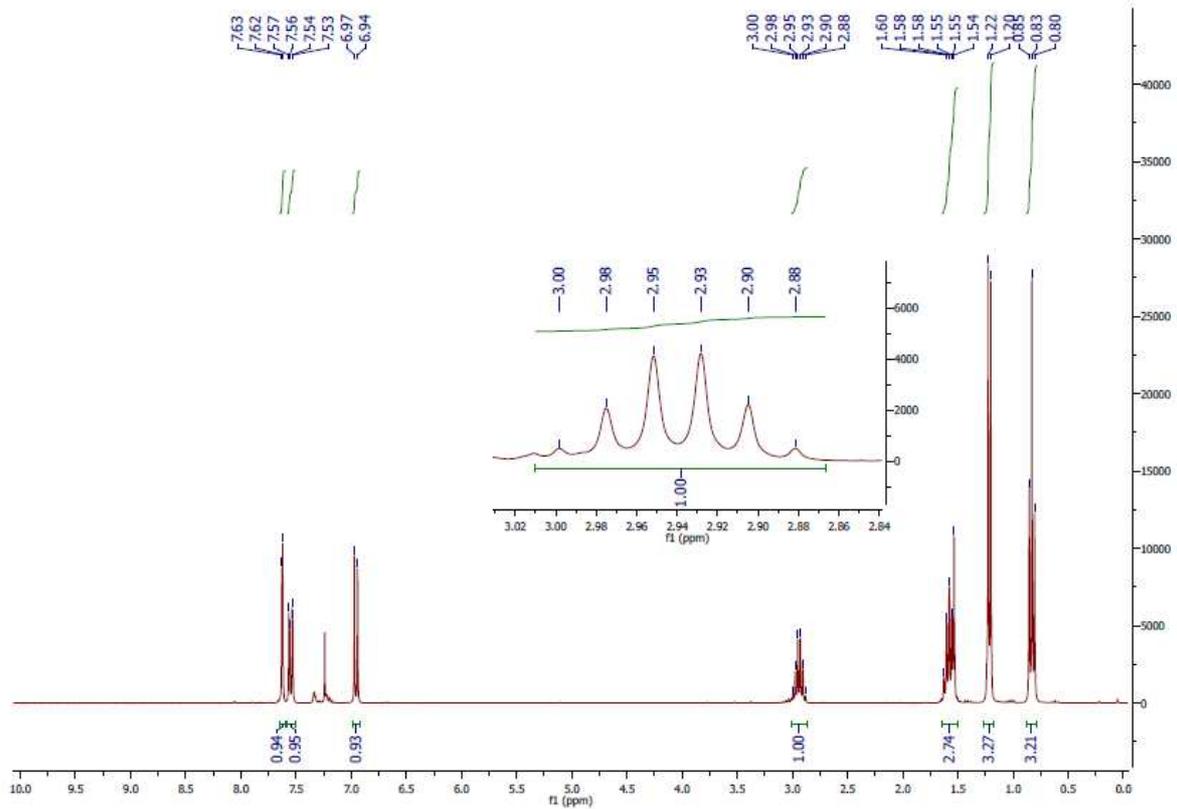
Trobe_CD_Stufe1 2540 (13.041) Cm (2540:2547-2493:2508)

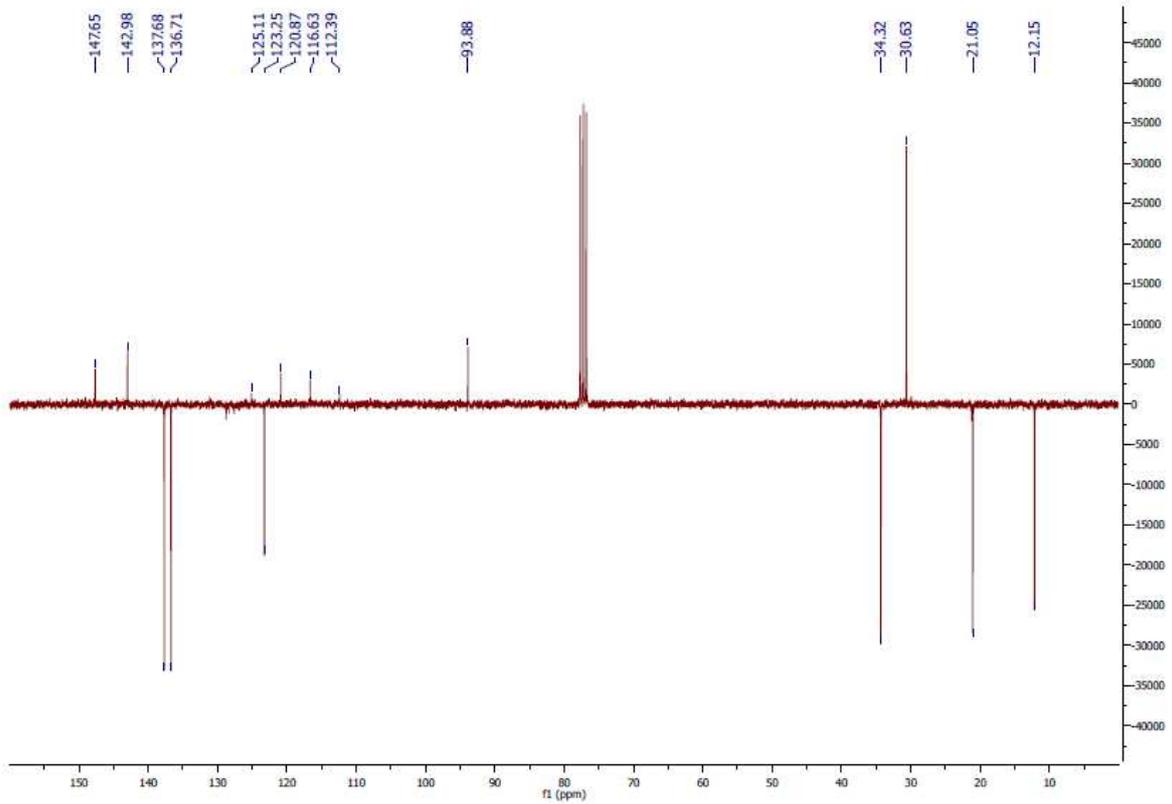
TOF MS EI+
8.85e3

CD_Stufe1

Trobe_CD_Stufe1 (0.004) Is (1.00,1.00) C₁₀H₁₃IOTOF MS EI+
8.91e12

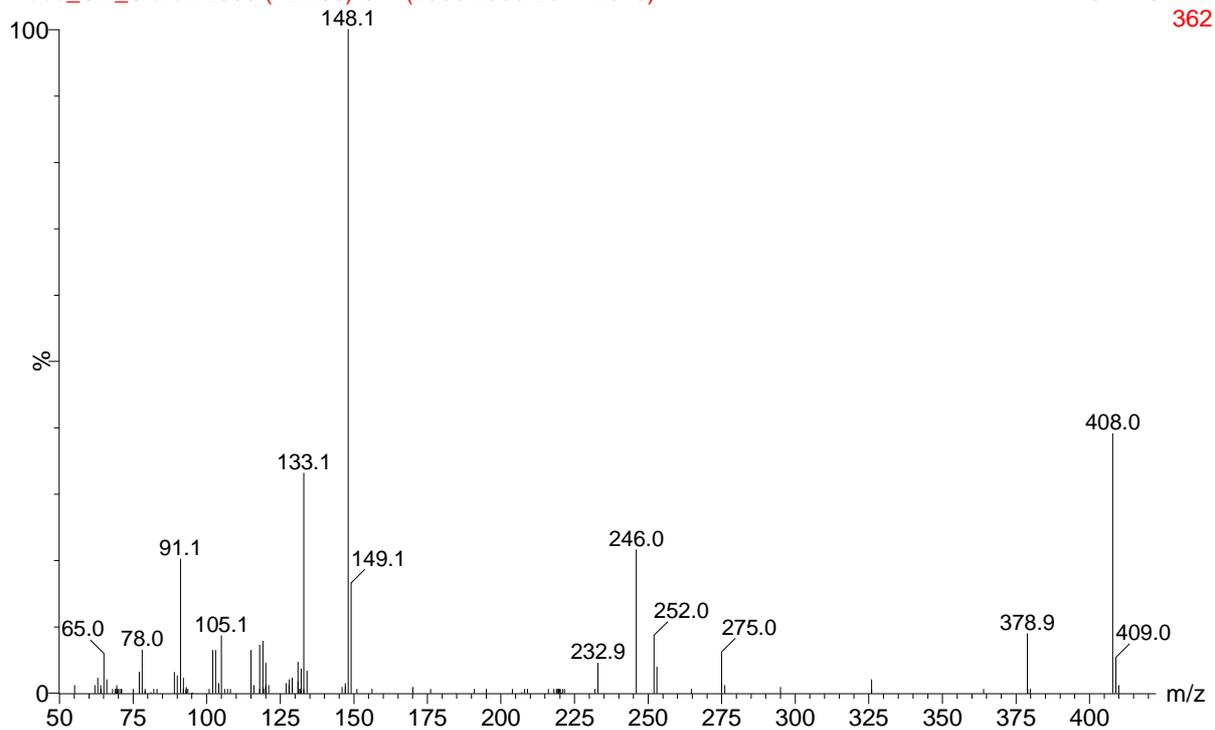
Trobe_CD_Stufe1 2540 (13.041) Cm (2540:2547-2493:2508)

TOF MS EI+
4.81e3¹H-NMR-Spektrum von 4-Iod-2-sec-Butylphenyl trifluormethansulfonat (**28**)

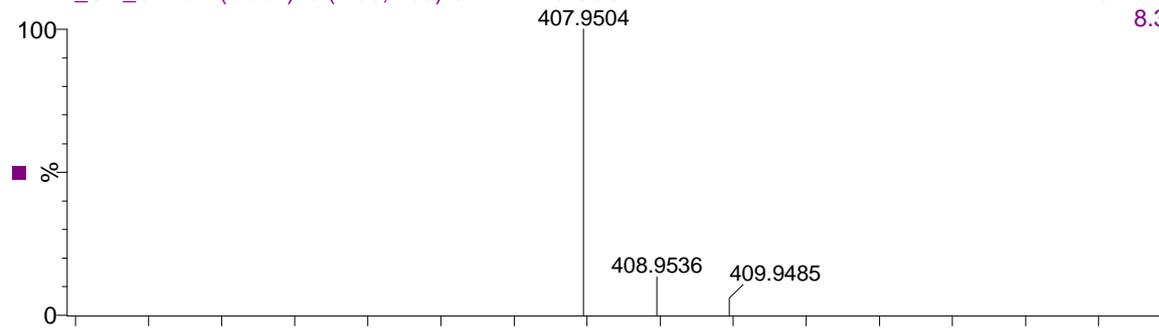
APT-NMR-Spektrum von 4-Iod-2-sec-Butylphenyl trifluormethansulfonat (**28**)HRMS-Spektrum von 4-Iod-2-sec-Butylphenyl trifluormethansulfonat (**28**)

CD_Stufe2

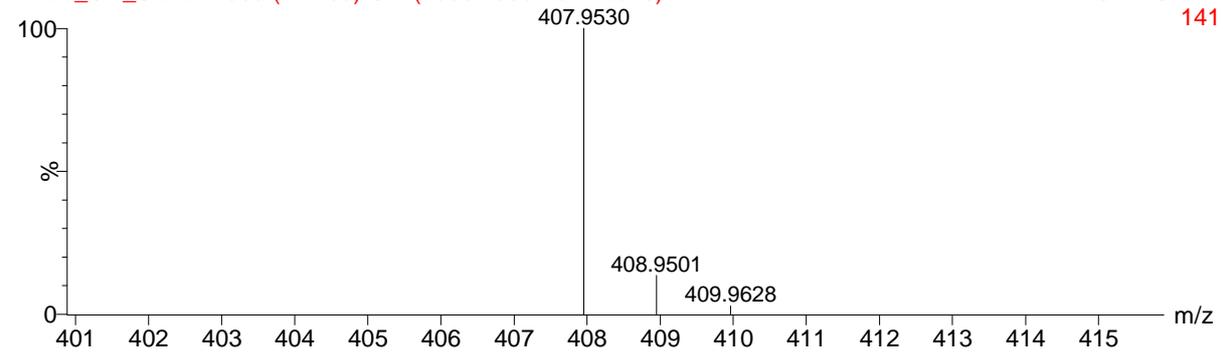
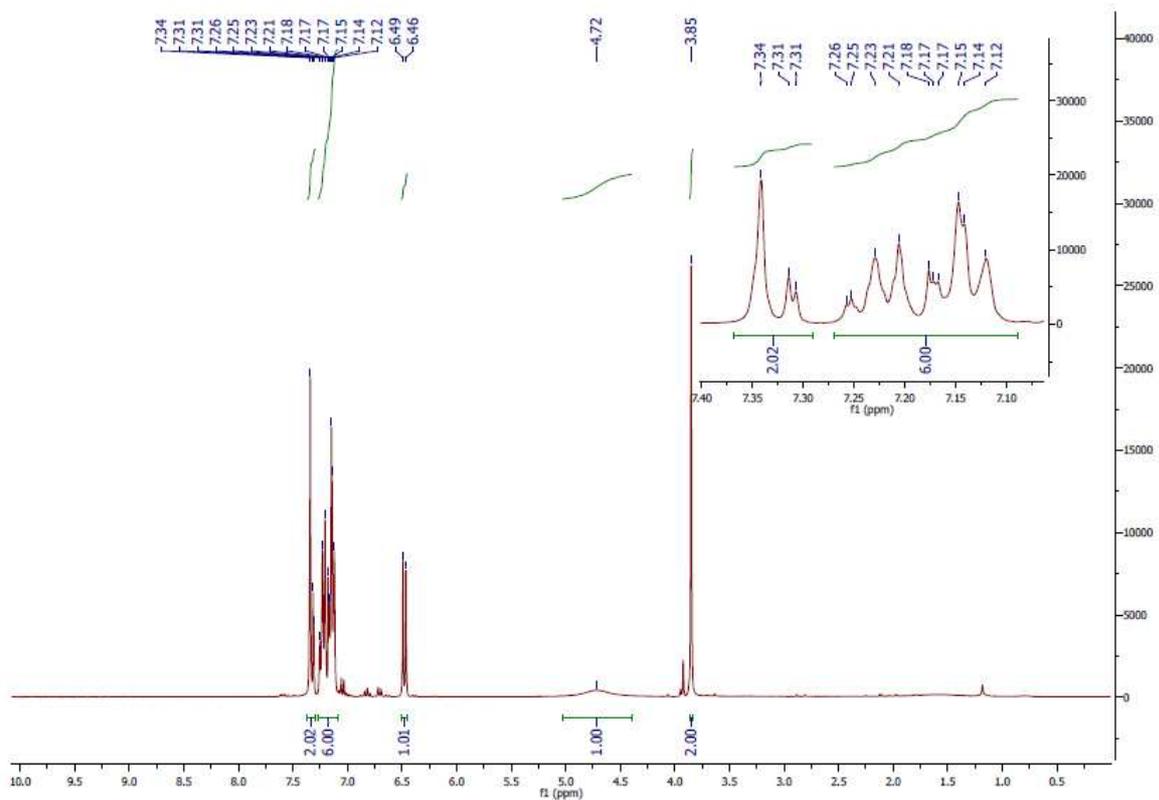
Trobe_CD_Stufe2 2353 (12.265) Cm (2350:2353-2341:2346)

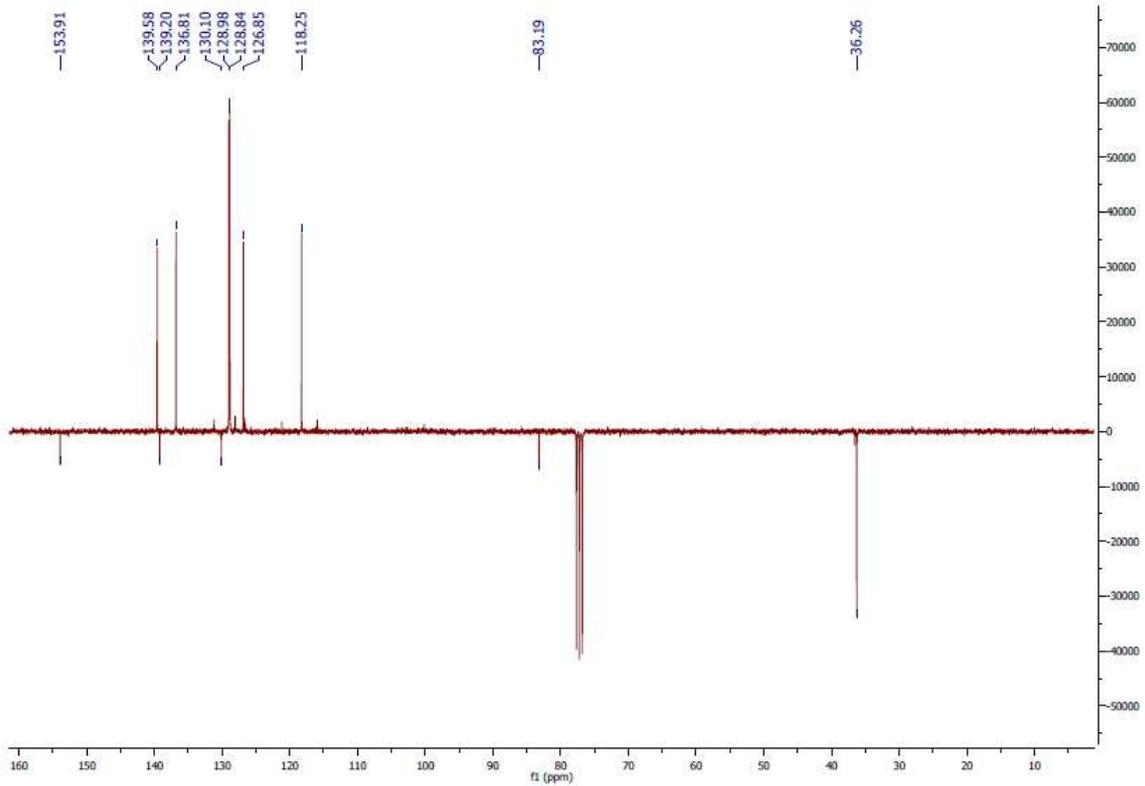
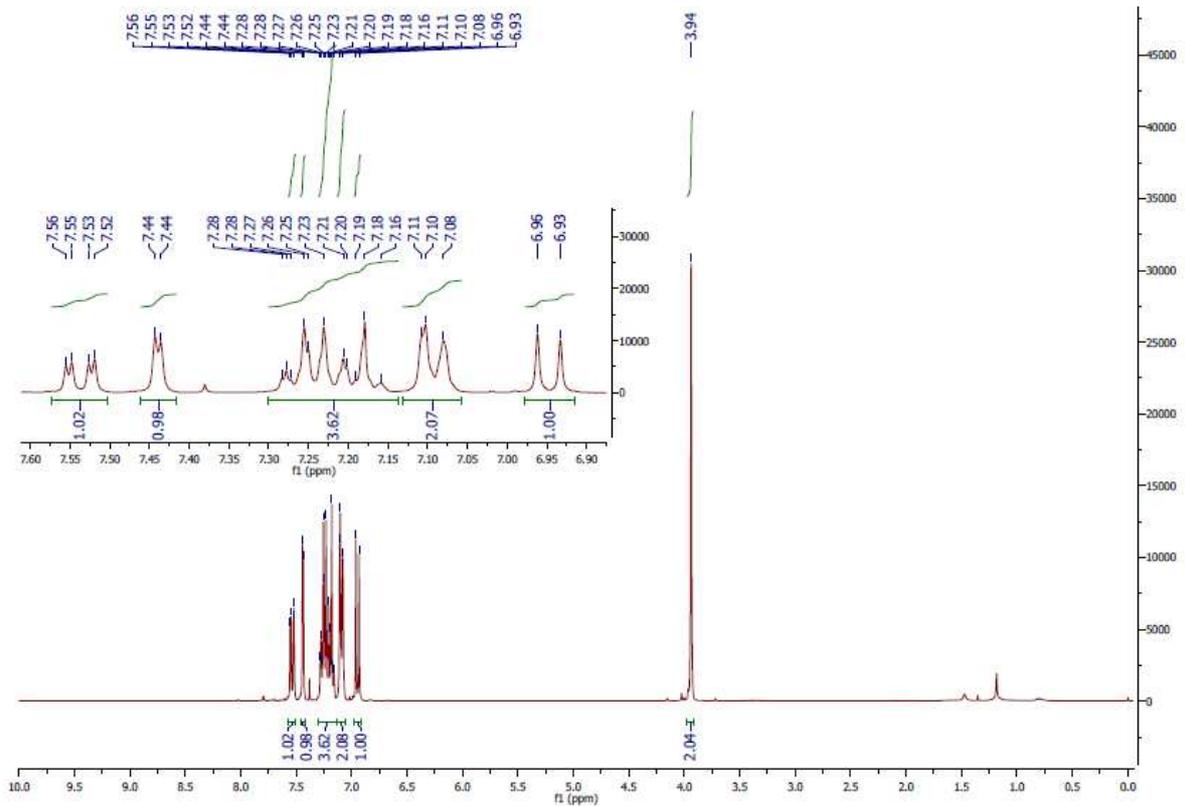
TOF MS EI+
362

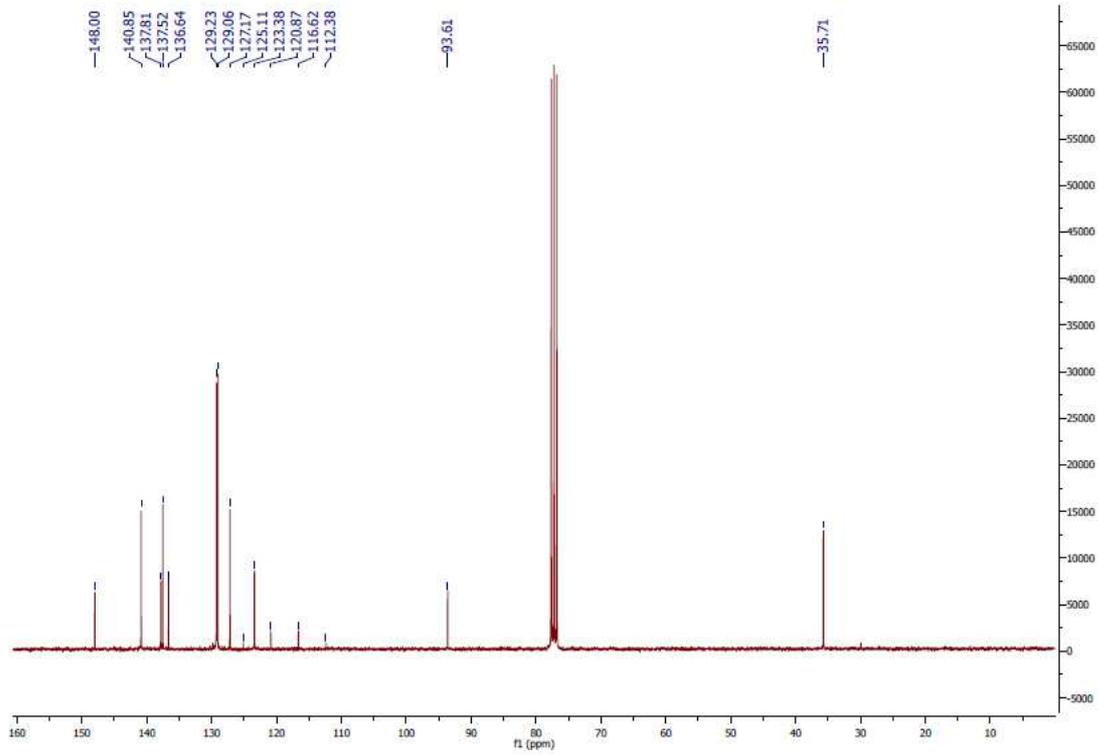
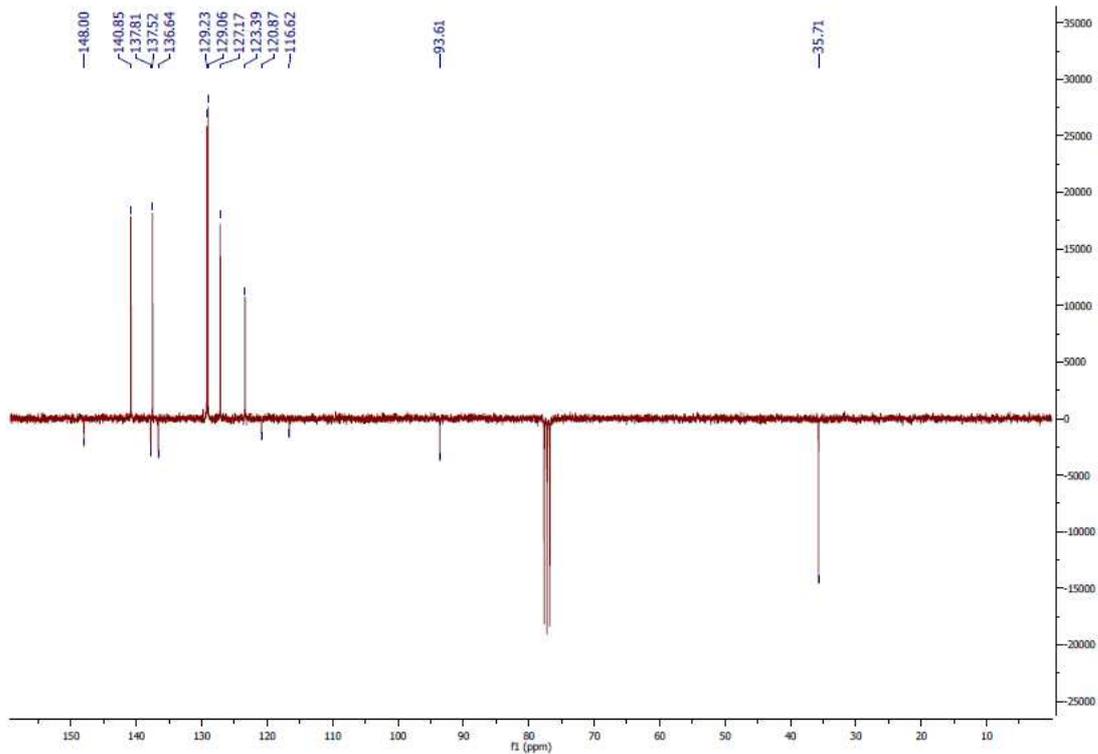
CD_Stufe2

Trobe_CD_Stufe2 (0.004) Is (1.00,1.00) C₁₁H₁₂F₃O₃STOF MS EI+
8.34e12

Trobe_CD_Stufe2 2353 (12.265) Cm (2350:2353-2341:2346)

TOF MS EI+
141¹H-NMR-Spektrum von 2-Benzyl-4-iodphenol (**30**)

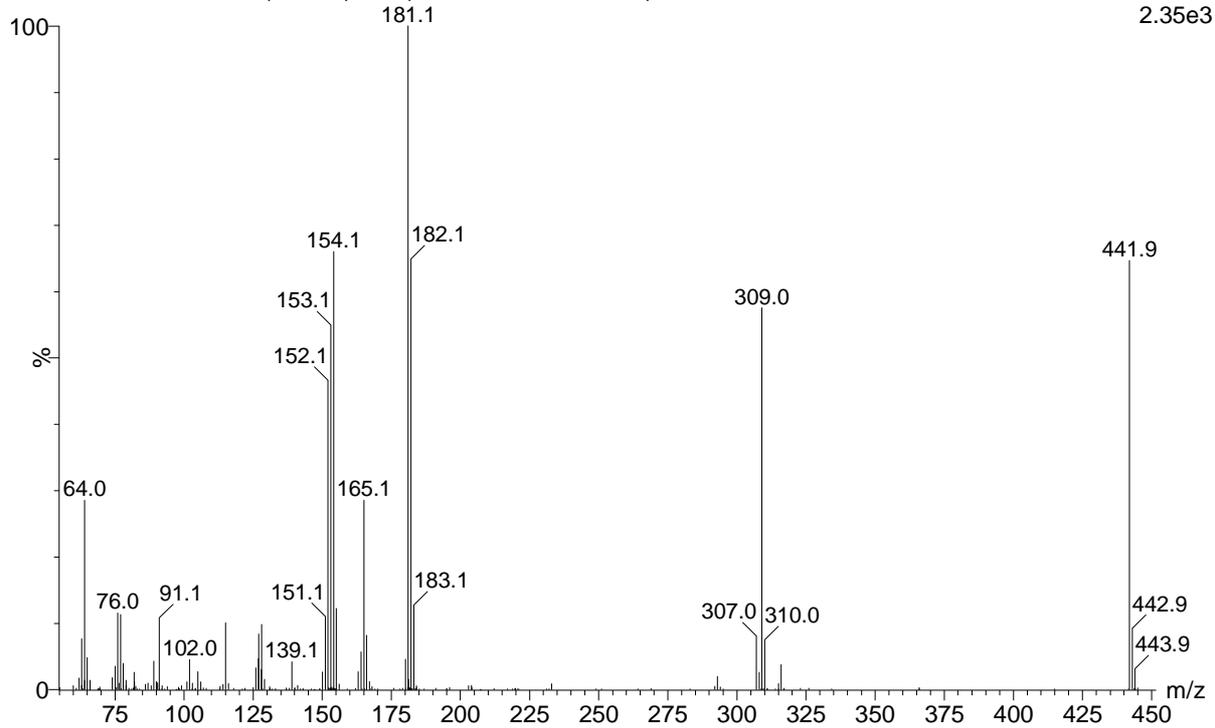
APT-NMR-Spektrum von 2-Benzyl-4-iodphenol (**30**)¹H-NMR-Spektrum von 2-Benzyl-4-iodphenyl trifluormethansulfonat (**31**)

^{13}C -NMR-Spektrum von 2-Benzyl-4-iodphenyl trifluormethansulfonat (**31**)APT-NMR-Spektrum von 2-Benzyl-4-iodphenyl trifluormethansulfonat (**31**)

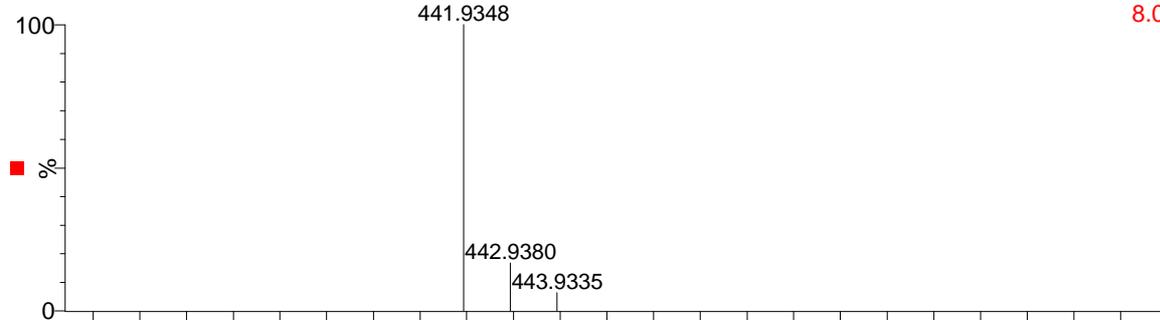
HRMS-Spektrum von 2-Benzyl-4-iodphenyl trifluormethansulfonat (**31**)

CB_Stufe2

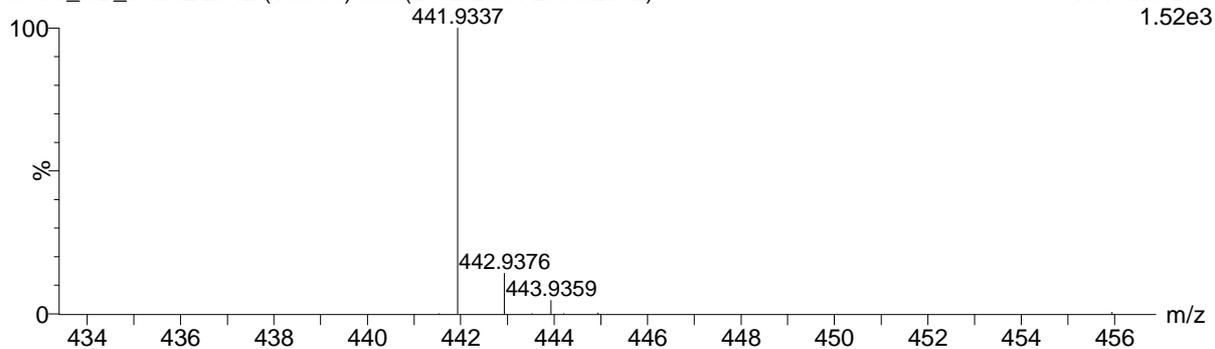
Trobe_CB_Stufe2 2942 (14.716) Cm (2942:2944-2968:2972)

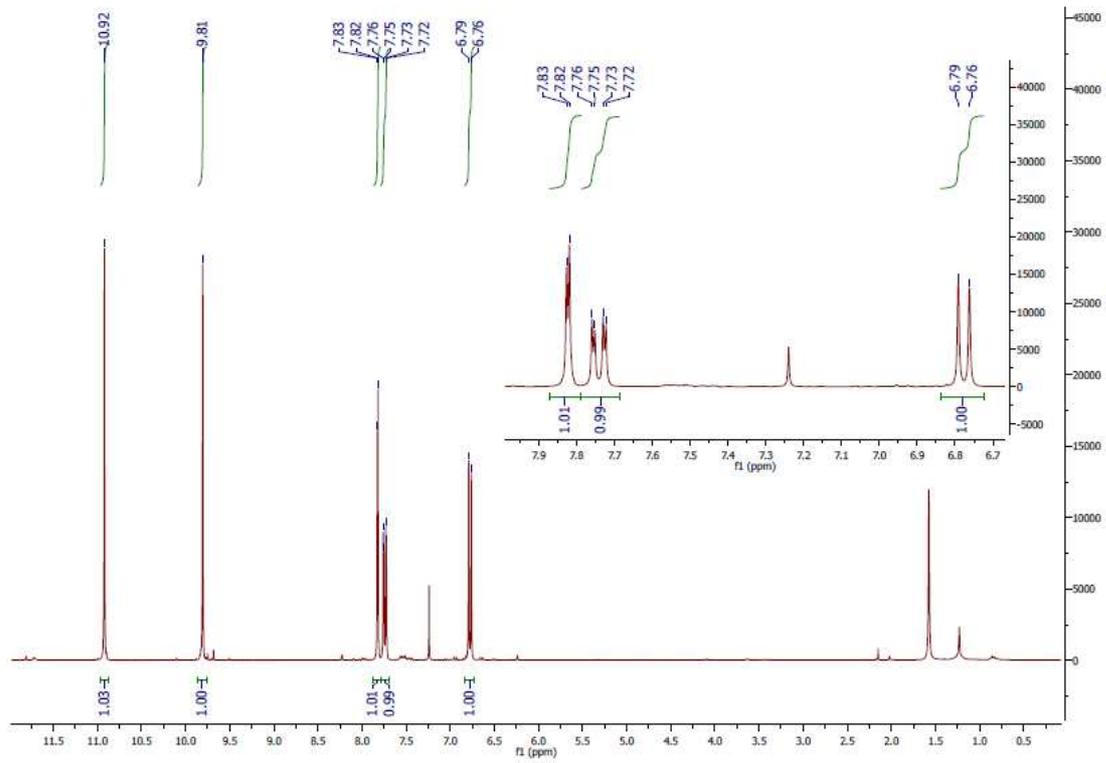
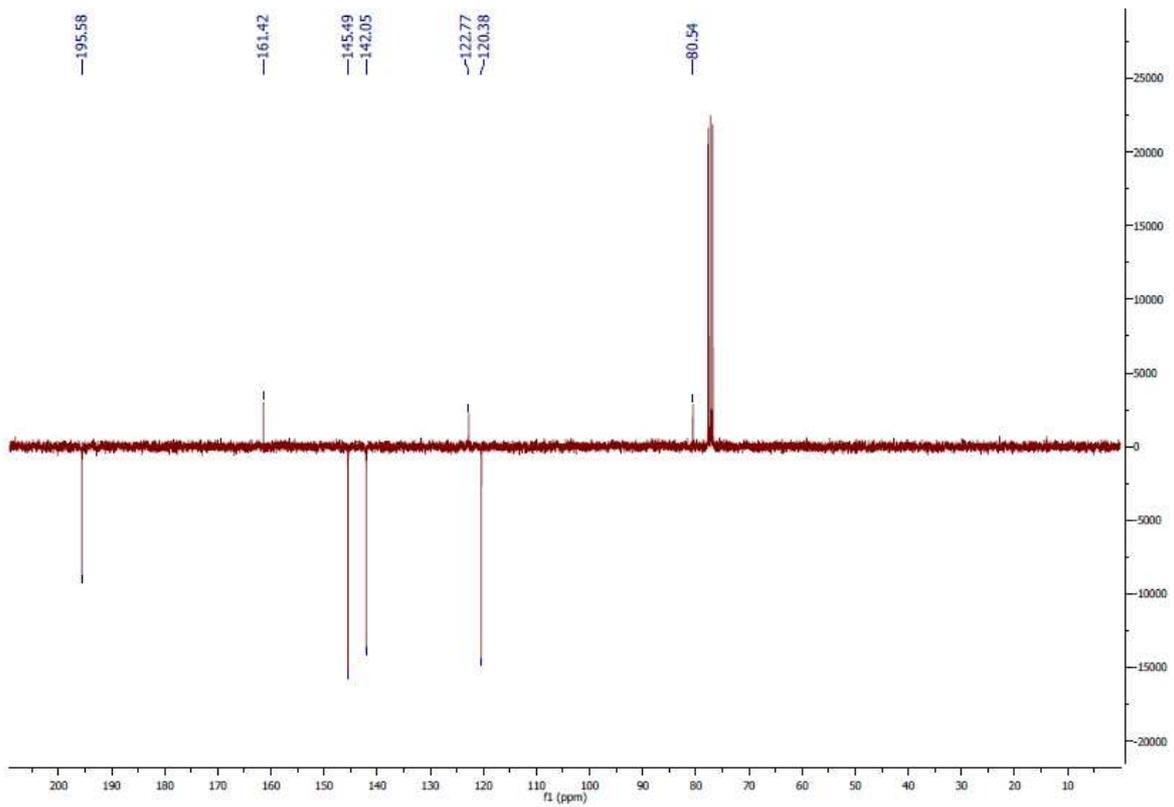
TOF MS EI+
2.35e3

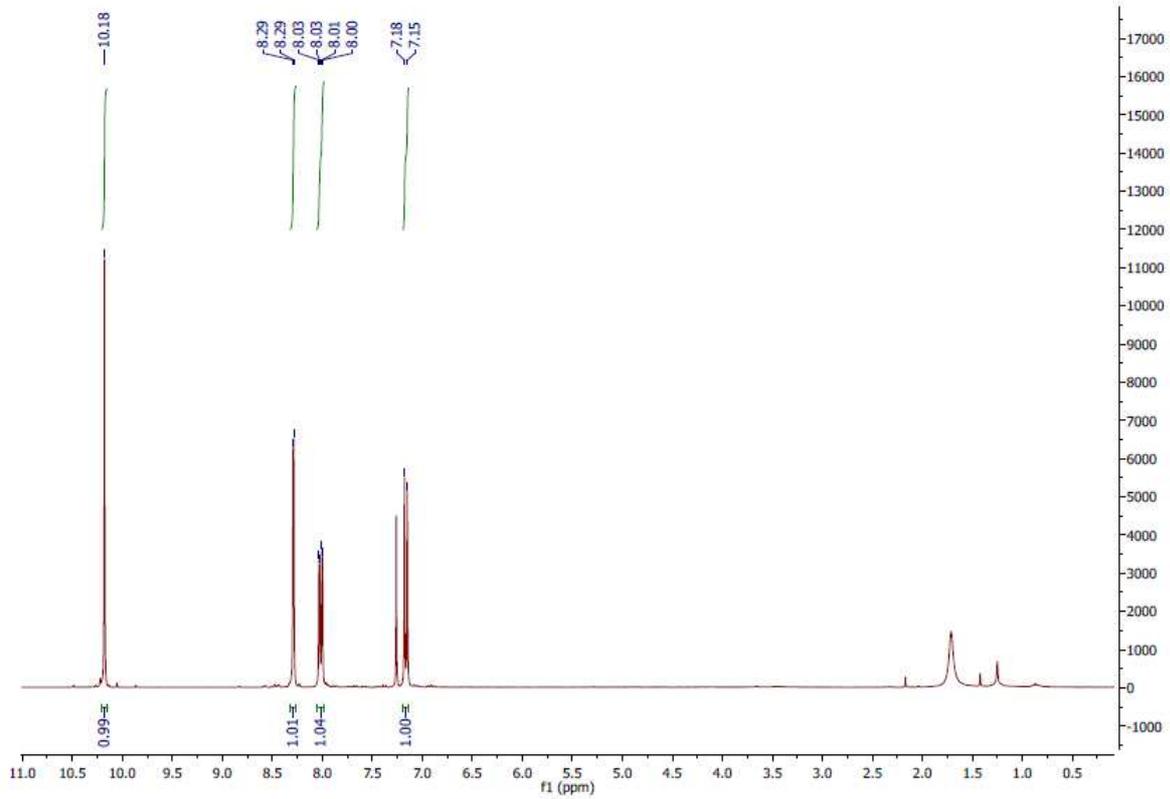
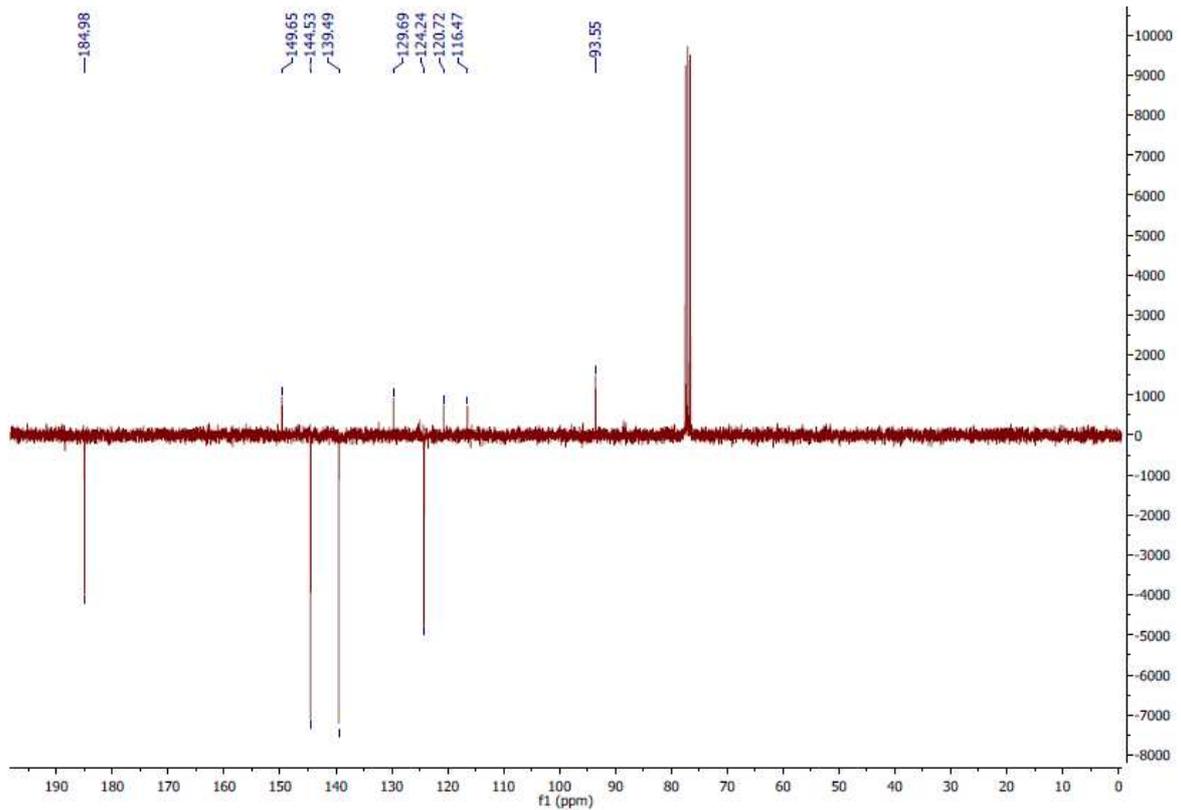
CB_Stufe2

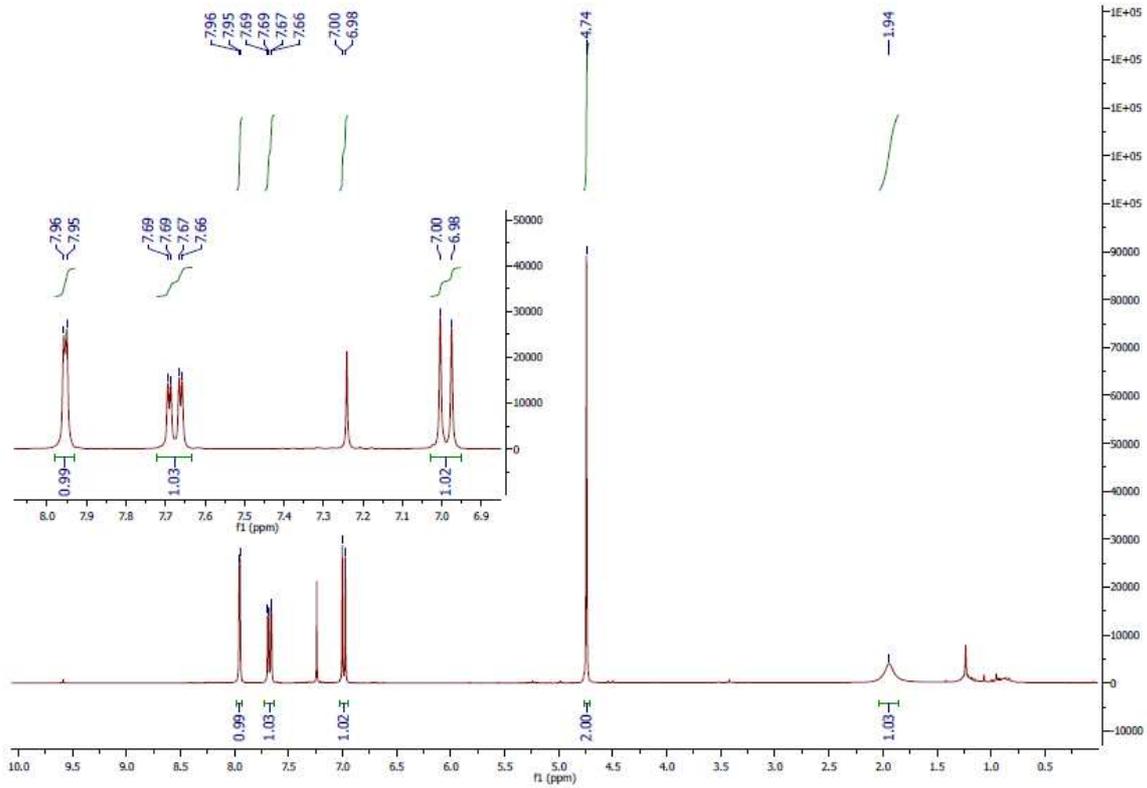
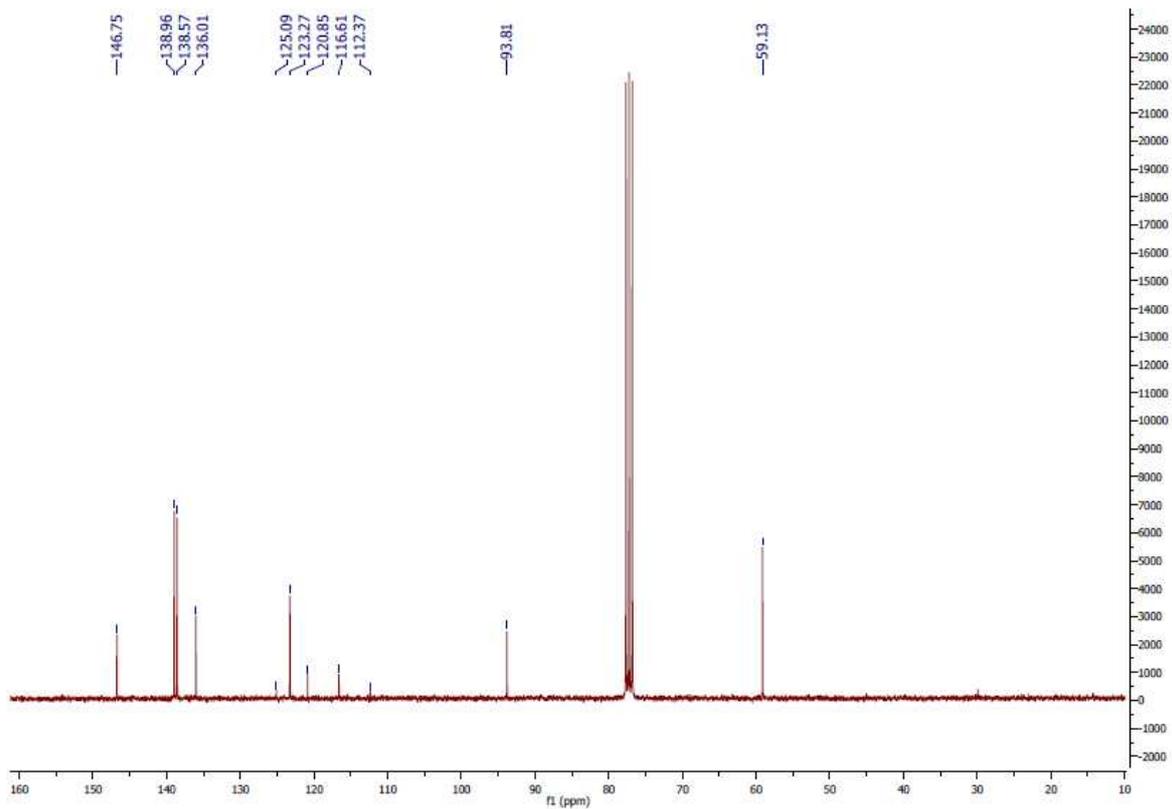
Trobe_CB_Stufe2 (0.004) Is (1.00,1.00) C₁₄H₁₀F₃O₃STOF MS EI+
8.07e12

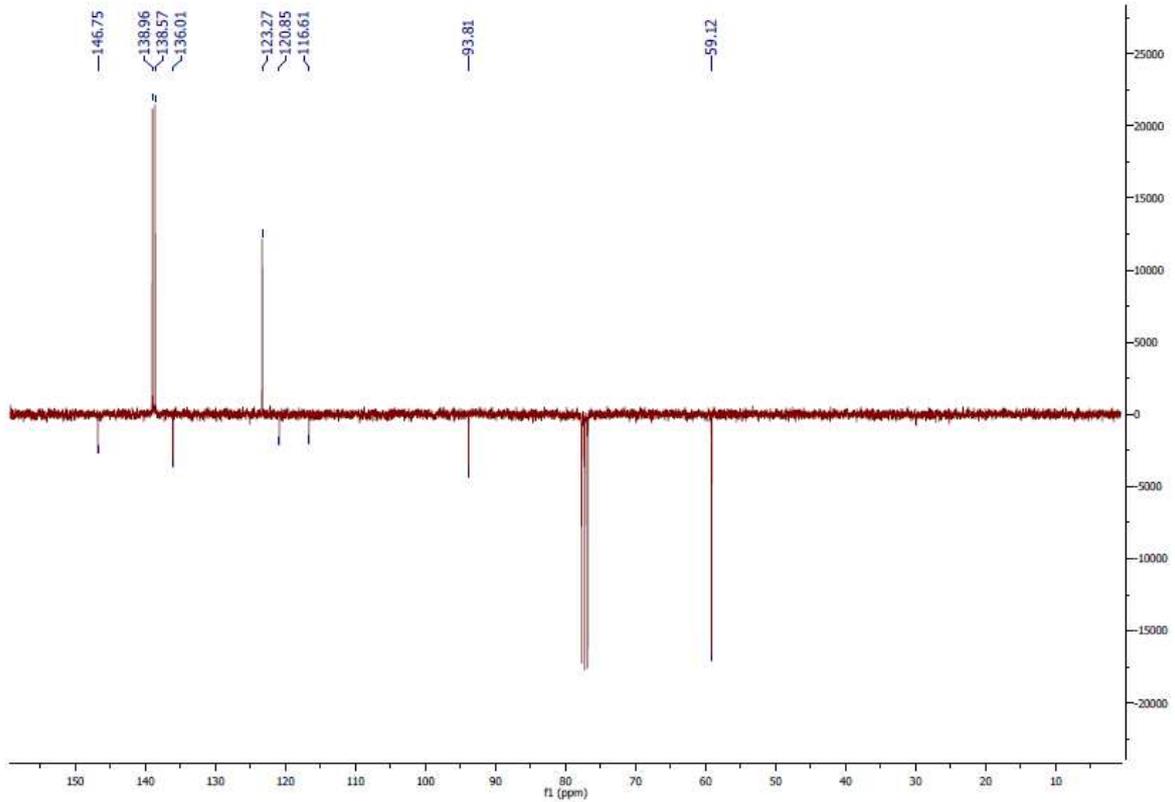
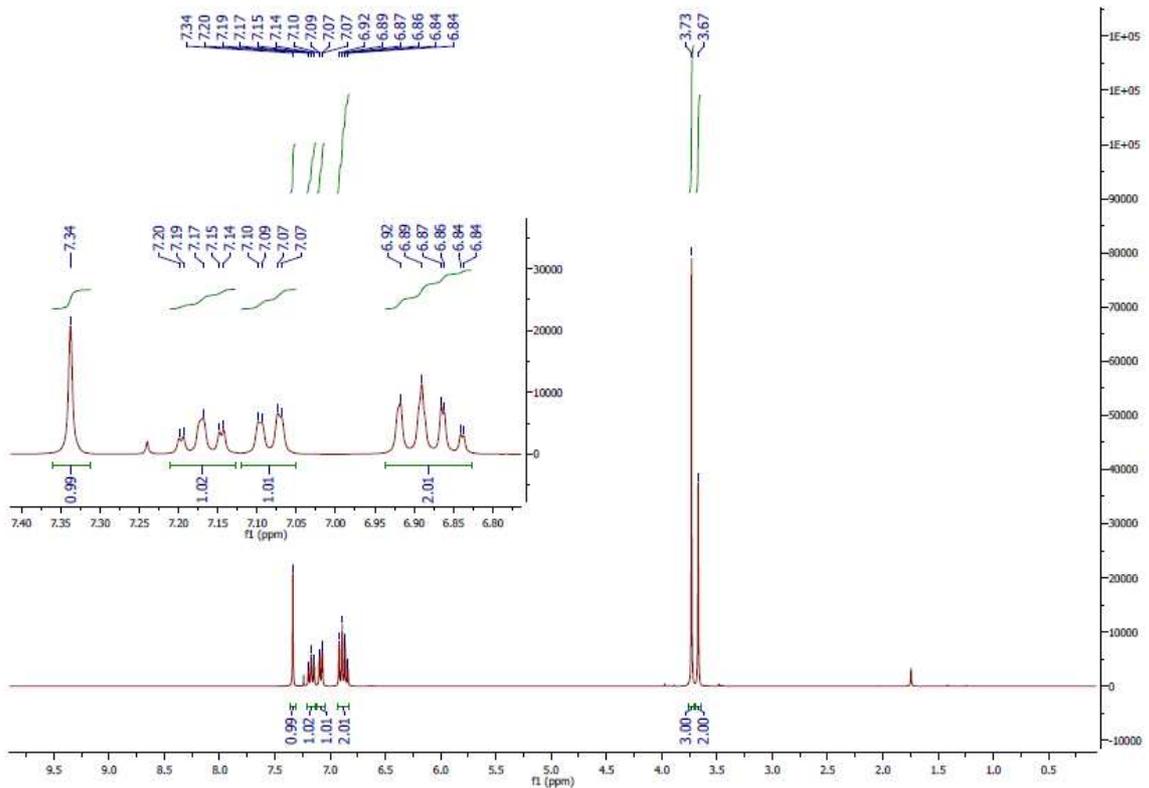
Trobe_CB_Stufe2 2942 (14.716) Cm (2942:2944-2968:2972)

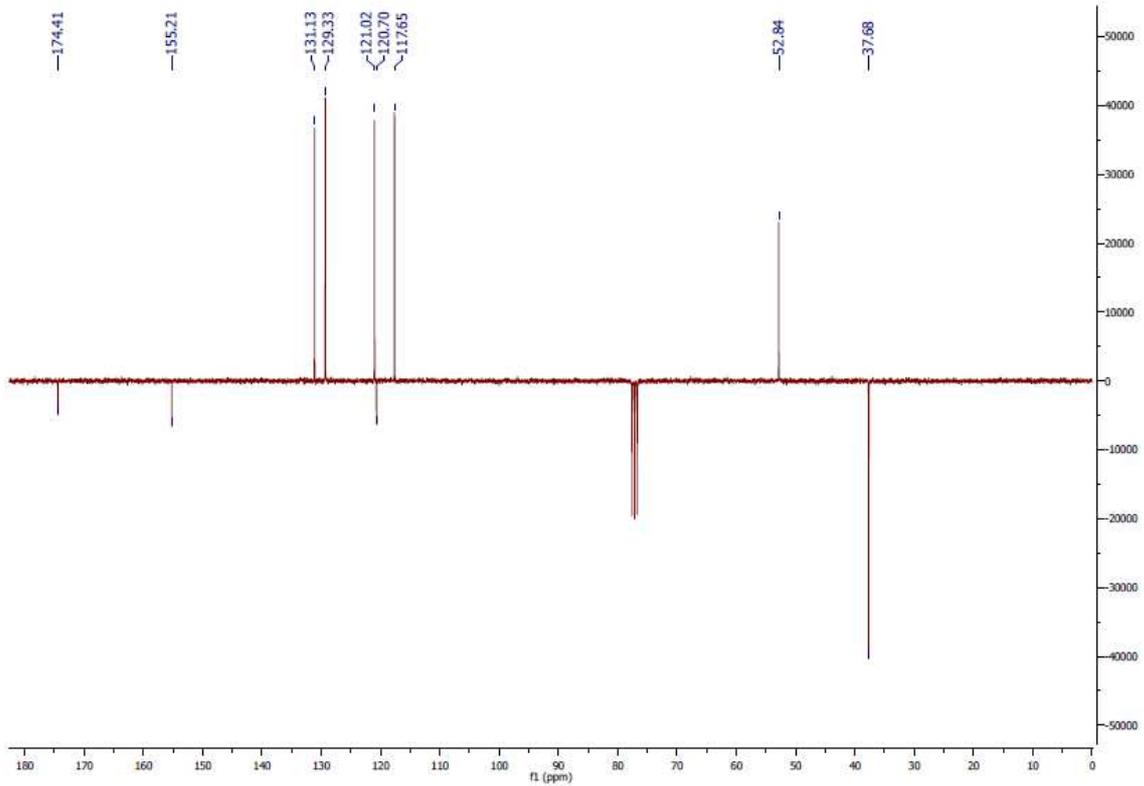
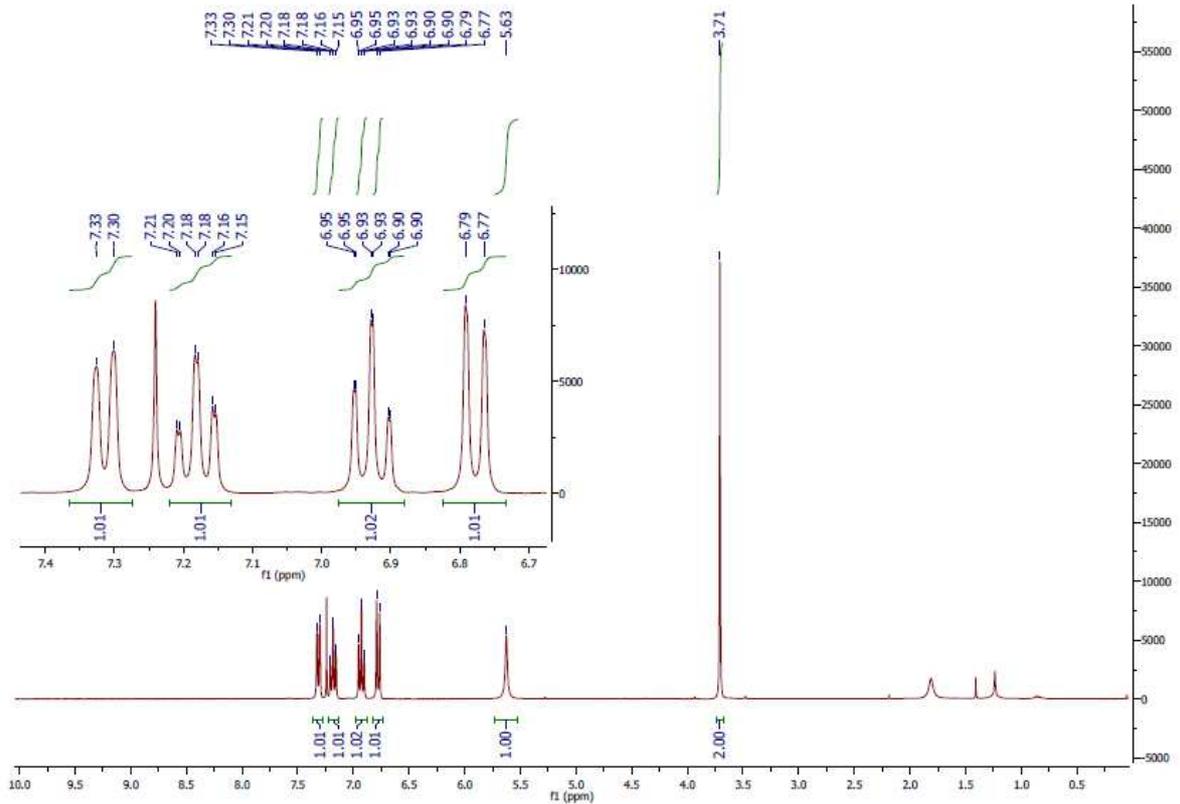
TOF MS EI+
1.52e3

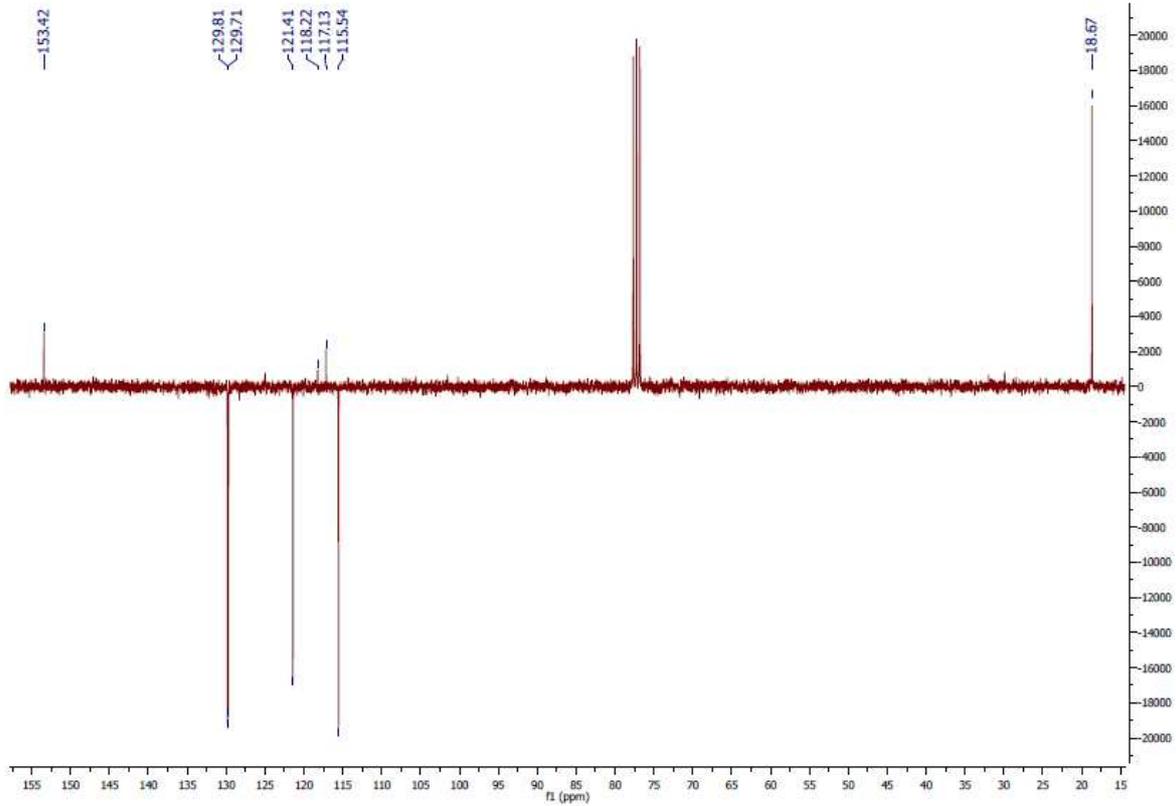
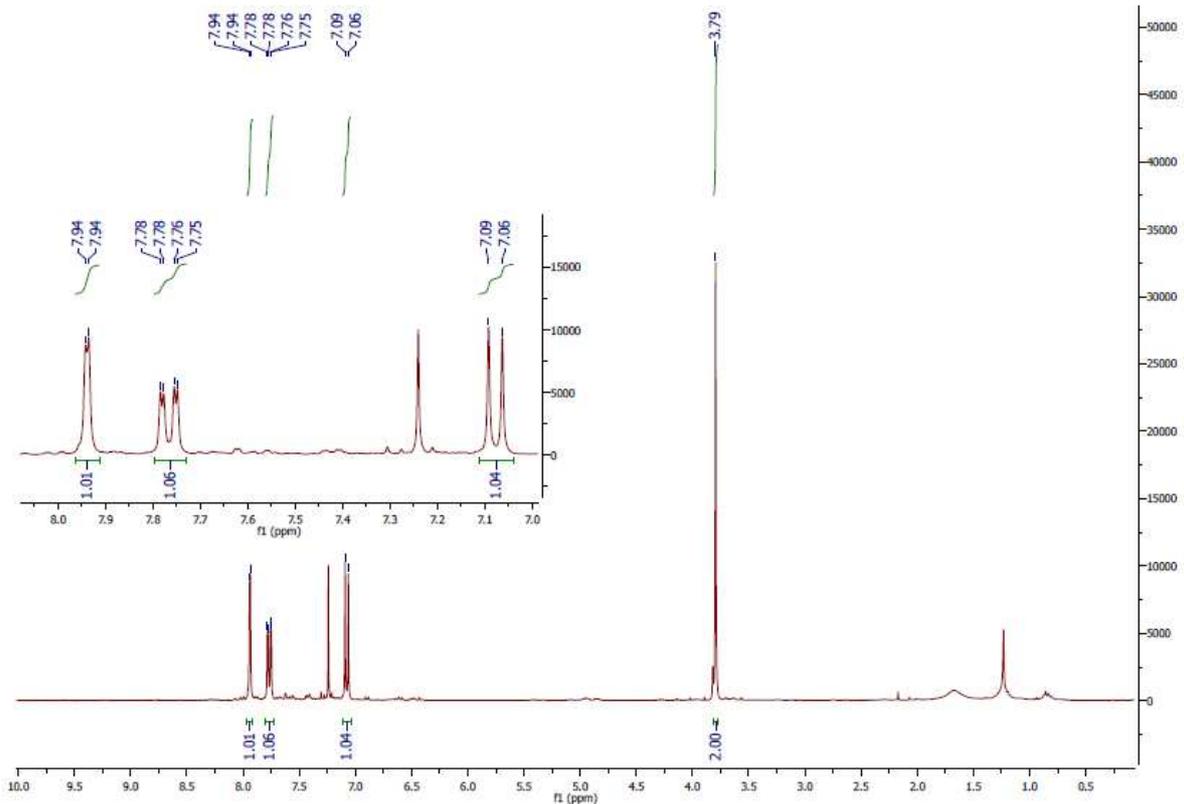
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2-Hydroxy-5-iodbenzaldehyd (**37**)APT-NMR-Spektrum von 2-Hydroxy-5-iodbenzaldehyd (**37**)

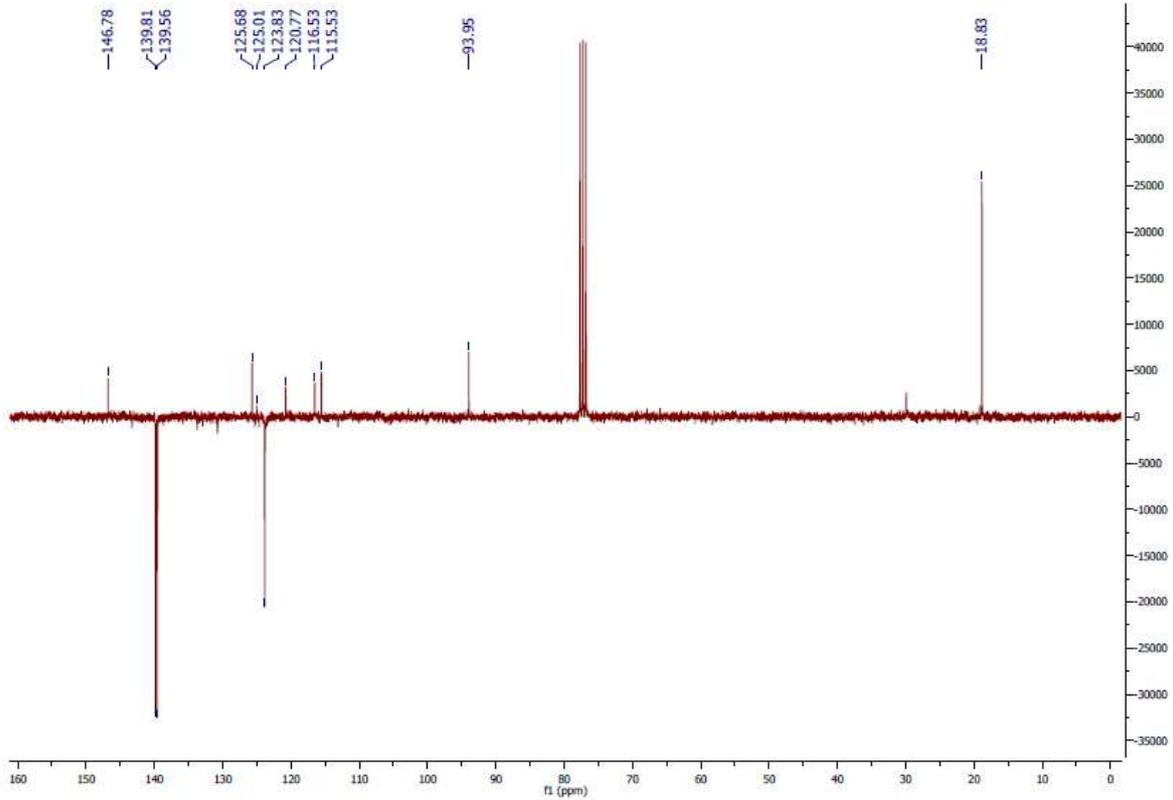
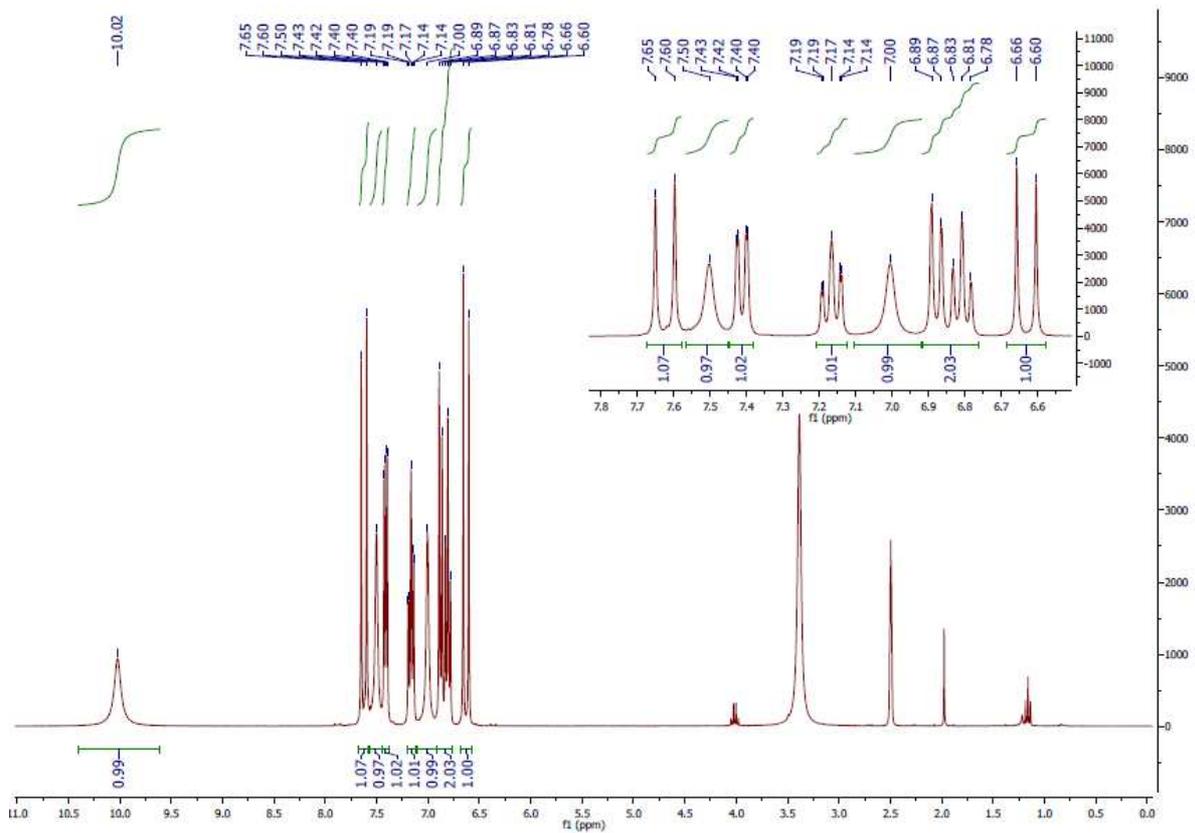
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2-Formyl-4-iodphenyl trifluormethansulfonat (**38**)APT-NMR-Spektrum von 2-Formyl-4-iodphenyl trifluormethansulfonat (**38**)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2-(Hydroxymethyl)-4-iodophenyl trifluormethansulfonat (**39**) $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von 2-(Hydroxymethyl)-4-iodophenyl trifluoromethansulfonat (**39**)

APT-NMR-Spektrum von 2-(Hydroxymethyl)-4-iodphenyl trifluormethansulfonat (**39**) ^1H -NMR-Spektrum von 2-(2-Hydroxyphenyl)essigsäure methylester (**41**)

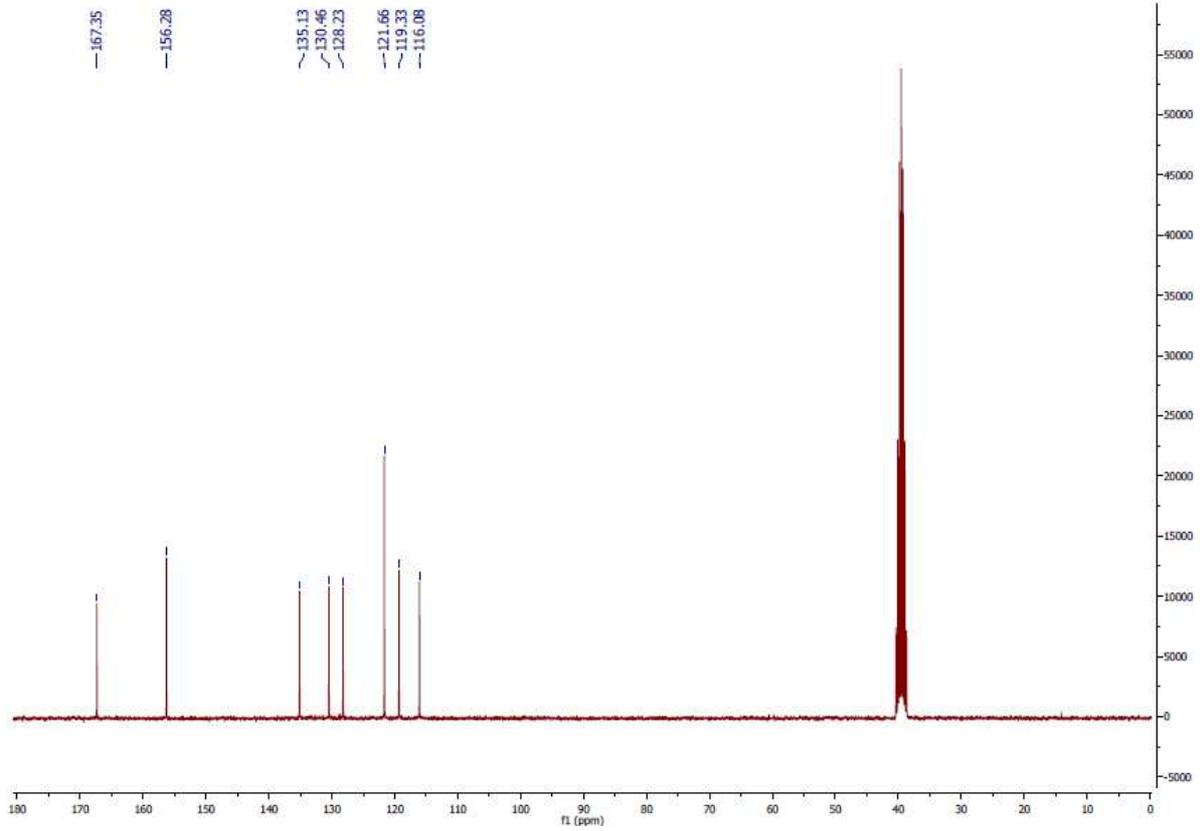
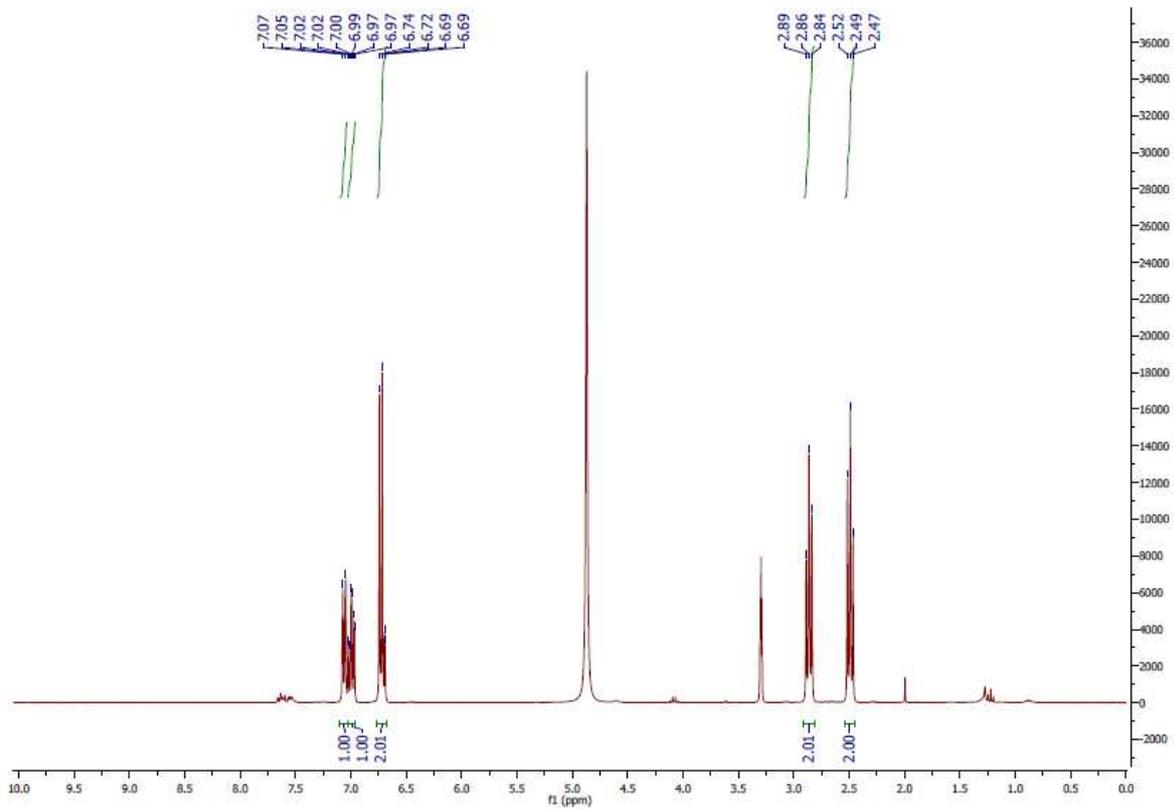
APT-NMR-Spektrum von 2-(2-Hydroxyphenyl)essigsäure methylester (**41**) ^1H -NMR-Spektrum von 2-(2-Hydroxyphenyl)acetonitril (**45**)

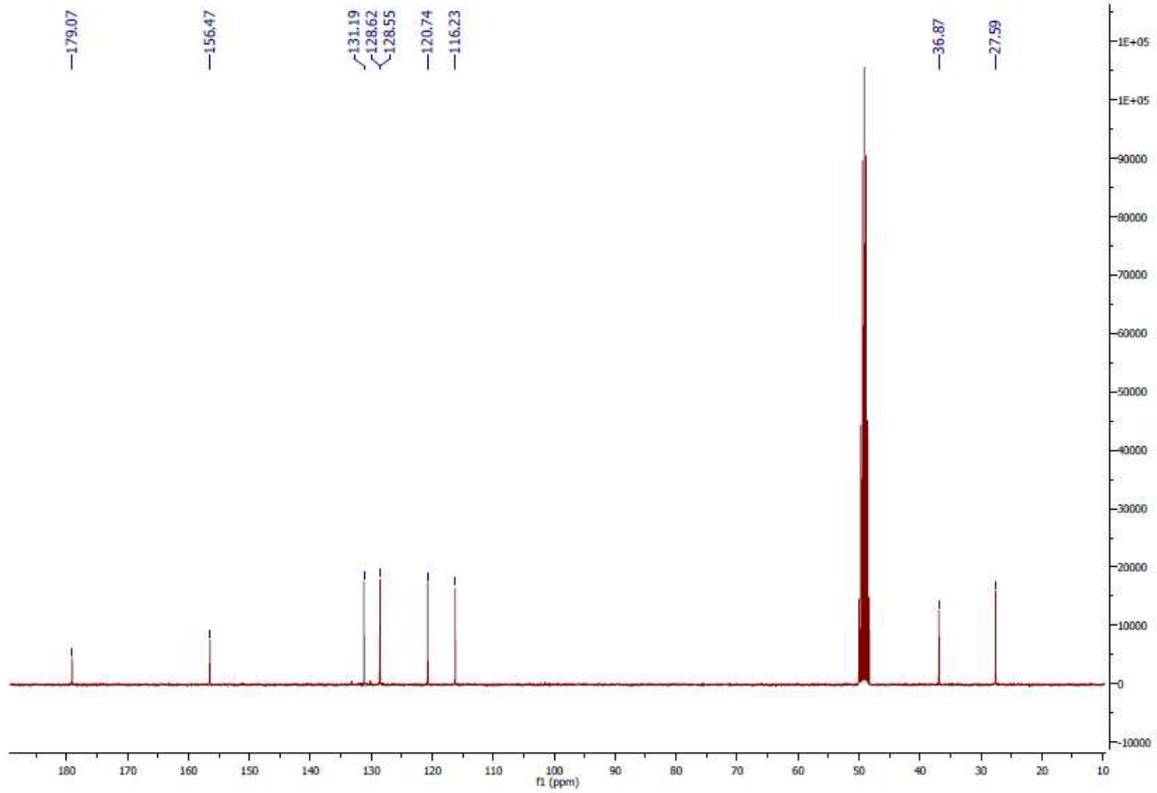
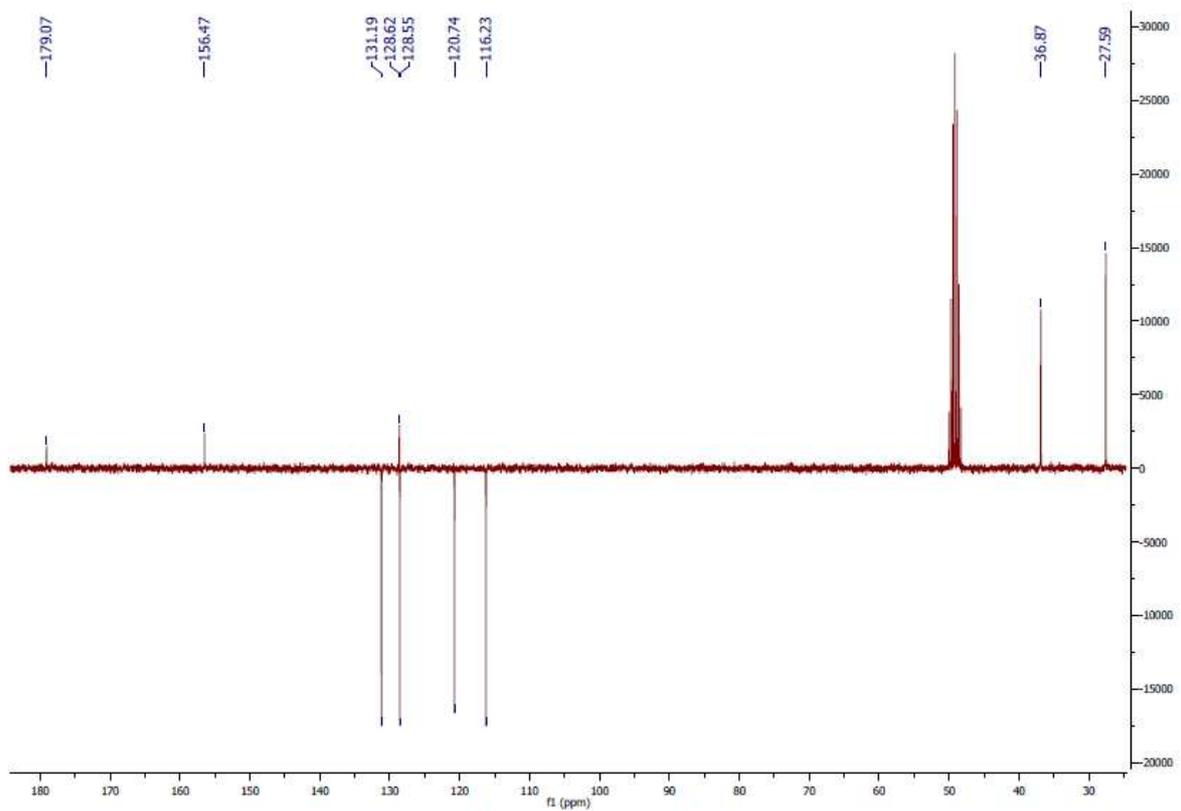
APT-NMR-Spektrum von 2-(2-Hydroxyphenyl)acetonitril (**45**) ^1H -NMR-Spektrum von 2-(2-Hydroxy-5-iodphenyl)acetonitril (**46**)

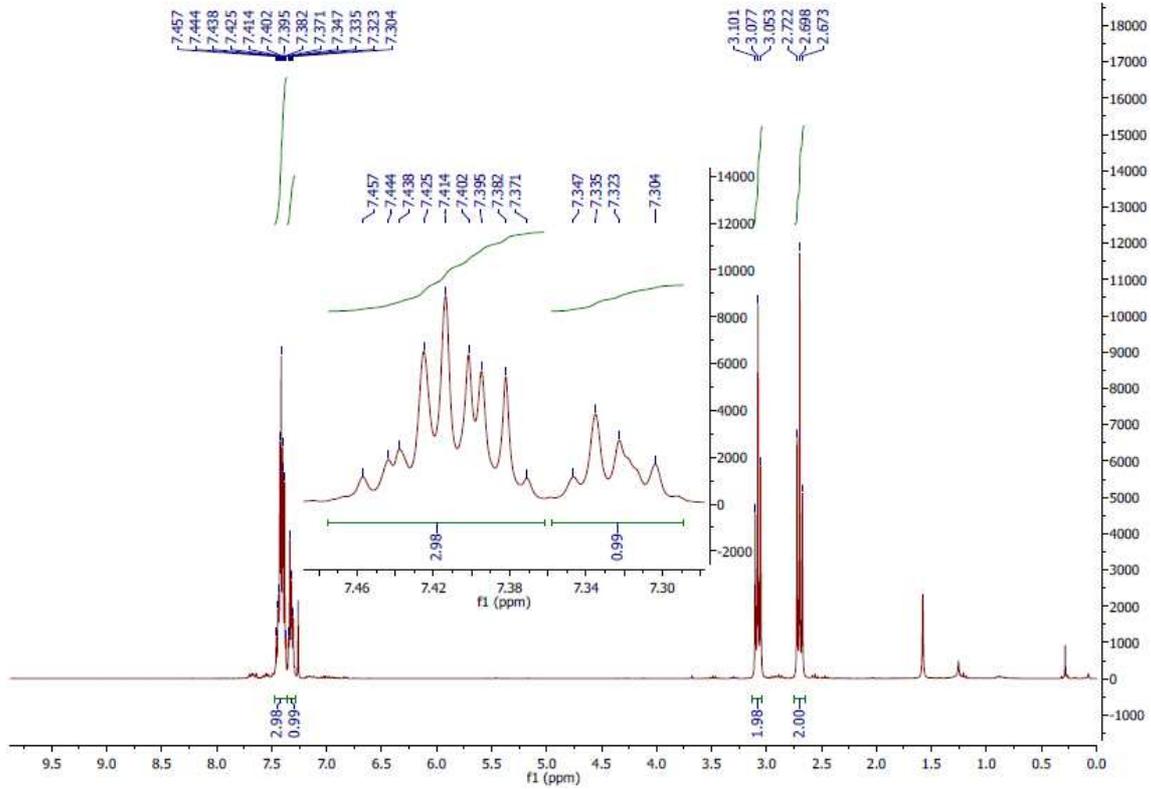
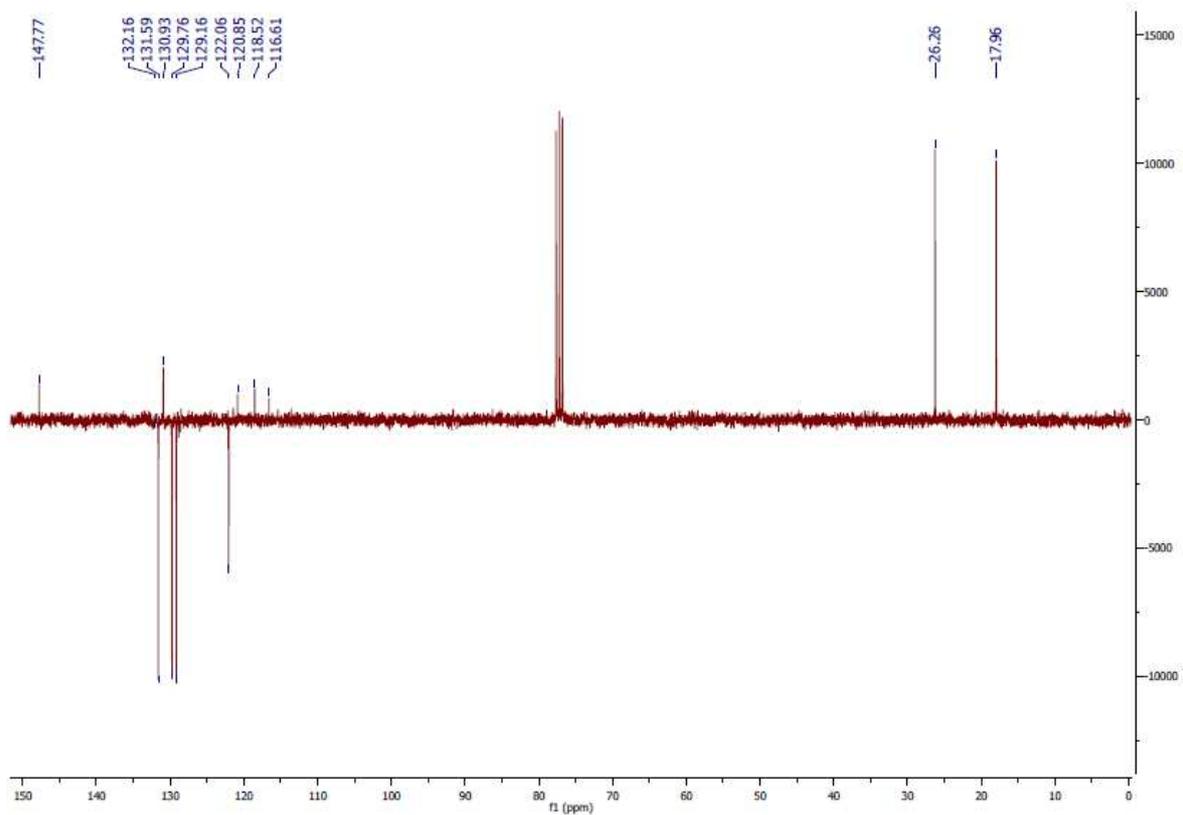
APT-NMR-Spektrum von 2-(2-Hydroxy-5-iodphenyl)acetonitril (**46**) $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2-(Cyanomethyl)-4-iodphenyl trifluormethansulfonat (**47**)

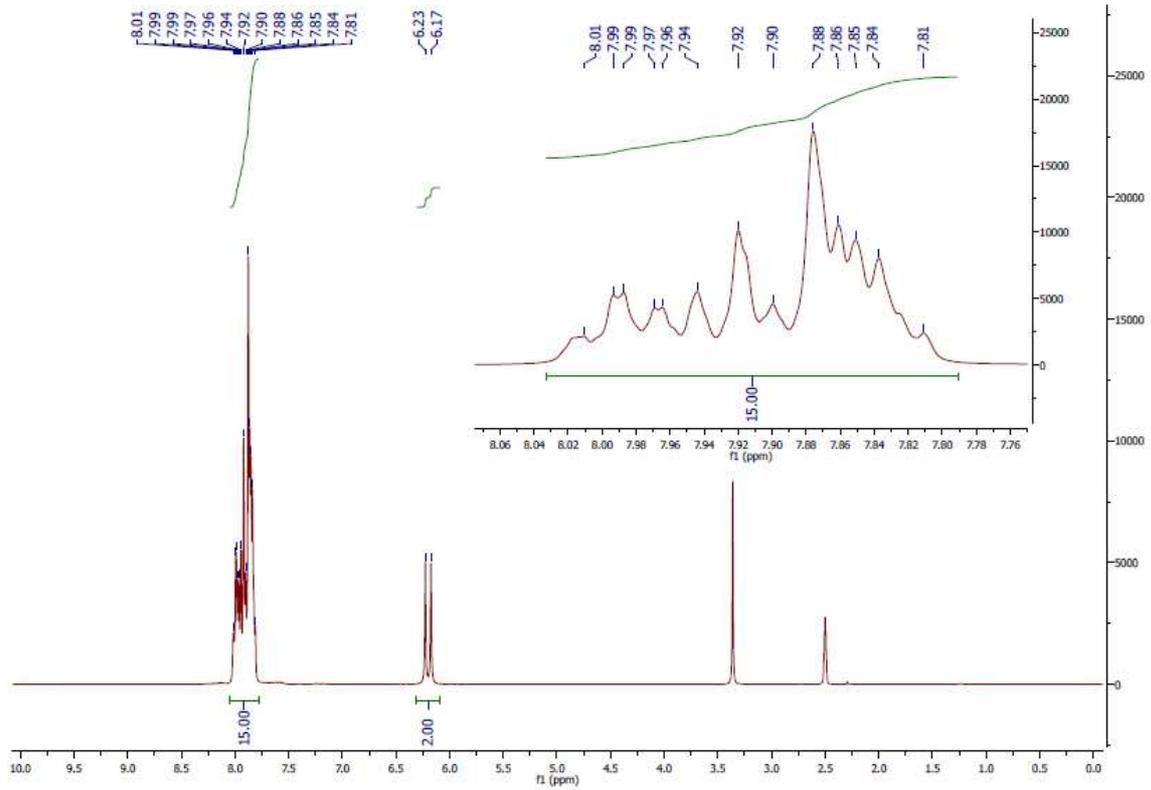
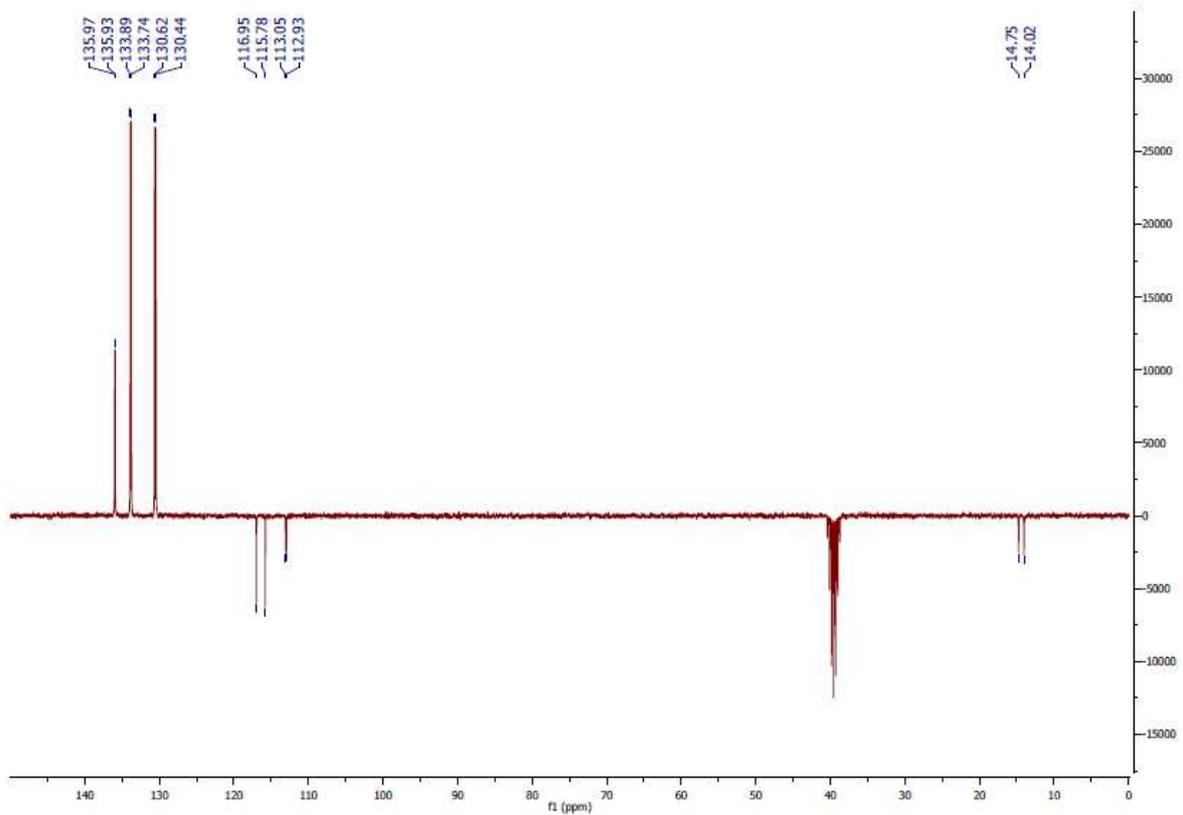
^{13}C -NMR-Spektrum von 2-(Cyanomethyl)-4-iodphenyl trifluormethansulfonat

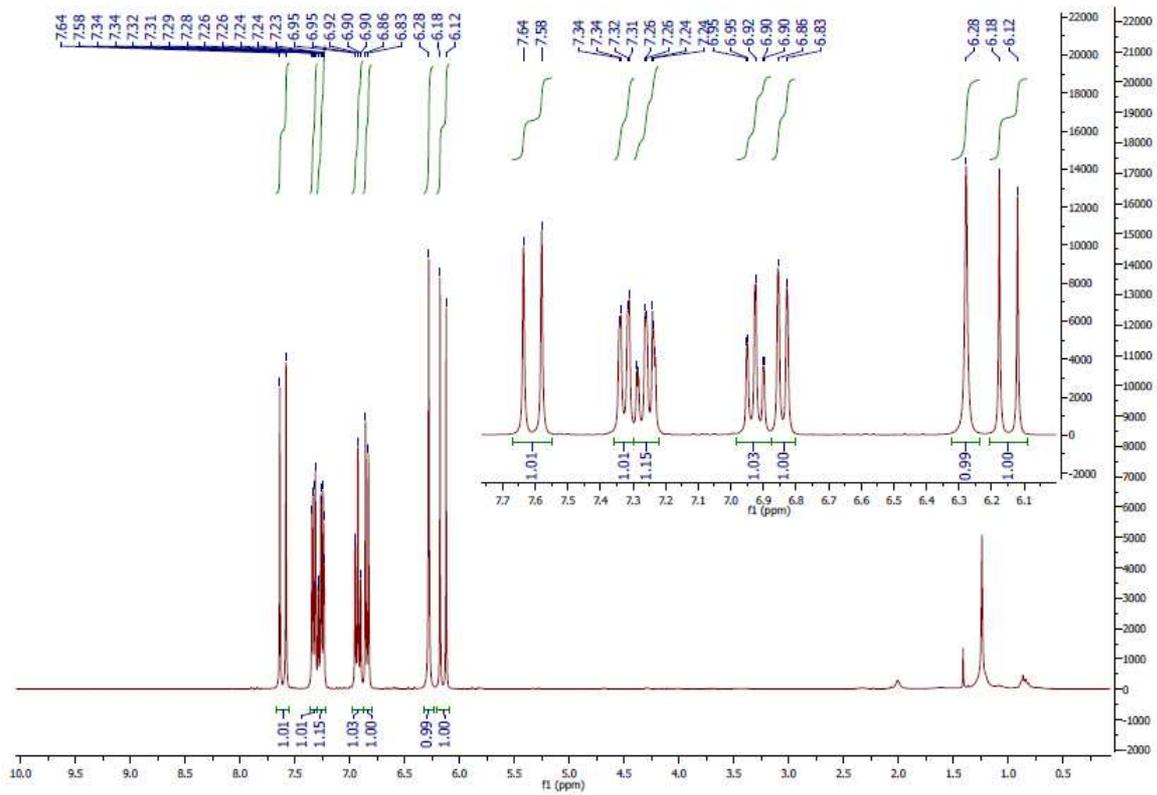
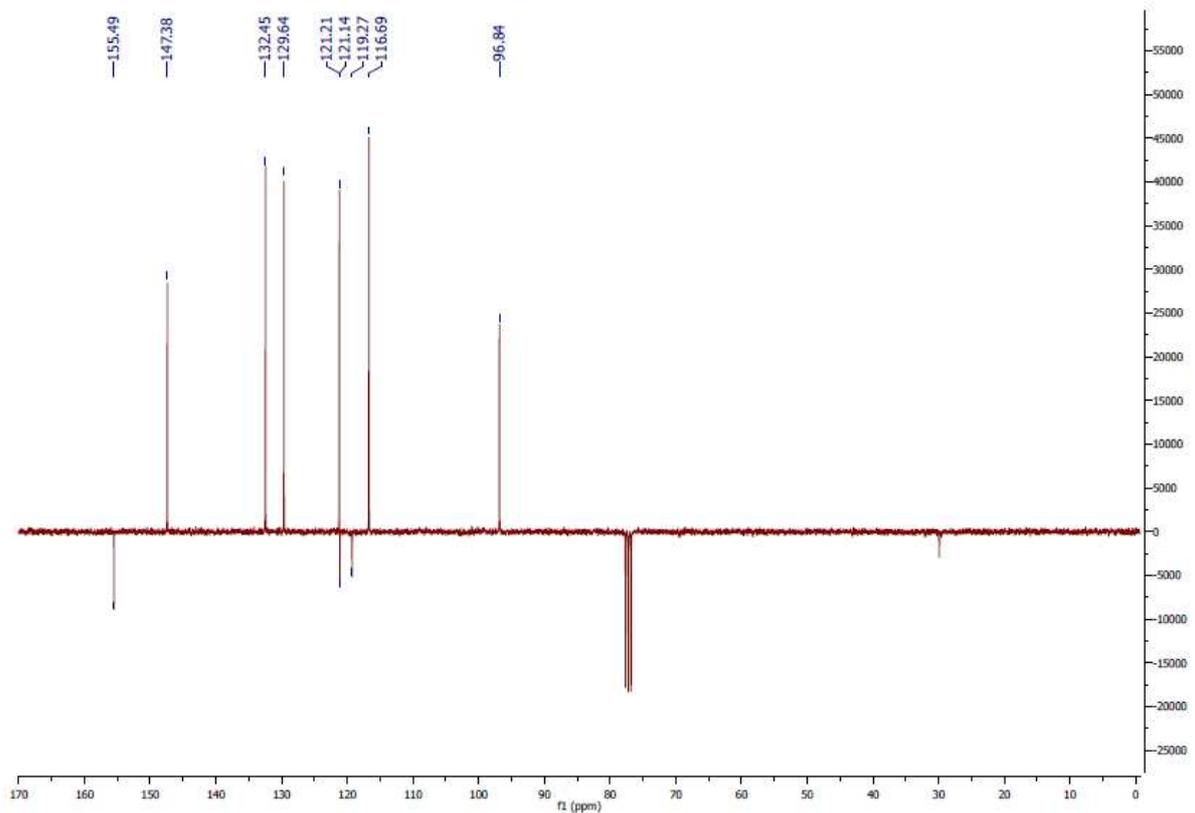
(47)

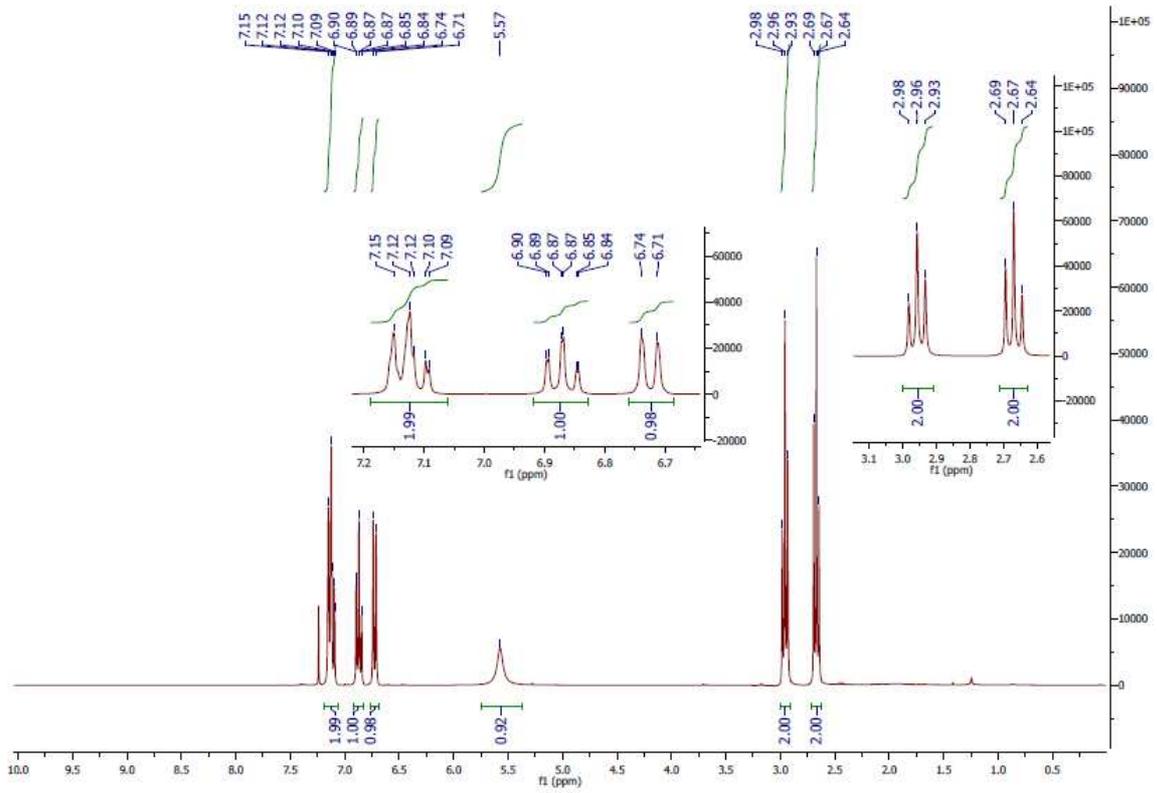
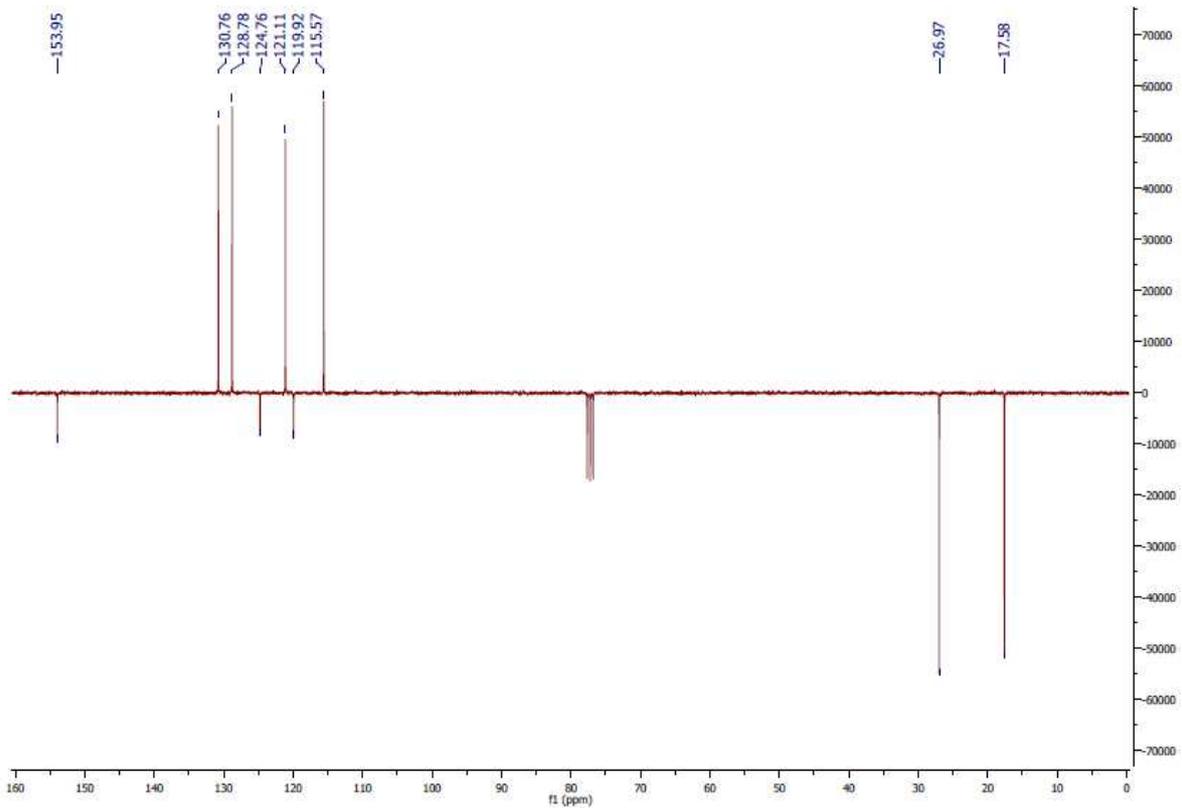
 ^1H -NMR-Spektrum von 3-(2-Hydroxyphenyl)propanamid (52)

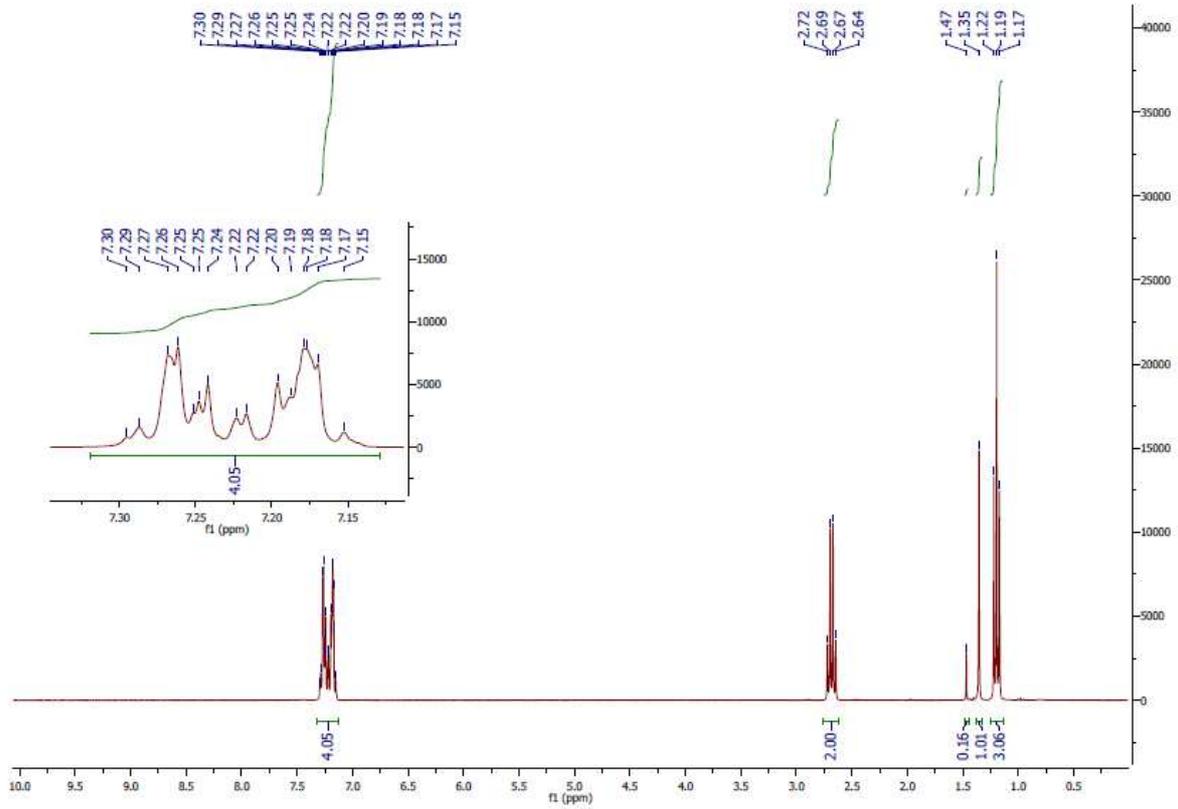
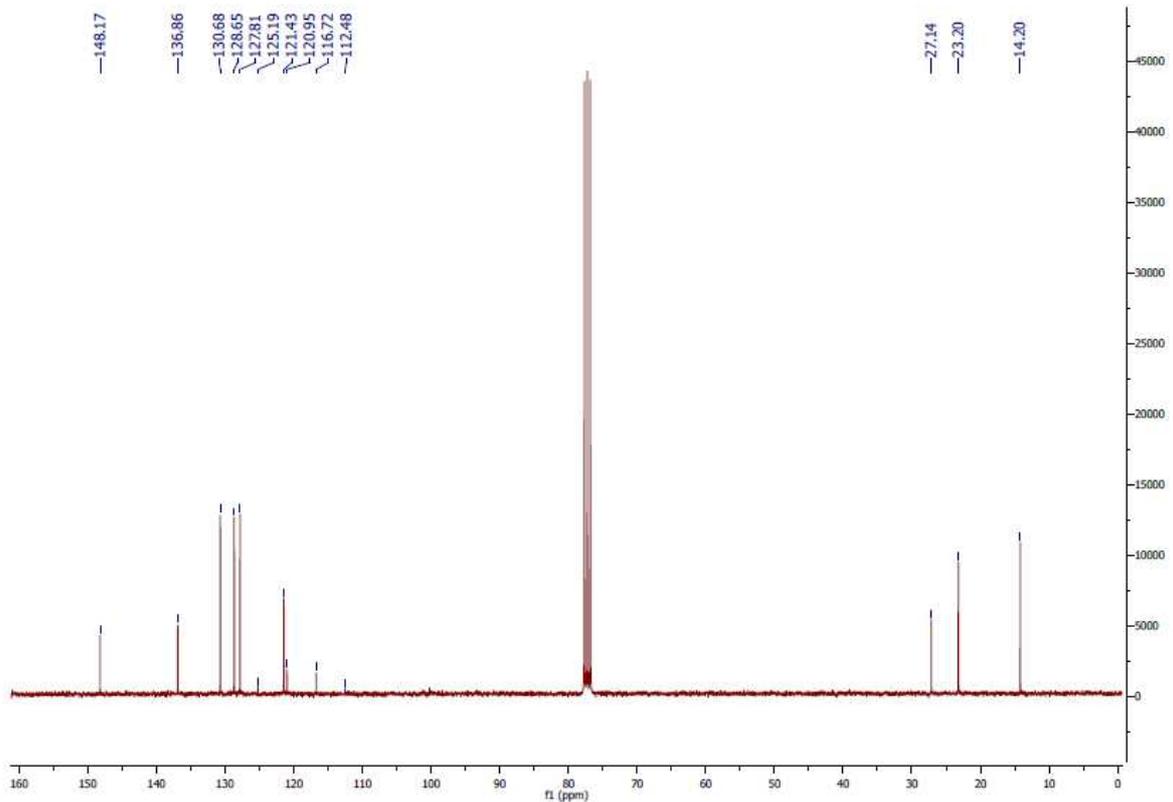
^{13}C -NMR-Spektrum von 3-(2-Hydroxyphenyl)propanamid (**52**)APT-NMR-Spektrum von 3-(2-Hydroxyphenyl)propanamid (**52**)

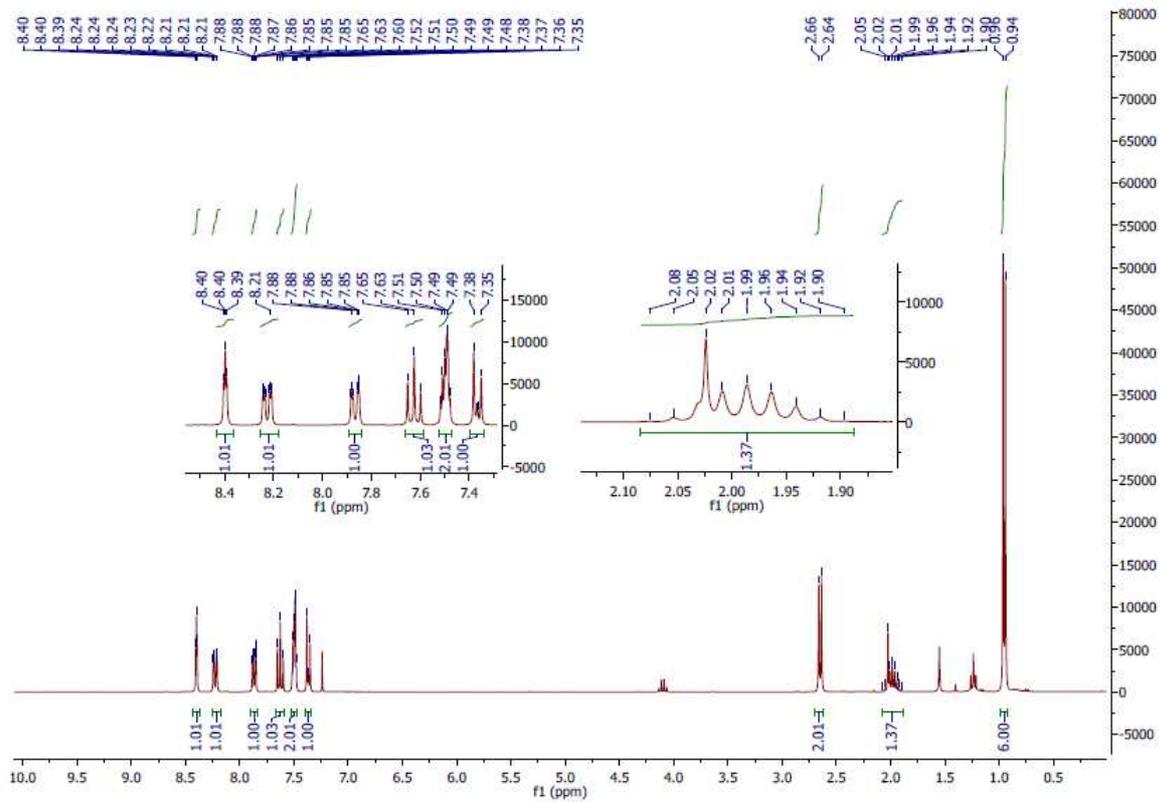
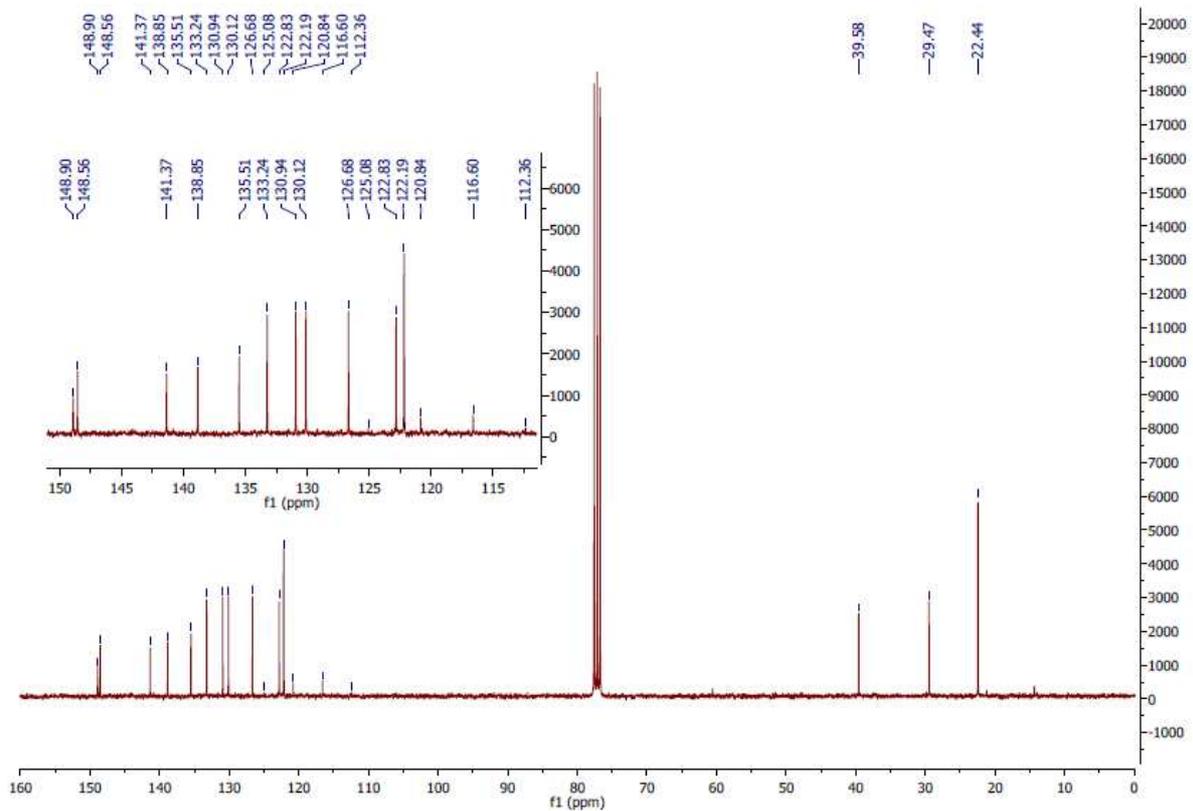
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2-(3-Amino-3-oxopropyl)phenyl trifluormethansulfonat (**55**)APT-NMR-Spektrum von 2-(3-Amino-3-oxopropyl)phenyl trifluormethansulfonat (**55**)

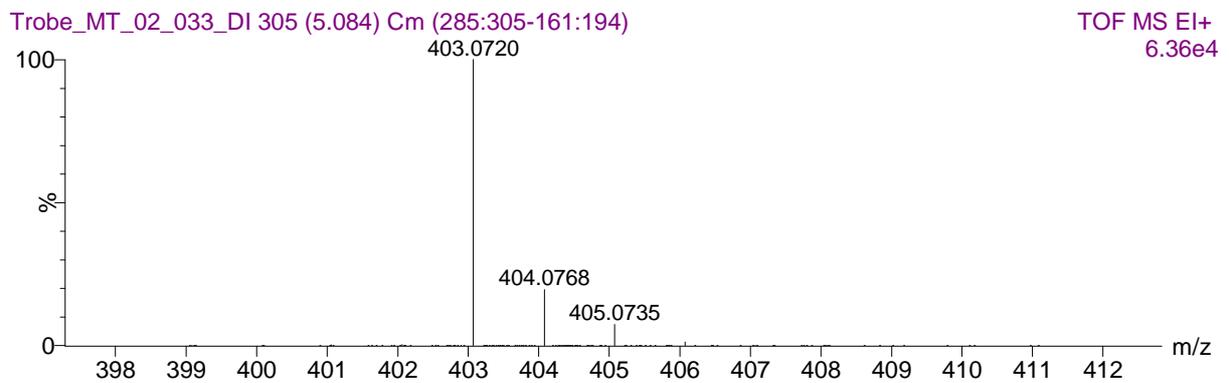
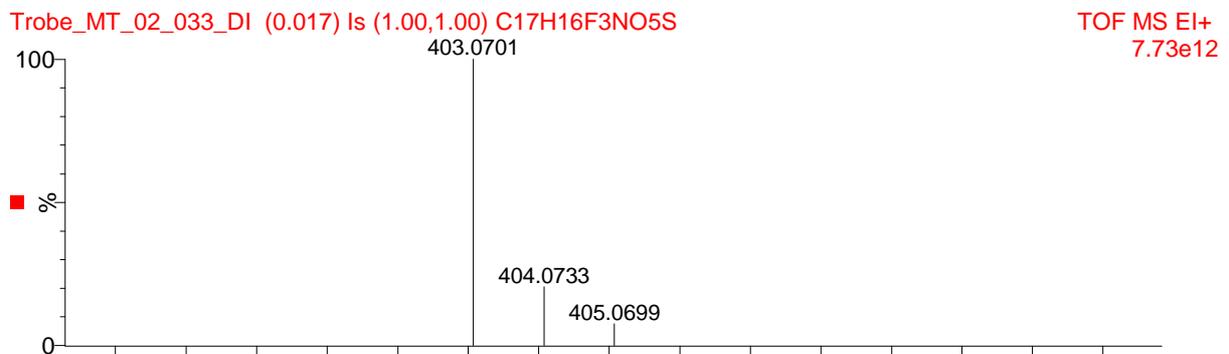
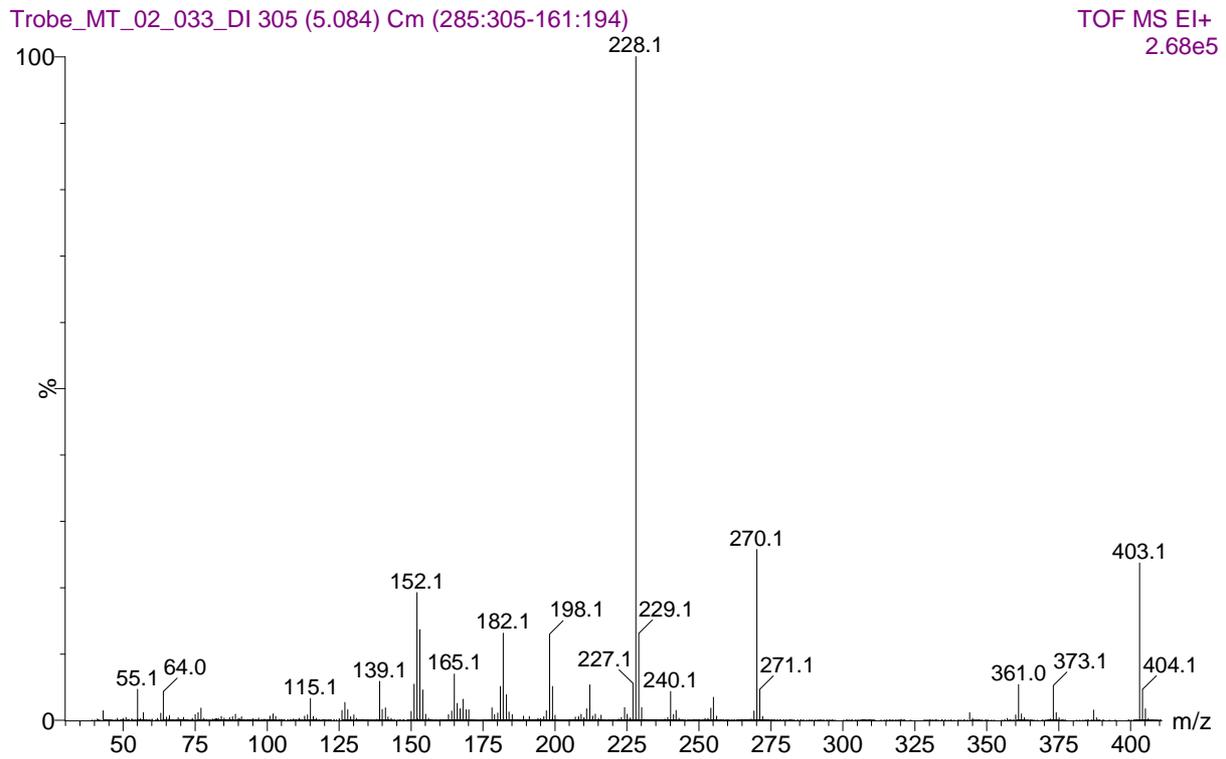
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (Cyanomethyl)triphenylphosphonium chlorid (**58**)APT-NMR-Spektrum von (Cyanomethyl)triphenylphosphonium chlorid (**58**)

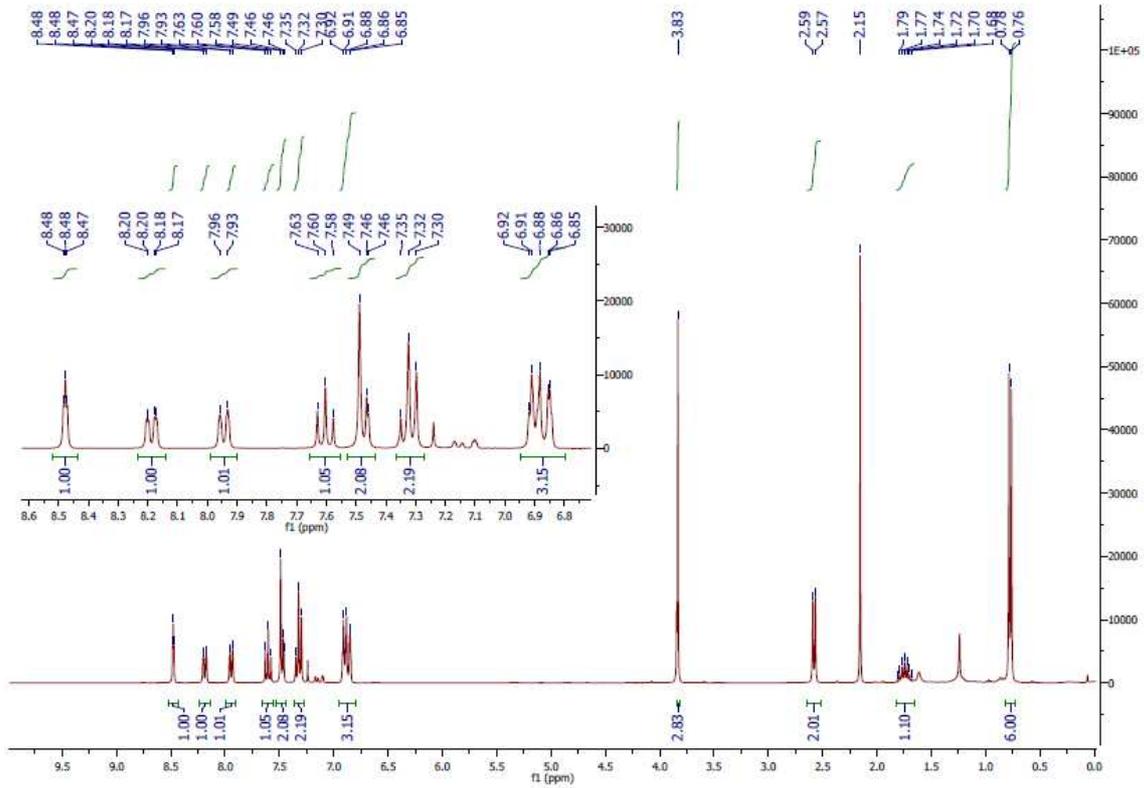
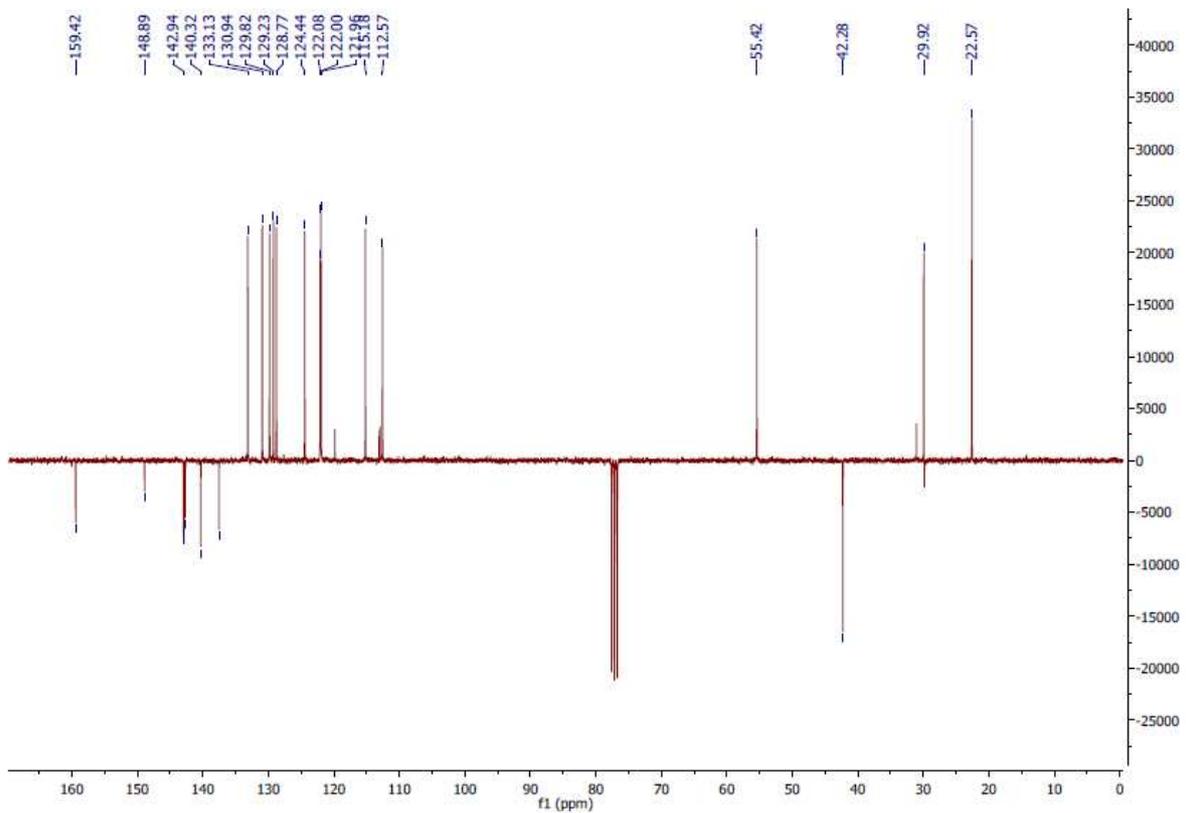
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 3-(2-Hydroxyphenyl)acrylnitril (**59**)APT-NMR-Spektrum von 3-(2-Hydroxyphenyl)acrylnitril (**59**)

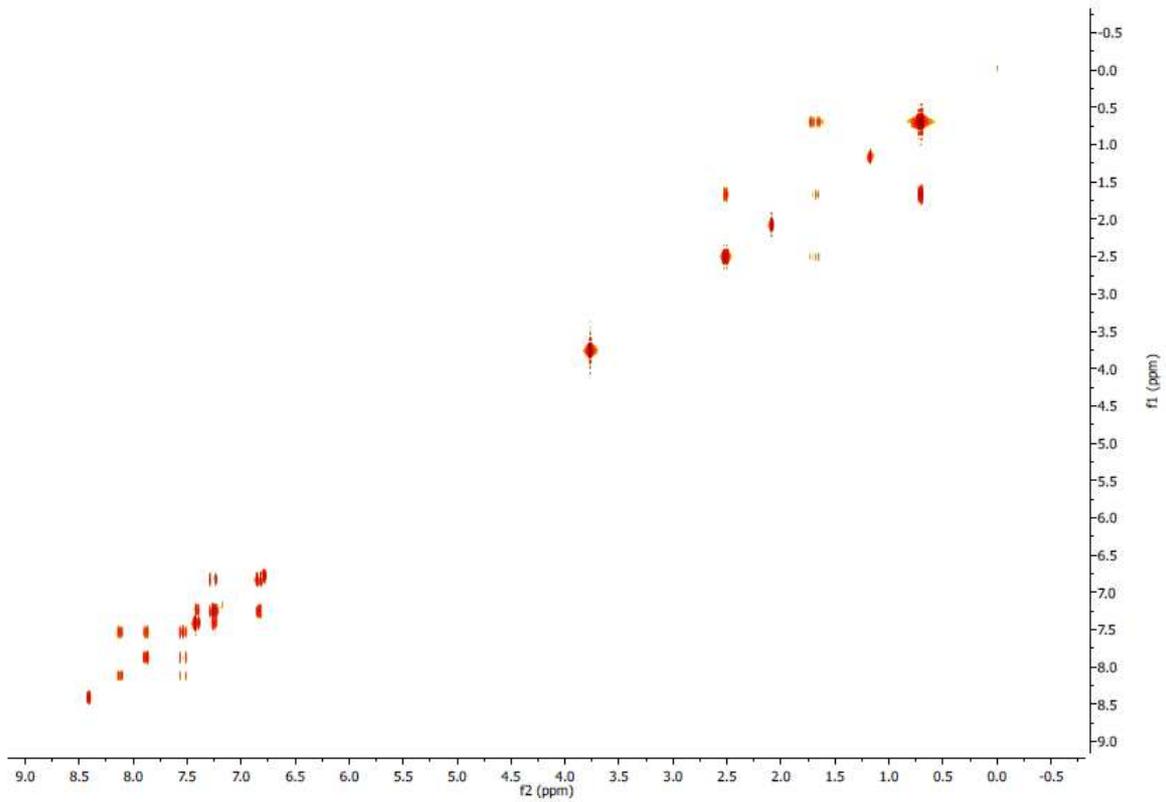
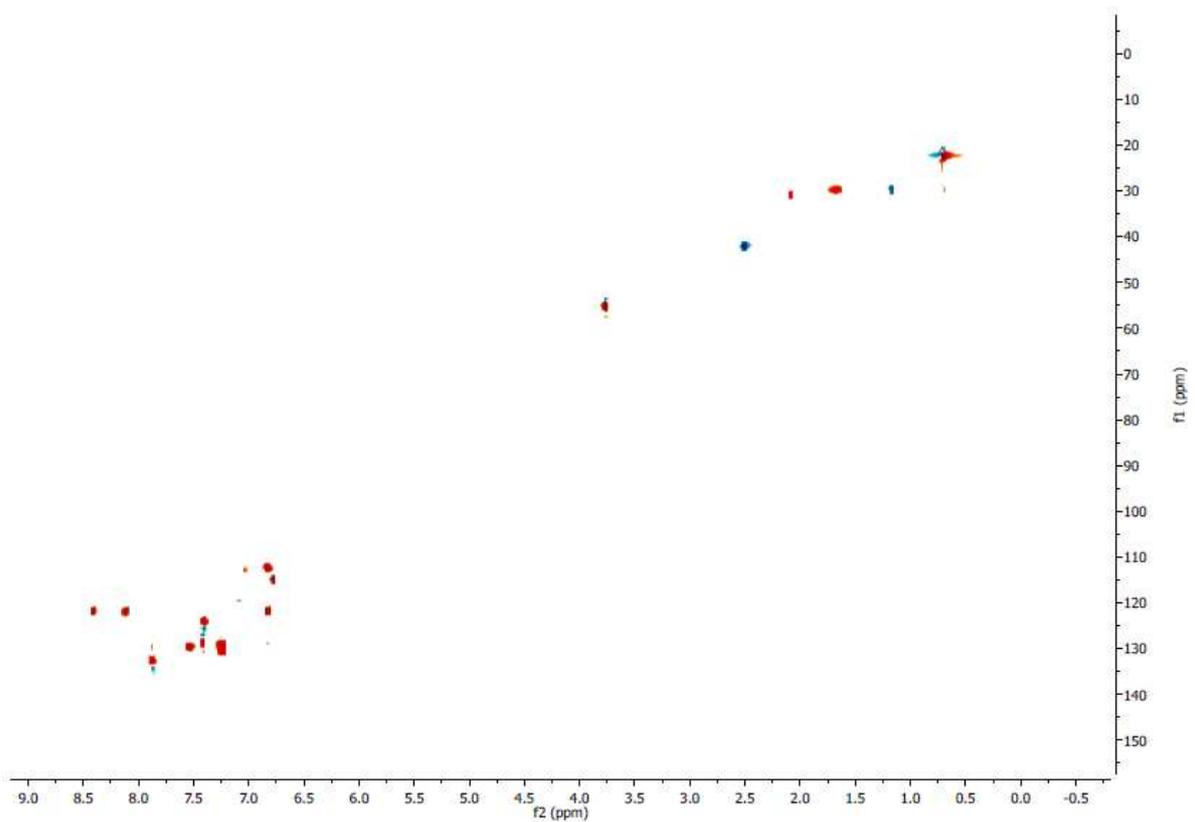
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 3-(2-Hydroxyphenyl)propannitril (**60**) $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 3-(2-Hydroxyphenyl)propannitril (**60**)

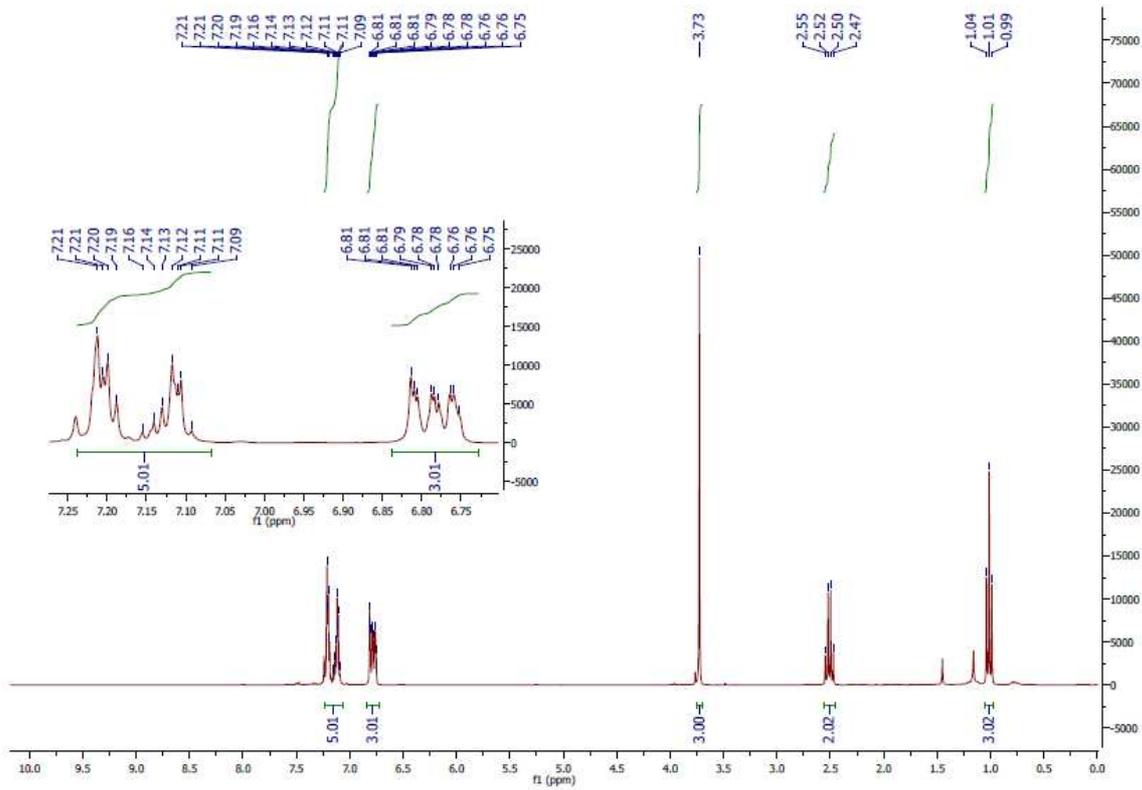
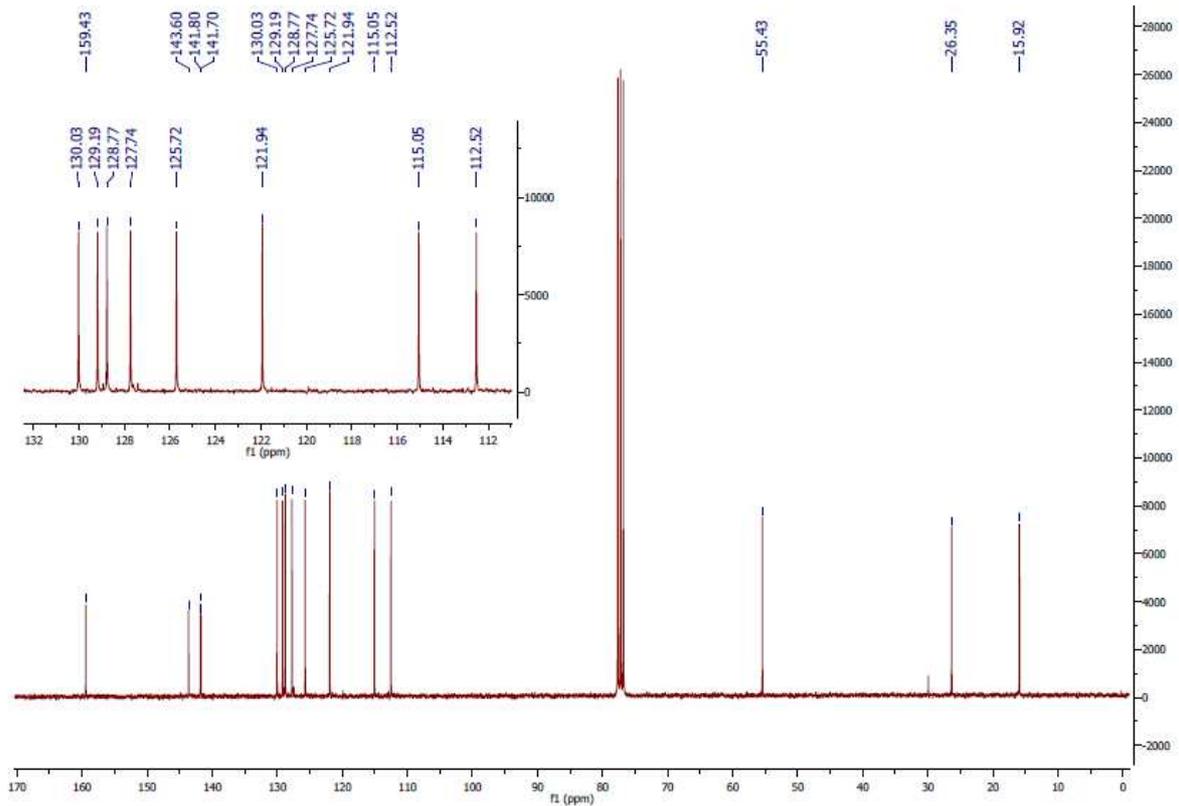
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2-Ethylphenyl trifluormethansulfonat (**65**) $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von 2-Ethylphenyl trifluormethansulfonat (**65**)

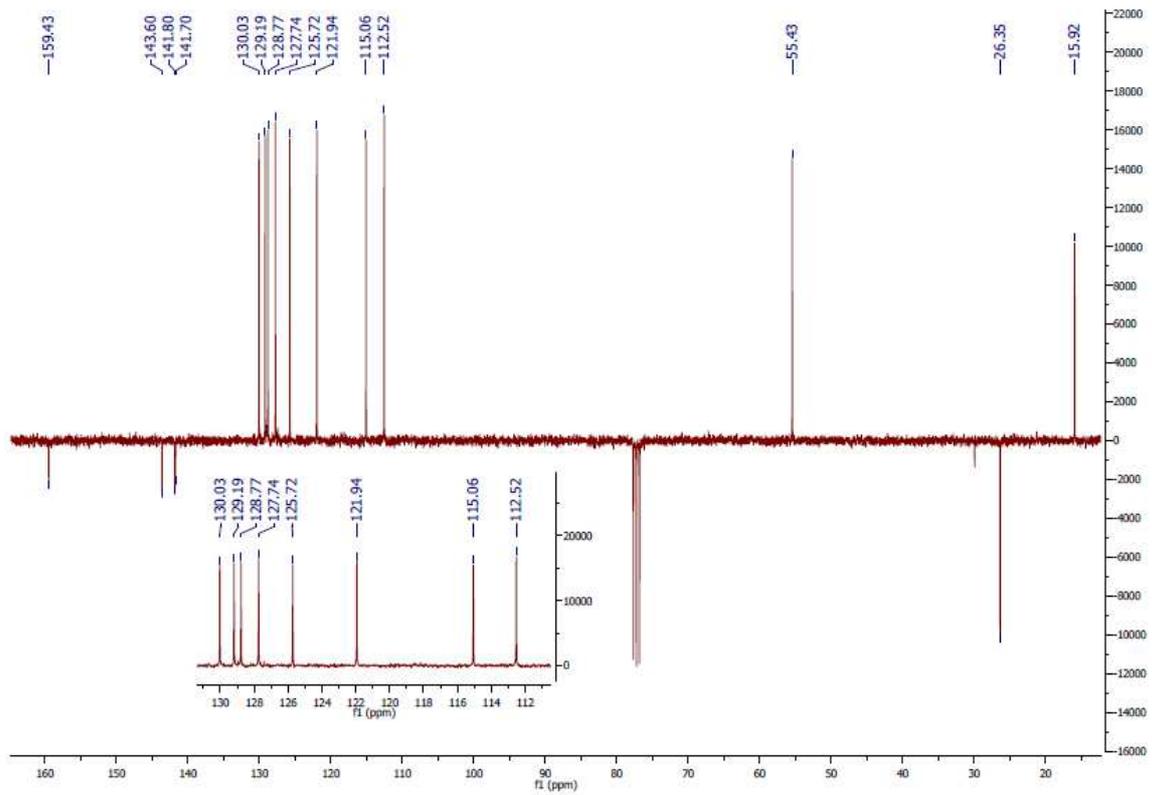
¹H-NMR-Spektrum von 3-Isobutyl-3'-nitrobiphenyl-4-yl trifluormethansulfonat (**69**)¹³C-NMR-Spektrum von 3-Isobutyl-3'-nitrobiphenyl-4-yl trifluormethansulfonat (**69**)

HRMS-Spektrum von 3-Isobutyl-3'-nitrobiphenyl-4-yl trifluormethansulfonat (**69**)

¹H-NMR-Spektrum von 3-Nitro-2'-isobutyl-3''-methoxyterphenyl (**70**)APT-NMR-Spektrum von 3-Nitro-2'-isobutyl-3''-methoxyterphenyl (**70**)

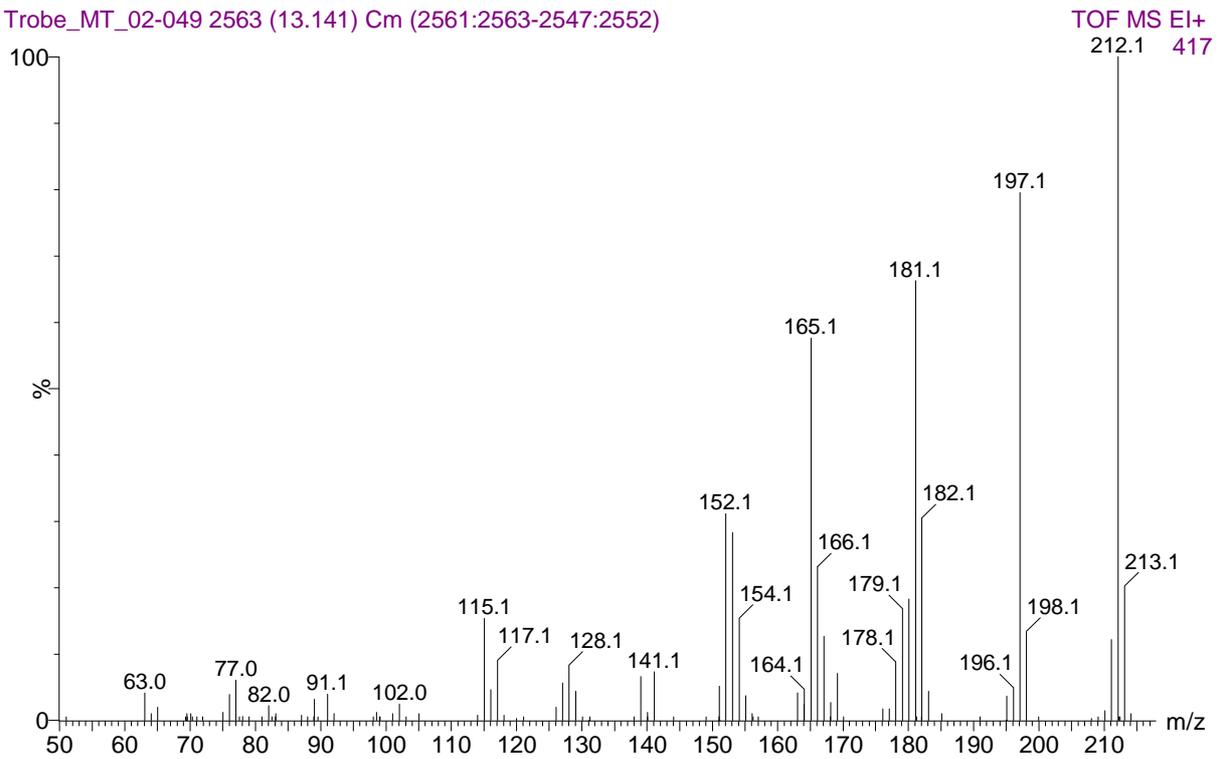
HH-Cosy-NMR-Spektrum von 3-Nitro-2'-isobutyl-3''-methoxyterphenyl (**70**)HSQC-NMR-Spektrum von 3-Nitro-2'-isobutyl-3''-methoxyterphenyl (**70**)

¹H-NMR-Spektrum von 2-Ethyl-3'-methoxybiphenyl (**67**)¹³C-NMR-Spektrum von 2-Ethyl-3'-methoxybiphenyl (**67**)

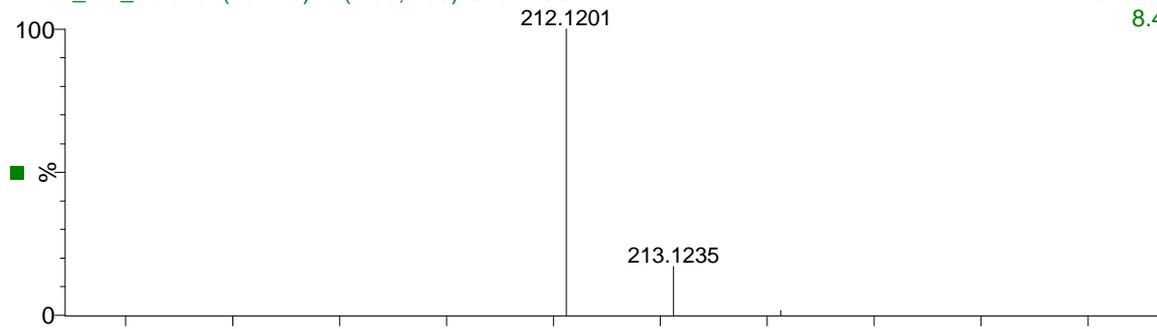
APT-NMR-Spektrum von 2-Ethyl-3'-methoxybiphenyl (**67**)HRMS-Spektrum von 2-Ethyl-3'-methoxybiphenyl (**67**)

02-049

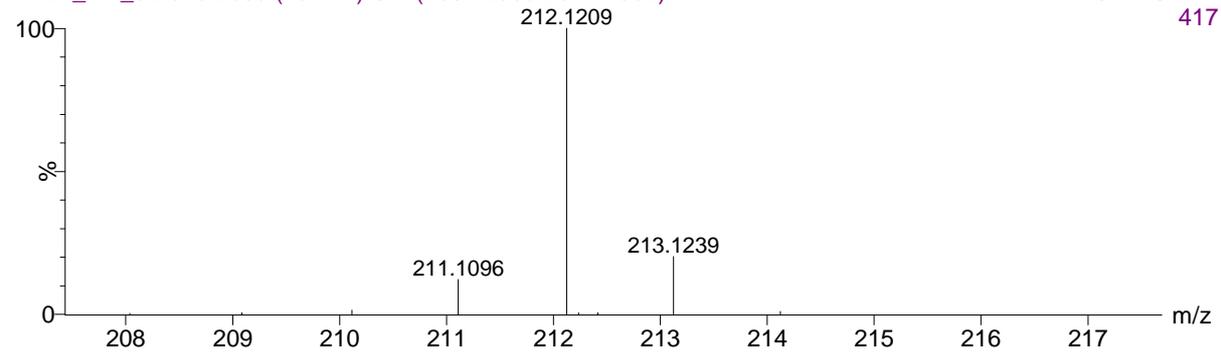
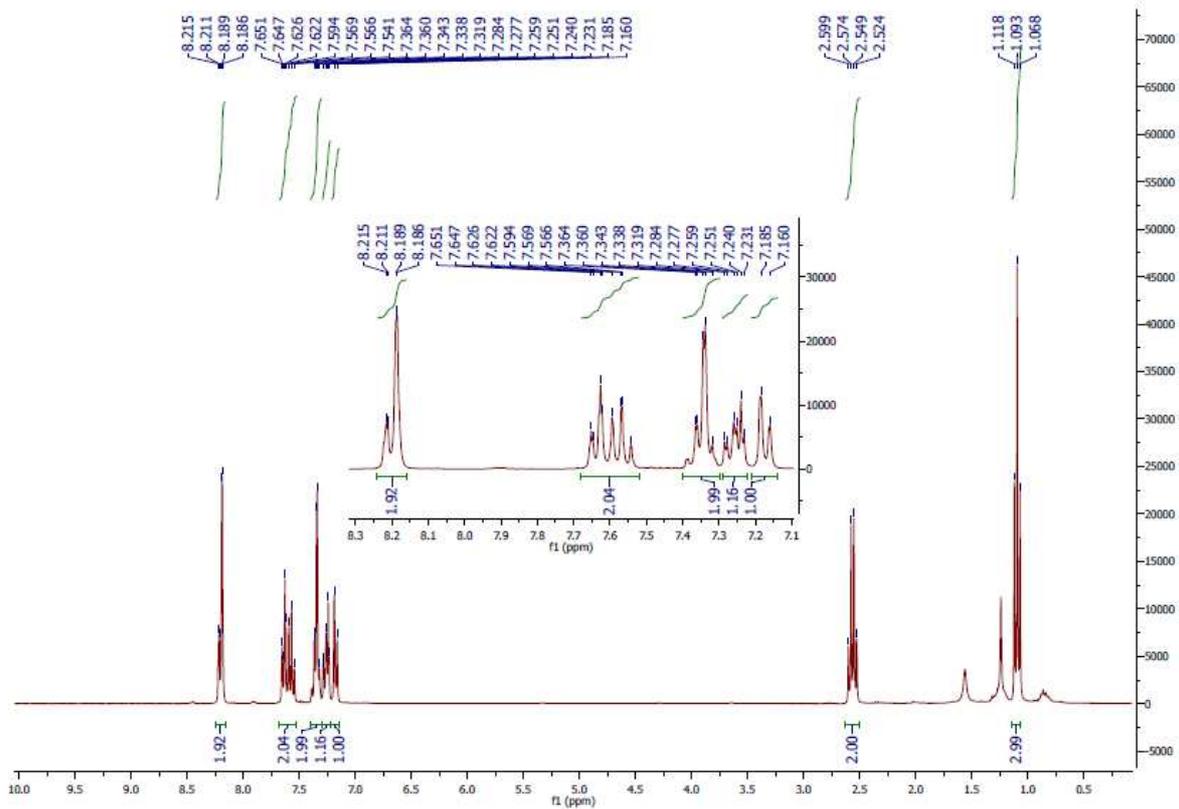
Trobe_MT_02-049 2563 (13.141) Cm (2561:2563-2547:2552)



02-049

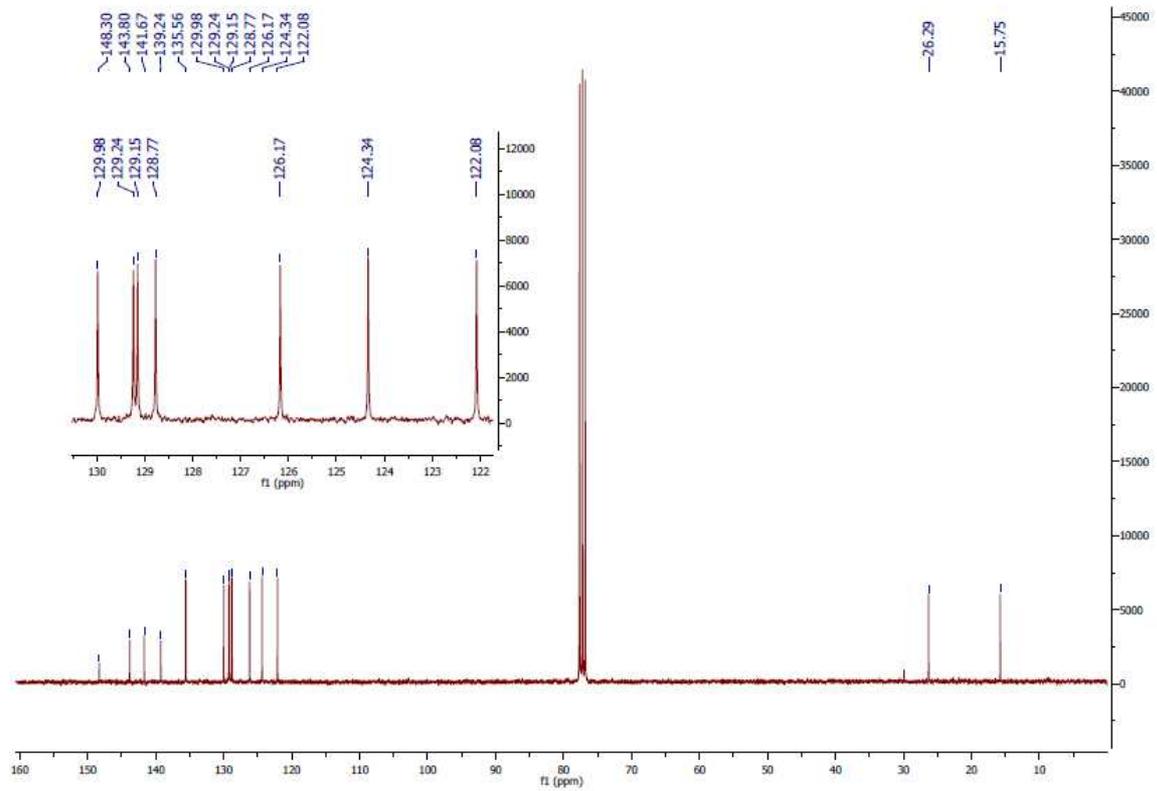
Trobe_MT_02-049 (13.178) Is (1.00,1.00) C₁₅H₁₆OTOF MS EI+
8.43e12

Trobe_MT_02-049 2563 (13.141) Cm (2561:2563-2547:2552)

TOF MS EI+
417¹H-NMR-Spektrum von 2-Ethyl-3'-nitrobiphenyl (**73**)

^{13}C -NMR-Spektrum von 2-Ethyl-3'-nitrobiphenyl

(73)



APT-NMR-Spektrum von 2-Ethyl-3'-nitrobiphenyl
(73)

