

# **Verbindungen mit stickstoffhaltigen Heterocyclen als S1P-Rezeptor-Agonisten sowie für die Entwicklung von photoschaltbaren Containern**

## **Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

**Julian Vollrodt**

geboren in Essen

Fakultät für Chemie

Institut für Organische Chemie

Universität Duisburg-Essen

# DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT  
DUISBURG  
ESSEN

*Offen im Denken*

ub | universitäts  
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

**DOI:** 10.17185/duepublico/73835

**URN:** urn:nbn:de:hbz:465-20240319-112533-3

Alle Rechte vorbehalten.

Gutachter: Prof. Dr. Gebhard Haberhauer

Prof. Dr. Jens Voskuhl

Vorsitzender: Prof. Dr. Stephan Schulz

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.2020

#### Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbst verfasst und mich dabei keiner anderen als der von mir angegebenen Quellen und Hilfen bedient habe. Ich erkläre zudem, dass ich an keiner anderen Stelle ein Prüfungsverfahren beantragt, beziehungsweise die Dissertation in dieser oder anderer Form bereits anderweitig als Prüfungsarbeit verwendet oder einer anderen Fakultät als Dissertation vorgelegt habe.

Essen, 16.9.2020

---

Julian Vollrodt

Die vorliegende Arbeit wurde in dem Zeitraum von Dezember 2015 bis August 2020 im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Gebhard Haberhauer an der Fakultät für Chemie der Universität Duisburg-Essen angefertigt.



*„Das Wesentliche ist für die Augen unsichtbar“*

Antoine de Saint-Exupéry – Der kleine Prinz



## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die zum Erfolg meiner Forschung beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Gebhard Haberhauer, der mich mit offenen Armen in den Arbeitskreis aufgenommen und mich stets mit neuen, spannenden und herausfordernden Themen vertraut gemacht hat. Die finanzielle und größte fachliche Unterstützung gepaart mit einer immerwährenden Motivation haben zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Bodo Levkau bedanken, der mir das Vertrauen für den chemischen Teil seiner medizinischen Forschung überlassen und mich finanziell unterstützt hat.

Herrn Prof. Dr. Jens Voskuhl danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Herrn Prof. Dr. Stephan Schulz danke ich für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes.

Für die wohlthuende Zeit und die vielen fachlichen Diskussionen im Arbeitskreis danke ich meinen Kollegen und Kolleginnen Dr. Abdulsalam Adam, Christof Füten, Alyssa Daniels, Dr. Christoph Burkhart, David Liese, Hannah Siera, Helma Kallweit, Jessica Sabrina Kunter, Katrin Steiger, Mathis Kreuzahler, Nina Semleit, Petra Schneider und Saber Mehrpavar. Insbesondere möchte ich Dr. Alexandra Schmitz für die witzigste und immer motivierende Laborzeit, die man sich nur wünschen konnte, den größtmöglichen Dank aussprechen.

Des Weiteren möchte ich mich sowohl bei den Auszubildenden Gina Paulus, Tessa de Kock und Adrian Schützmann für ihre großartige und einsatzbereite Arbeiten bedanken. Bei Pratima Dharwan bedanke ich mich für die äußerst hilfreiche Bachelor- und Vertiefungsarbeit.

Besonderer Dank gilt Prof. Dr. Bodo Levkau, Dr. Alexandra Schmitz, Hannah Siera, Nina Semleit und Andrea Vollrodt für die kritisch-konstruktive Durchsicht meiner Arbeit.

Ich danke Gudrun Heinrich und Werner Karow für die Aufnahme von Massenspektren.

Größter Dank gilt Dr. Felix Niemeyer und Dr. Torsten Schaller für die Aufnahme und Diskussion von NMR-Spektren, Hilfestellung bei Herausforderungen der Berechnung von Dockingexperimenten und für die zahlreichen nicht fachlichen Themen, die am Mittagstisch das Allgemeinwissen immer wieder auf ein neues Level heben konnten.

Beim Arbeitskreis Schrader möchte ich mich für alle technischen und fachlichen Unterstützungen bedanken.

Frau Dr. Sarah Weske möchte ich für fachliche Hilfestellungen und Messungen der synthetisierten Agonisten danken.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie, meinen Eltern Andrea und Jörg, meiner Schwester Katharina, aber auch bei Timo, Brigitte und Jason bedanken. Ohne Eure Unterstützung, die sich nicht nur auf die Zeit meiner Doktorarbeit beschränkt, wäre diese Arbeit niemals möglich gewesen. Ich bin froh, euch an meiner Seite zu haben.







# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Zusammenfassung</b> .....	1
<b>2. Summary</b> .....	8
<b>3. Isotellurazole</b> .....	15
<b>3.1. Einleitung und Zielsetzung</b> .....	15
<b>3.2. Synthese der <math>\alpha,\beta</math>-Inon-Grundgerüste</b> .....	20
<b>3.3. Synthese der Isotellurazole</b> .....	25
<b>3.4. Untersuchung der Isotellurazol-Verbindungen und Bewertung der         Syntheseveruche</b> .....	44
<b>4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose</b> .....	47
<b>4.1. Einleitung und Zielsetzung</b> .....	47
4.1.1. Hintergrund und Herausforderung.....	47
4.1.2. Screening für neue Wirkstoffe und Zielsetzung .....	50
<b>4.2. Synthese des Pyridon-Bausteins</b> .....	54
<b>4.3. Synthese der Heterocyclen</b> .....	56
4.3.1. Generation A: Variation der Heterocyclen .....	56
4.3.2. Generation A: Kupplung mit dem Pyridonbaustein .....	65
4.3.3. Generation B: Derivatisierung des Indols .....	68
4.3.4. Generation B: Kupplung mit dem Pyridonbaustein .....	73
<b>4.4. Synthese einer Plattform für die einstufige Derivatisierung</b> .....	77
<b>4.5. Testergebnisse und Dockingexperimente</b> .....	79
<b>4.6. Ausblick in weitere Derivatisierung der Leitstruktur</b> .....	92
<b>5. Schaltbare Container</b> .....	95
<b>5.1. Einleitung</b> .....	95
<b>5.2. Zielsetzung</b> .....	101
<b>5.3. Synthese der Bibenzyl-derivate</b> .....	102
5.3.1. Synthese des unsubstituierten Bibenzyls .....	103
5.3.2. Synthese des Toly-substituierten Bibenzyls .....	108
5.3.3. Synthese des Stilbens .....	111
<b>5.4. Synthese der schaltbaren Container</b> .....	114
5.4.1. Synthese des Azobenzolschalters .....	114

5.4.2. Synthese des Container-Vorläufers.....	115
5.4.3. Containersynthese .....	119
<b>5.5. Untersuchung der hergestellten Systeme .....</b>	<b>121</b>
5.5.1. NMR-Untersuchung .....	121
5.5.2. UV/VIS-Untersuchungen.....	130
5.5.3. CD-Untersuchungen .....	133
<b>5.6. Schaltbare Container – Schlussfolgerung und Ausblick.....</b>	<b>136</b>
<b>6. Präparativer Teil.....</b>	<b>137</b>
<b>6.1 Allgemeine Anmerkungen .....</b>	<b>137</b>
<b>6.2. Isotellurazole .....</b>	<b>141</b>
6.2.1. Allgemeine Vorarbeiten.....	141
6.2.1.1. Bis( <i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)ditellurid ( <b>32</b> ).....	141
6.2.1.2. Mesitylaldehyd <b>57</b> .....	143
6.2.2. Route zu den Mesityl-Systemen.....	145
6.2.2.1. Mesityl- $\alpha,\beta$ -inon <b>48</b> .....	145
6.2.2.2. Mesitylvinytellurocarbamat <b>76</b> .....	147
6.2.2.3. Mesitylisotellurazol <b>79</b> .....	149
6.2.2.4. 1,3-Bis[2-(trimethylsilyl)ethinyl]benzol ( <b>55a</b> ).....	150
6.2.2.5. 1,3-Diethinylbenzol ( <b>56a</b> ).....	152
6.2.2.6. 1,3-Dimesityl- $\alpha,\beta$ -inon <b>49</b> .....	154
6.2.2.7. 1,3-Dimesitylvinytellurocarbamat <b>81</b> .....	156
6.2.2.8. 1,3,5-Tris[2-(trimethylsilyl)ethinyl]benzol ( <b>55b</b> ).....	158
6.2.2.9. 1,3,5-Triethinylbenzol ( <b>56b</b> ).....	160
6.2.2.10. 1,3,5-Trimesityl- $\alpha,\beta$ -inon <b>50</b> .....	162
6.2.2.11. Trimesitylvinytellurocarbamat <b>70</b> .....	164
6.2.3. Route zu den Methyl-Systemen .....	166
6.2.3.1 4-Phenyl-3-butin-2-on ( <b>51</b> ).....	166
6.2.3.2. Methylvinytellurocarbamat <b>68</b> .....	168
6.2.3.3. Methylisotellurazol <b>73</b> .....	170
6.2.3.4. Dimethyl- $\alpha,\beta$ -inon <b>52</b> .....	172
6.2.3.5. Dimethylvinytellurocarbamat <b>86</b> .....	174
6.2.3.6. 1,3,5-Trimethyl- $\alpha,\beta$ -inon <b>53</b> .....	176
6.2.3.7. 1,3,5-Trimethylvinytellurocarbamat <b>69</b> .....	178
<b>6.3. Synthese der neuen S1P-Rezeptor-Agonisten.....</b>	<b>181</b>
6.3.1. Synthese des Pyridonbausteins .....	181
6.3.1.1. 5-Brom-2-aminopyridin ( <b>115</b> ).....	181

6.3.1.2. 5-Cyano-2-aminopyridin ( <b>116</b> ) .....	183
6.3.1.3. 5-Cyano-2-pyridon ( <b>12</b> ).....	185
6.3.2. Synthese der Indolverbindungen.....	187
6.3.2.1. 2-Chlor-1-(2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-ethanon ( <b>16</b> ).....	187
6.3.2.2. 2-Chlor-1-(2-methyl-1-benzyl-indol-3-yl)-ethanon ( <b>17a</b> ) .....	189
6.3.2.3. Unalkylierter Indolwirkstoff <b>152</b> .....	191
6.3.2.4. Benzylierter Indolwirkstoff <b>20</b> .....	193
6.3.2.5. Bromierte Indolvorstufe <b>19a</b> .....	195
6.3.2.6. Bromierter Indolwirkstoff <b>151</b> .....	197
6.3.2.7. Fluorierte Indolvorstufe <b>18a</b> .....	199
6.3.2.8. Fluorierter Indolwirkstoff <b>150</b> .....	202
6.3.2.9. 1-[(4-Pyridin)methyl]-2-methylindol ( <b>149</b> ).....	204
6.3.3. Synthese der Imidazol- und Isoxazolverbindungen .....	206
6.3.3.1. 3-Hydroxyimino-2,4-pentandion ( <b>128</b> ).....	206
6.3.3.2. 2,4-Dimethyl-1-benzyl-imidazol ( <b>106</b> ) .....	208
6.3.3.3. 1-(2,4-Dimethyl-1 <i>H</i> -imidazol-5-yl)ethanon ( <b>129</b> ) .....	210
6.3.3.4. 1-(2,4-Dimethyl-1-benzyl-imidazol-5-yl)-ethanon ( <b>130</b> ) .....	212
6.3.3.5. 2-Chlor-(3-benzyl-2,4-dimethylimidazol)-ethanon ( <b>15</b> ) .....	214
6.3.3.6. Imidazolwirkstoff <b>21</b> .....	216
6.3.3.7. 3-Acetyl-5-methylisoxazol ( <b>108</b> ).....	218
6.3.3.8. 2-Chlor-1-(5-methyl-1,2-isoxazol-3-yl)-ethan-1-on ( <b>14</b> ) .....	220
6.3.3.9. Methylisoxazolwirkstoff <b>105</b> .....	222
6.3.3.10. 3-Acetyl-acetylaceton <b>119</b> .....	224
6.3.3.11. 4-Acetyl-3,5-dimethylisoxazol ( <b>120</b> ) .....	225
6.3.3.12. 4-(2-Chloracetyl)-3,5-dimethylisoxazol ( <b>13</b> ) .....	227
6.3.3.13. Dimethylisoxazolwirkstoff <b>104</b> .....	229
<b>6.4. Die Synthese der chiralen Container</b> .....	231
6.4.1. Die Syntheseroute zu den unsubstituierten Bibenzylen.....	231
6.4.1.1. 4-[2-(Trimethylsilyl)ethynyl]benzylalkohol ( <b>178</b> ) .....	231
6.4.1.2. 4,4'-Dihydroxymethyltolan ( <b>179</b> ) .....	233
6.4.1.3. 4,4'-Dihydroxymethylbibenzyl ( <b>180</b> ).....	235
6.4.1.4. 4,4'-Dibrommethylbibenzyl ( <b>24</b> ) .....	237
6.4.2. Die Syntheseroute zu den <i>ortho</i> -substituierten Bibenzylen .....	239
6.4.2.1. 3-Iod-4-aminobenzoensäuremethylester ( <b>197</b> ) .....	239
6.4.2.2. 3-Tolyl-4-aminobenzoensäuremethylesters ( <b>198</b> ).....	241
6.4.2.3. 4-Iod-3-tolylbenzoensäuremethylester ( <b>199</b> ).....	243
6.4.2.4. 4-Trimethylsilylacetylen-3-tolylbenzoensäuremethylester ( <b>200</b> ).....	245

6.4.2.5. 2,2'-Tolyl-4,4'-carbonsäuremethylestertolan (201)	247
6.4.2.6. 2,2'-Tolyl-4,4'-carbonsäuremethylesterbibenzyl (202)	249
6.4.2.7. 2,2'-Tolyl-4,4'-hydroxymethylbibenzyl (203)	251
6.4.2.8. 2,2'-Tolyl-4,4'-brommethylbibenzyl (25)	253
6.4.3. Synthese des Azobenzolschalters	255
6.4.3.1. 4,4'-Biscarbonsäuremethylester-azobenzol (213)	255
6.4.3.2. 4,4'-Bishydroxymethyl-azobenzol (214)	257
6.4.3.3. 4,4'-Bisbromomethyl-azobenzol (23)	259
6.4.4. Synthese des Stilbens 211	261
6.4.4.1. 3-(6-Methoxy-2-naphtyl)-4-aminobenzoensäuremethylesters (207)	261
6.4.4.2. 4-Iod-3-(6-methoxy-2-naphtyl)benzoensäuremethylester (208)	263
6.4.4.3. 4-Trimethylsilylacetylen-3-(6-methoxy-2-naphtyl)-benzoensäuremethylester (209)	265
6.4.4.4. 2,2'-(6-Methoxy-2-naphtyl)-4,4'-carbonsäuremethylestertolan (210)	267
6.4.4.5. Naphtylsubstituiertes Stilben 211	269
6.4.5. Kupplung und Synthese der Container	271
6.4.5.1. Chirale Klammer 22	271
6.4.5.2. Offener Azobenzol-Container 217	273
6.4.5.3. Unsubstituierter Bibenzyl-Azobenzol-Container 26	275
6.4.5.4. Tolyl-substituierter Bibenzyl-Azobenzol-Container 27	278
<b>6.5. Parameter der virtuellen Dockingexperimente</b>	<b>281</b>
6.5.1. Induced Fit Docking	281
6.5.2. MM-GBSA-Berechnungen	282
6.5.3. MD-Rechnungen	282
<b>7. Anhang</b>	<b>285</b>
7.1. Abkürzungsverzeichnis	285
7.2. Literaturverzeichnis	288
7.3. Kristallstrukturdaten	296
7.4. NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen	298
7.5. Curriculum Vitae	360



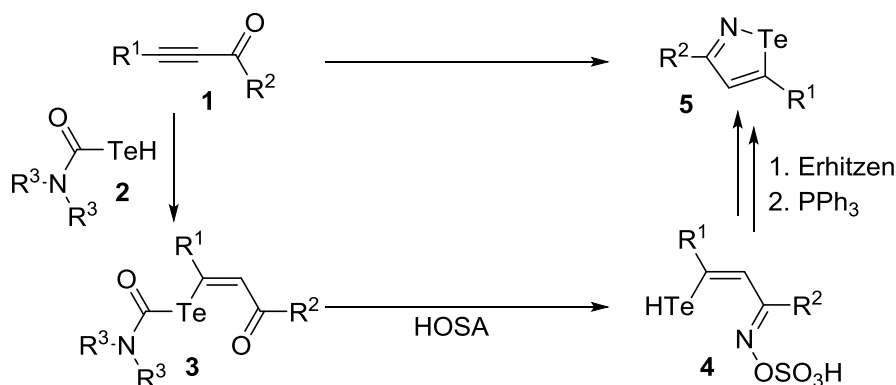




## 1. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden drei unterschiedliche Themen behandelt. So befasst sich der erste Teil mit stickstoff- und tellurhaltigen Organen, respektive Isotellurazolen. Im zweiten Teil werden neue Agonisten für den S1P<sub>2</sub>-Rezeptor zur Bekämpfung der Krankheit Osteoporose beschrieben, wohingegen der dritte Teil der Forschung dem großem Feld der molekularen Maschinen, welche durch die schaltbaren Container spezifiziert werden, gewidmet ist.

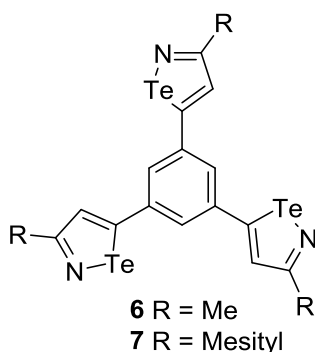
Der erste Teil behandelt die Synthese und Charakterisierung von Isotellurazolen und deren Ausgangsverbindungen. Aufgrund der bis heute wenig untersuchten verschiedenartigen Tellur-Heterocyclen ist es von großem wissenschaftlichem Interesse, diese herzustellen und in ihren Eigenschaften zu charakterisieren. Insbesondere die Chalkogen-Chalkogen-Interaktionen sind in Bezug auf Isotellurazole weitestgehend unerforscht und sollen auf inter- als auch intramolekulare multiple Bindungsmotive untersucht werden.<sup>[1]</sup> Das Ziel war, eine Plattform auf Basis eines Benzolkerns mit drei Isotellurazolresten (**6** und **7**) herzustellen (Abbildung 1.1). Dabei konnte ausgehend von der literaturbekannten Synthese nach Shimada *et al.* eine einfache Isotellurazolsynthese mittels Hydroxylamin-O-sulfonsäure an verschiedenen Inon-Systemen durchgeführt werden (Schema 1.1).<sup>[2]</sup>



**Schema 1.1:** Synthese von Isotellurazolen nach Shimada *et al.*<sup>[2]</sup>

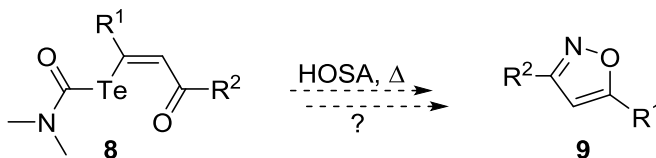
Im Vorfeld konnten für diese Syntheseroute verschiedene, teils neue Inon-Systeme als Substrate hergestellt werden, die mit bis zu drei funktionellen Einheiten über ein zentrales Benzolgerüst verbunden sind. Anschließend wurden diese, ausgehend von der literaturbekannten Isotellurazolsynthese nach Shimada *et al.*, mit Dimethyltellurocarbamaten umgesetzt und über verschiedene Routen versucht zu cyclisieren.<sup>[2]</sup> Anhand von massenspektrometrischen Untersuchungen dieser Vinyltellurocarbamate kann vermutet werden, dass zudem eine Vielzahl an literaturunbekannten Telluriren- und Vinyltelluretherspezies gebildet wurde. Insbesondere die

eindeutige Isotopenzusammensetzung bei den mono- bis tritellurierten Verbindungen konnte mittels massenspektrometrischer Verfahren zu einer Identifizierung der Produkte beitragen. Aufgrund von Löslichkeits- und Stabilitäts Herausforderungen konnten die Vinyltellurocarbamate jedoch nicht ausreichend gut gehandhabt werden, um weitere Untersuchungen an den durchaus interessanten Verbindungen durchzuführen. Sobald mehr als ein Telluratom in den Verbindungen enthalten war, konnte zudem keine Cyclisierung zu den Isotellurazolsystemen mehr beobachtet werden. Des Weiteren konnten Aggregationseffekte in Lösung beobachtet werden, die zu einem Verlust des zu untersuchenden Materials aufgrund von Irreversibilität führten.



**Abbildung 1.1:** Struktur des gewünschten, jedoch nicht erfolgreich herstellbaren 1,3,5-Triisotellurazol-substituierten Benzols mit R = Me (**6**), Mesityl (**7**).

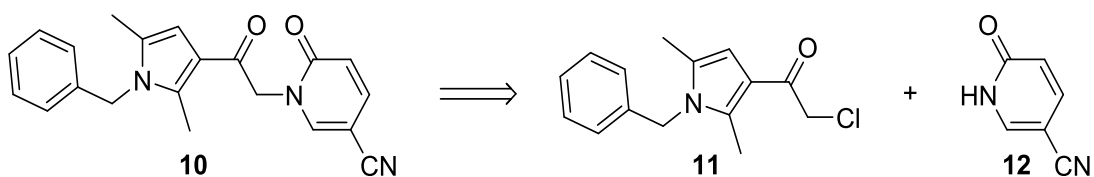
Unter Betrachtung der erhaltenen Produktgemische konnten auch keine erklärbaren Verbindungen vollständig identifiziert werden. Es konnte zudem gezeigt werden, dass unter den Bedingungen, die eigentlich zu den Isotellurazolen führen sollten, auch die analogen Isoxazole **9** entstehen können. Es muss folglich ein Tellur-Sauerstoff-Austausch im Reaktionsmechanismus der Cyclisierung vorliegen (Schema 1.2).



**Schema 1.2:** Ungeklärter Mechanismus zur Bildung der Isoxazole in der Isotellurazolsynthese.

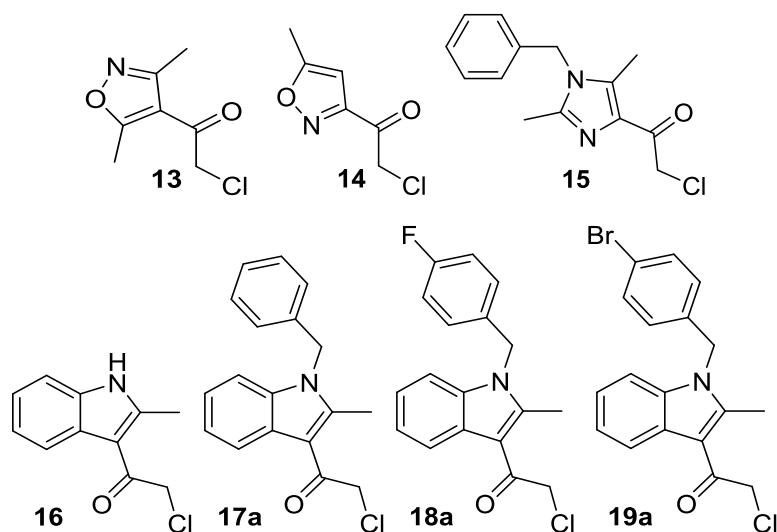
Es konnten verschiedene Inon-Substratsysteme getestet werden, die jedoch zu den gleichen Herausforderungen führten, welche bis heute noch nicht gelöst werden konnten. Diese Forschungsarbeit konnte abschließend einen weiteren wissenschaftlichen Beitrag zum besseren Verständnis der Synthese, der mechanistischen Betrachtung und der Identifizierung neuartiger Tellur-enthaltender Systeme beitragen.

Der zweite Teil beschäftigt sich mit der Synthese neuer Agonisten für den S1P<sub>2</sub>-Rezeptor, dessen Inaktivität in Zusammenhang mit der Krankheit Osteoporose vermehrt beobachtet werden kann.<sup>[3]</sup> Dabei wurde, ausgehend von einer im High-Throughput-Screening identifizierten wirkungsvollen Verbindung, einem Pyrrolderivat **10**, versucht, diese Leitstruktur in seinen aktivierenden Eigenschaften zu verbessern.<sup>[4–10]</sup> Die Verbindung wurde, wie in Schema 1.3 gezeigt, retrosynthetisch in den Heteroaromatenteil **11** und in ein Pyridon **12** zerlegt. Aufgrund der angenommenen Wirksamkeit des Pyridons, die auf weiteren bereits im High-Throughput-Screening getesteten Strukturen und der enormen Anzahl an biologisch aktiven Natur- und Wirkstoffen beruht, wurde dieser Teil unverändert beibehalten.



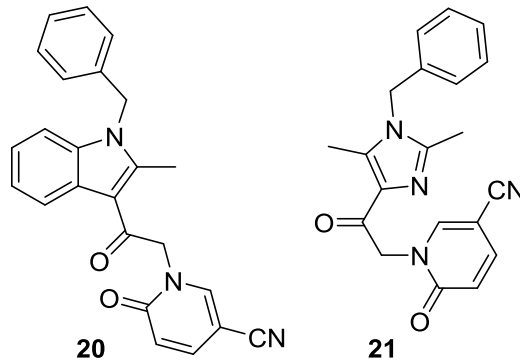
**Schema 1.3:** Retrosynthetischer Schnitt der Leitstruktur CYM-5520 **10** in einen Heteroaromaten **11** und das Pyridon **12**.

Um die Bindetasche des S1P<sub>2</sub>-Rezeptors für neue Wirkstoffe besser untersuchen zu können, wurde ein besonderes Augenmerk darauf gerichtet, stickstoffhaltige Heteroaromaten unter Berücksichtigung größtmöglicher Diversität herzustellen. Die in Abbildung 1.2 gezeigten Verbindungen konnten hergestellt werden und wie in Schema 1.3 gezeigt mit dem Pyridonbaustein zu den vielversprechenden Wirkstoffen umgesetzt werden. Wie sich durch das *in vitro* Testverfahren herausgestellt hat, ist insbesondere das Pyridonsystem **12** ein wichtiger Schlüsselfaktor als molekulares Erkennungsmuster für ebenjene Aktivierung des S1P<sub>2</sub>-Rezeptors.



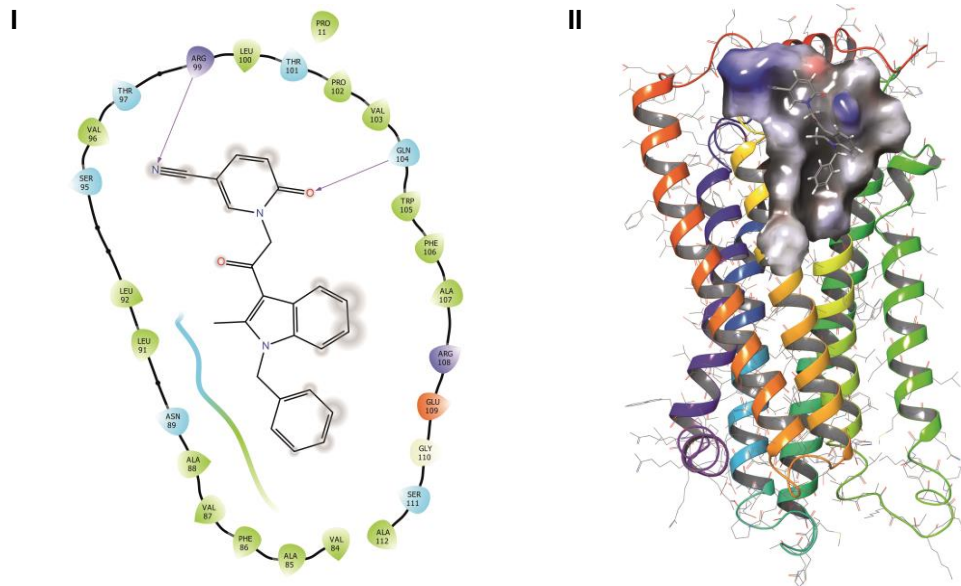
**Abbildung 1.2:** Hergestellte heterocyclische Systeme als Bausteine für entsprechende Wirkstoffe mit dem Pyridon **12**.

In der Generation A der hergestellten Verbindungen (Siehe Kapitel 4.3.1.) konnte aus der vorgegebenen Leitstruktur **10** diese in einer neuen Verbindung verfeinert werden. So wurde deutlich, dass die Indolstruktur **20** (Abbildung 1.3) zur stärkeren Aktivierung des S1P<sub>2</sub>-Rezeptors führt. Anhand dieser Struktur wurden zunächst Derivatisierungen der Generation B erfolgreich durchgeführt. Weitere Strukturen der zweiten Generation befinden sich derzeit in der Synthese und sollen den notwendigen Faktor sowohl der Wasserlöslichkeit als auch der Biostabilität für *in vivo* Testverfahren verbessern.



**Abbildung 1.3** Die vielversprechende neue Leitstruktur, der Indolwirkstoff **20**, erhalten durch den Indolbaustein **17a** und der zusätzlich hergestellte Imidazolwirkstoff **21**.

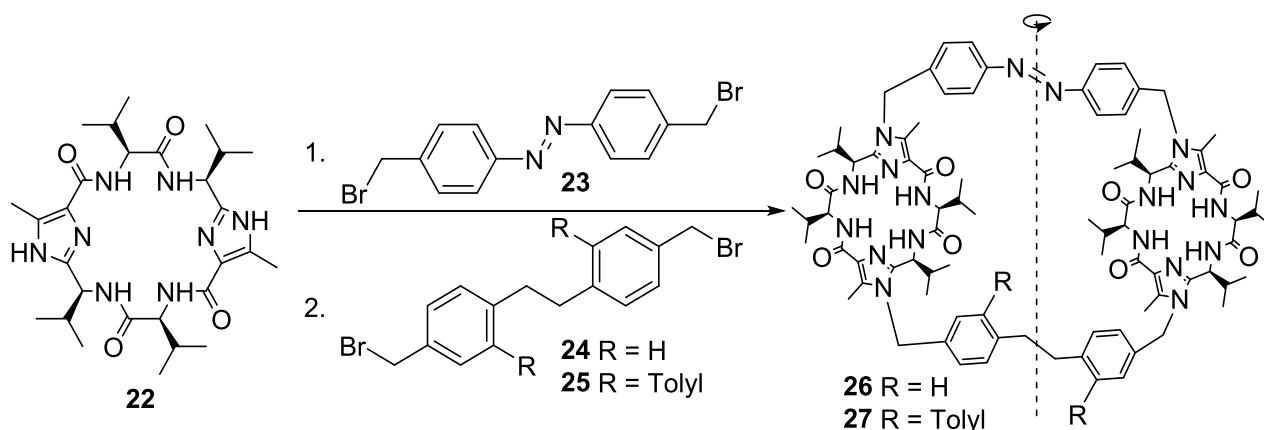
Zusätzlich wurden in den durchgeführten Untersuchungen die hergestellten Strukturen zur Abschätzung weiterer Synthesanstrengungen in verschiedenen virtuellen Dockingexperimenten eingesetzt (Abbildung 1.4). Dabei konnten die hergestellten Systeme in Relation zu dem natürlichen Liganden Sphingosin-1-phosphat gesetzt werden und der Vorteil einer vorzeitigen Berechnung der Strukturen herausgestellt werden. Manche Strukturen, beispielsweise der Imidazolwirkstoff **21**, werden zwar rechnerisch in ihren Ligand-Rezeptor-Interaktionen überbewertet, jedoch kann bereits im Vorfeld über sinnvolle und weniger sinnvolle Strukturen entschieden werden. So konnten auch für die Generation B weitere Strukturvorschläge, welche auf Basis der Dockingexperimente erstellt wurden, in der Synthese als sinnvoll vorangestellt werden.



**Abbildung 1.4:** Die Leitstruktur der Heterocyclengeneration A, der benzylierte Indolwirkstoff **20** in der Ligand-Rezeptor-Interaktion (I) und die Simulation der Struktur in der Bindetasche des S1P<sub>2</sub>-Rezeptors (II).

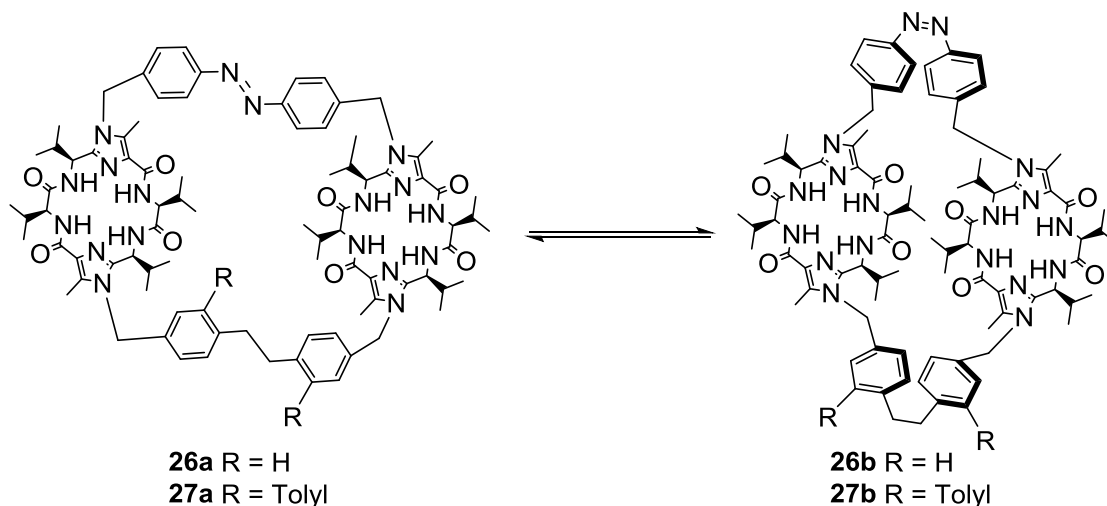
Im medizinisch-chemischen Teil konnte somit ein Beitrag zur Erforschung und möglichen zukünftigen Behandlung der ökonomisch und gesellschaftlich herausfordernden Krankheit Osteoporose beigetragen werden. Es ist durchaus möglich, dass bisher nur ein Schlüsselrohling für das Bindungsmotiv am S1P<sub>2</sub>-Rezeptor hergestellt werden konnte, jedoch zeigen die *in vitro* Tests, dass die hergestellten Substanzen wichtige wissenschaftliche Schritte zur Bekämpfung des Leids der an dieser Erkrankung Betroffenen machen.

Der dritte Teil beschäftigt sich mit dem Gebiet der molekularen Maschinen. Es konnte sowohl die Synthese als auch die Untersuchung von schaltbaren Containermolekülen auf Basis eines künstlich hergestellten Cyclopeptids **22** gezeigt werden. Diese Cyclopeptide wurden erstmals von Haberhauer mit Imidazoleinheiten versehen und sind seitdem ein wichtiger Bestandteil der Forschung um molekulare Maschinen.<sup>[11]</sup> Die Imidazol-Cyclopeptide, die ursprünglich mit natürlich vorkommenden Oxazoleinheiten aus marinen Lebensformen isoliert werden konnten,<sup>[12]</sup> bilden in den hergestellten Systemen ein chirales Rückgrat für eine asymmetrische Verbrückung. Es konnten zwei Cyclopeptide, die sogenannten chiralen Klammern, mit unterschiedlichen Bibenzylen und einem Azobenzolschalter versehen werden und so zu den Makrocyclen **26** und **27** hergestellt werden (Schema 1.4). Dabei wurde eine Vielzahl an Reaktionsbedingungen getestet, um einen optimalen Zugang über eine stufenweise Reaktion zu den Containern zu erhalten.



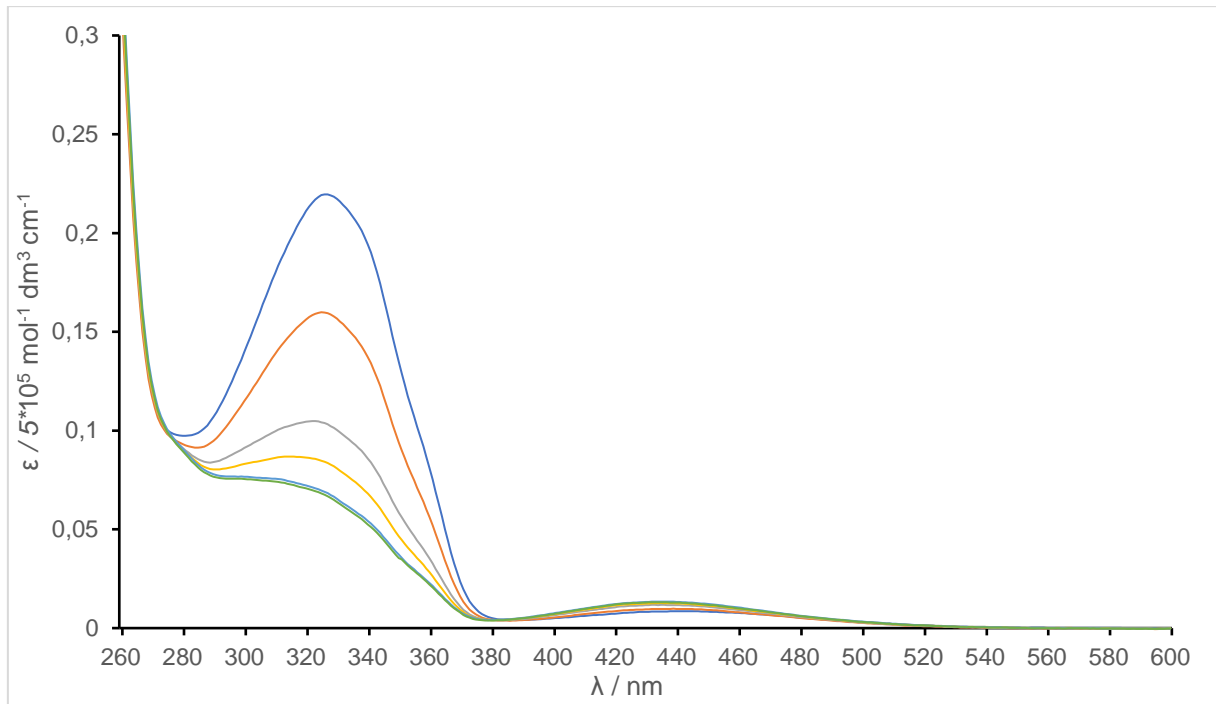
**Schema 1.4:** Die stufenweise Synthese der gewünschten Containersysteme (R = H, Toly) mit eingezeichneter  $C_2$ -Symmetrieachse ausgehend von der  $C_2$ -symmetrischen chiralen Klammer **22**.

Der Makrocyclus konnte unter Schaltexperimenten von der stabileren *trans*- (**26a** und **27a**) in die weniger stabile *cis*-Form (**26b** und **27b**) überführt werden (Schema 1.5). Die entsprechenden Konformationen wurden jeweils anschließend in NMR-, UV/VIS- und CD-Experimenten untersucht. Dabei konnten aufgrund der guten Schaltbarkeit die entsprechenden *cis-trans*-Schaltungen bestmöglich erreicht werden. Die Verbindungen wurden mit den geeigneten Wellenlängen von 365 (*trans* → *cis*), 405 und 530 nm bestrahlt, wobei die beiden Letzteren zu demselben Ergebnis führen (*cis* → *trans*).



**Schema 1.5:** Schaltprozess zwischen der *trans*- und der *cis*-Verbindung mit R = H (**26a** nach **26b**) und R = Toly (**27a** nach **27b**).

Zusätzlich konnte an den weniger stabilen *cis*-Formen **26b** und **27b** eine Rückisomerisierung herausgestellt werden. Bei einer Messreihe konnte die thermische Isomerisierung bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss, wie im UV/VIS-Spektrum unter Abbildung 1.5 gezeigt, beobachtet werden. Dabei wurde die Probe in Abhängigkeit von der Zeit vermessen. Auch konnten diese Beobachtungen in NMR-Experimenten bestätigt werden.



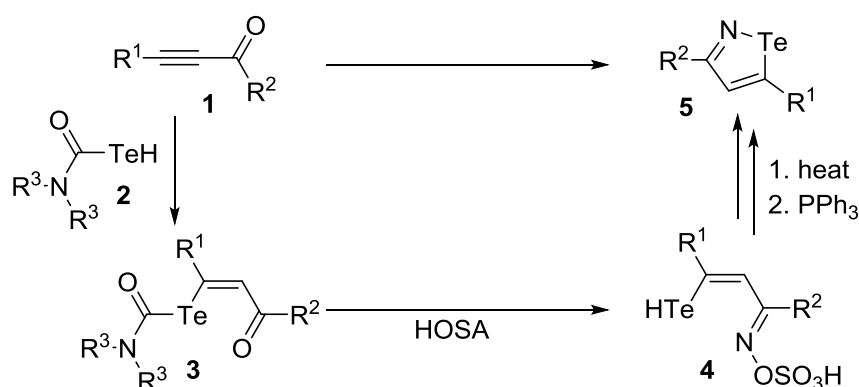
**Abbildung 1.5:** UV/VIS-Messungen des Toly-substituierten Azobenzol-Containers **27** im Vergleich nach Bestrahlung mit 365 nm in Acetonitril im zeitlichen Verlauf: blau: 16 Tage; orange: 135 Stunden; grau: 39 Stunden; gelb: 15 Stunden; hellblau: eine Stunde; grün: Messung direkt nach Bestrahlung.

In den durchgeführten Synthesen konnte somit erstmals ein molekularer Container, bestehend aus zwei künstlich hergestellten Imidazol-*Lissoclinum*-Cyclopeptiden, mit unterschiedlichen Bibenzyl-Brücken und einem Azobenzolschalter versehen werden. Es konnte zudem gezeigt werden, dass die Kavität, die mit dem Makrocyclus erzeugt wird, durch die Schaltprozesse zwangsläufig verändert wird und somit die Grundlage für maßgeschneiderte molekulare Container mit einem einfachen Schalter weiter ausgebaut wurde. Durch den Einsatz von unterschiedlichen Bibenzyleinheiten konnten hierbei bereits leicht modifizierte chemische Umgebungen erhalten werden, welche in Zukunft in der Reaktionssteuerung oder im Wirkstofftransport Anwendung finden können.

## 2. Summary

The shown studies present three different topics dealing with nitrogen-containing heterocycles. The first part has reference to nitrogen- and tellurium containing organyls, respectively different isotellurazoles. The second part presents new agonists for the S1P<sub>2</sub>-receptor, for the treatment of the disease osteoporosis, whereas the third part is dedicated to molecular machines, specified by switchable container.

In detail, the first focus of research is on the synthesis and the characterisation of isotellurazoles and their starting compounds. Based on the less researched different tellurium-containing heterocycles, there is a great scientific interest to synthesize their kind, to explore their properties and to characterize them. Especially the chalcogen-chalcogen-interactions regarding the isotellurazoles are most widely unexplored and shall be investigated in both inter- and intramolecular multiple binding-motifs. The aim is to build a platform, based on a benzene core connected to three isotellurazoles (figure 2.1). In this process, the literature known procedure of Shimada *et al.* for a simple synthesis of an isotellurazole **5** with hydroxylamine-O-sulfonic acid at different ynone-systems could be reproduced (scheme 2.1).<sup>[2]</sup>

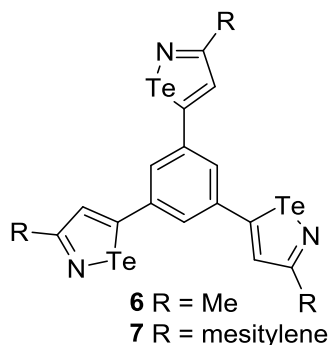


**Scheme 2.1:** Synthesis of isotellurazoles following the procedure of Shimada *et al.*<sup>[2]</sup>

During the preliminary stages of this synthesis, different new ynone systems as substrates containing up to three functional groups connected to a central benzene core, could be obtained. Then the literature known procedure for the synthesis of isotellurazoles of Shimada *et al.* was applied with dimethyl tellurocarbamate to a clutch of new vinyl tellurocarbamates and tried to cyclise in a great variety of methods.<sup>[2]</sup> The mass-spectrometric analysis of these vinyl tellurocarbamates led to the assumption, that several novel tellurirene and vinyl tellurether compounds were formed. Especially the mass spectrometric data, due to the unique isotopic composition of the mono- to tritellurized compounds could contribute to the identification of the products. Because of the challenge in solubility and stability, most of the vinyl tellurocarbamates could not be handled well enough to allow further studies to examine the

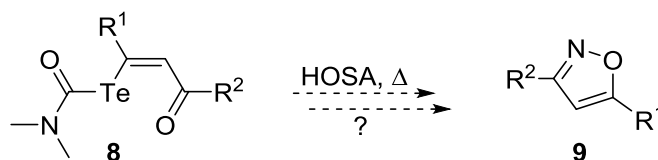


exact structure. Immediately afterwards to the decomposition process compounds containing more than one tellurium were isolated. No cyclisation to those isotellurazoles could be observed. Additionally, aggregation effects could be detected, which led to a complete loss of the material.



**Figure 2.1:** Structure of the wanted, but not successfully synthesizable 1,3,5-triisotellurazole substituted benzene with R = Me (**6**), mesitylene (**7**).

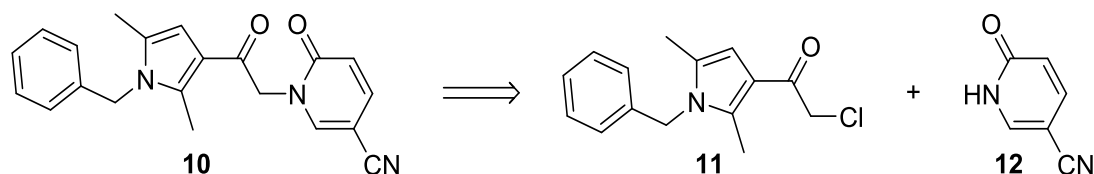
In consideration of the large-sized composition of products, no explainable compounds could be completely identified. Additionally, under the conditions, which should lead to the isotellurazoles, the analogous isoxazoles **9** could be separated. As a result, a tellurium-oxygen-substitution in the mechanism must have occurred (scheme 2.2).



**Scheme 2.2:** Outstanding mechanism of the formation of isoxazoles in the isotellurazole synthesis.

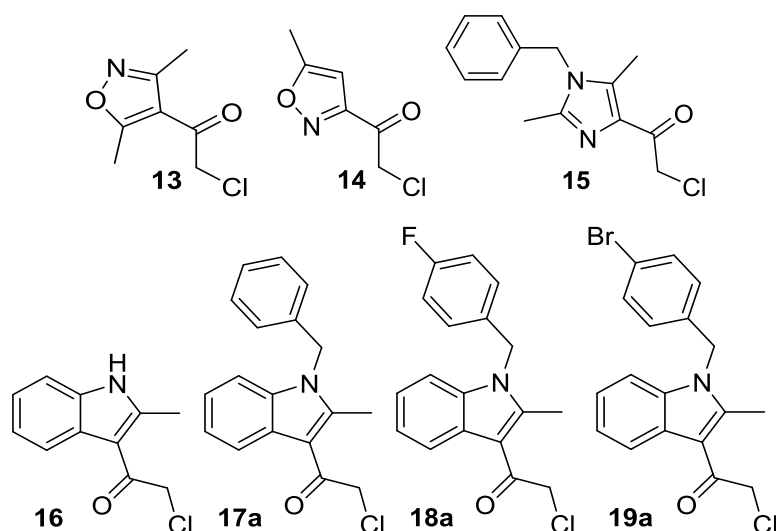
In conclusion, different ynone substrate systems could be tested, but every compound led to the same challenge, which could not be solved so far. Finally, the results of this investigation contribute a scientific share for a better understanding of the synthesis, the mechanistic view and towards the identification of novel tellurium-containing systems.

The second part of this work contains the synthesis of new agonists for the S1P<sub>2</sub>-receptor, whose inactivity could be increasingly observed in association with the osteoporosis disease.<sup>[3]</sup> Proceeding from a high-throughput-screening, a potent pyrrole containing compound **10** was identified and attempts were made to optimize the activity of this lead structure in an efficient way.<sup>[4–10]</sup> A retrosynthetic analysis of compound **10** identified the heteroaromate **11** and pyridone **12** as suitable precursors (see scheme 2.3). Based on biological active compounds already tested in the high-throughput-screening and a variety of natural products and active drugs, the hypothetical part of the pyridone **12** stayed unchanged.



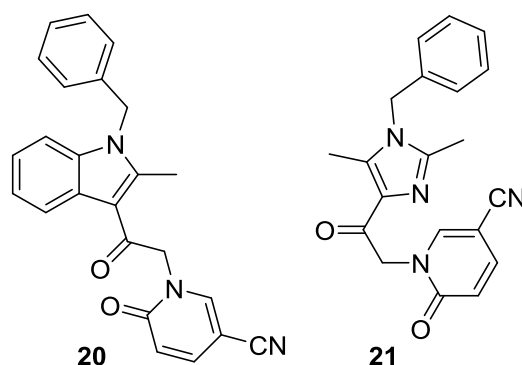
**Scheme 2.3:** Retrosynthetic cut of the lead compound CYM-5520 (**10**) into the heteroaromatic system **11** and the pyridone **12**.

To explore the binding pocket of the S1P<sub>2</sub>-receptor for new drugs, herein only nitrogen containing heterocycles were used, in order to create a maximum of possible diversity without a loss of the structural properties. Figure 2.2 depicts the compounds that could be synthesized, which were coupled in a manner that the retrosynthetic cut in scheme 2.3 shows. The promising compounds were tested *in vitro*. It turned out, that the pyridone **12** was found to play a key role for the molecular recognition to activate the S1P<sub>2</sub>-receptor.



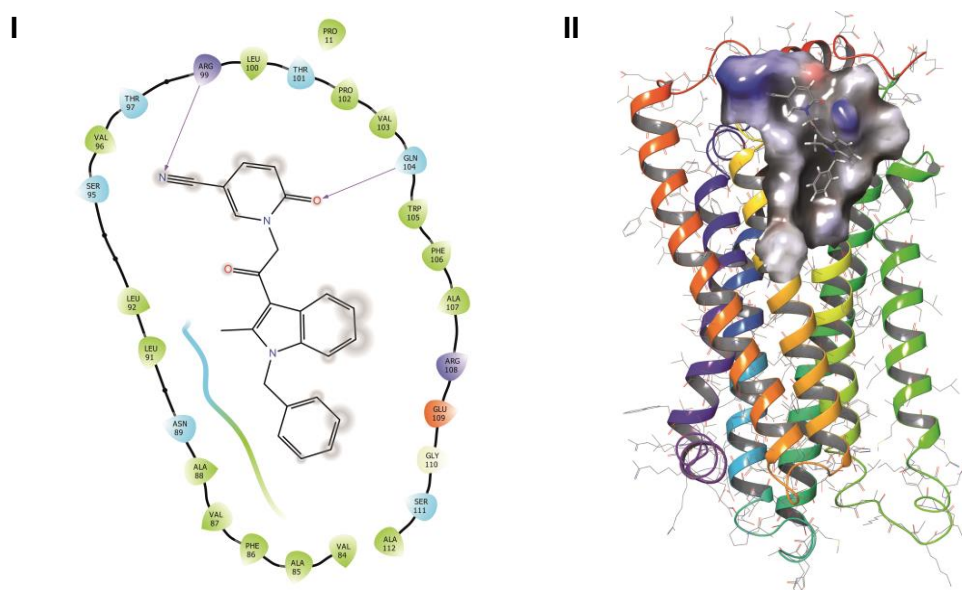
**Figure 2.2:** Synthesized heterocyclic compounds as building blocks for adequate drugs with the pyridon **12**.

A new lead compound **20** from the generation A structures could be determined proceeding from the former compound **10**. The promising structure, the indole **20** (figure 2.3), leads to a higher activity of the S1P<sub>2</sub>-receptor than reported by the lead compound before. Because of this findings, a derivatisation to generation B was started successfully. More structures of this and the next generation are actually in process and should enhance the essential factors like the solubility in water and the biostability for *in vivo* testing.



**Figure 2.3:** The promising, new lead structure **20** derived from the indole compound **17a** and the imidazole drug **21**.

Additionally, the synthesized structures were calculated in different virtual docking experiments to estimate and evaluate the exertion for former synthesis (figure 2.4). The relation of the new drugs to the natural ligand sphingosine-1-phosphate could be determined and the goal of a premature calculation could be underlined. For a reverse example, some structures like the imidazole drug **21** had been computationally overestimated in their ligand-receptor-interaction. But most commonly, a premature calculation could prevent needless efforts. In this manner, other structural proposals based on the calculations could be prepended.

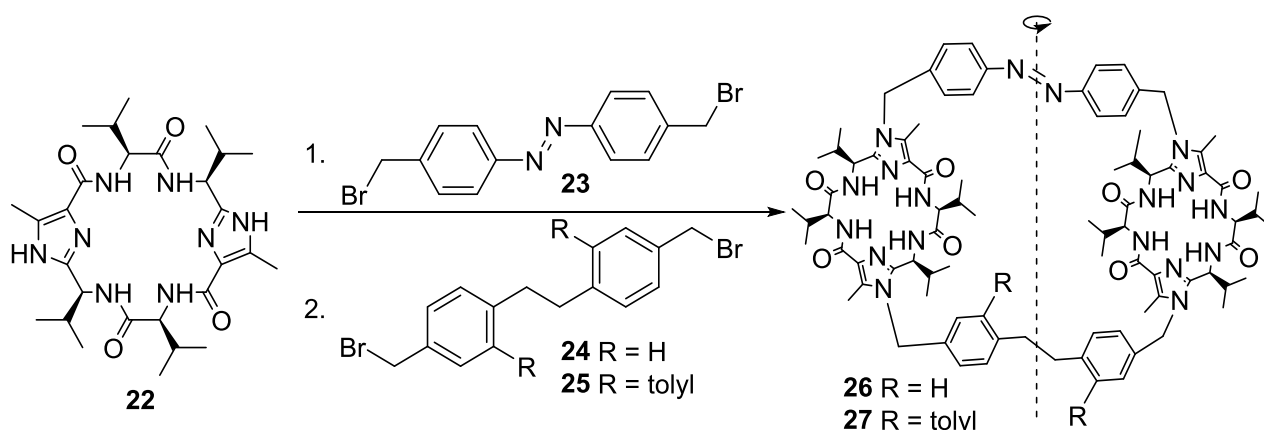


**Figure 2.4:** The lead structure of generation A of the heterocycles, the benzylic indole drug **20**. The first picture (I) shows the ligand-receptor-interaction, the second (II) the simulated structure in the binding pocket of the S1P<sub>2</sub> receptor.

Finally, the second part could contribute greatly to the research and possible future treatments of the economically and socially challenging disease osteoporosis. It is entirely possible, that until now only a workpiece of the key for the activation of the S1P<sub>2</sub> receptor binding motif was

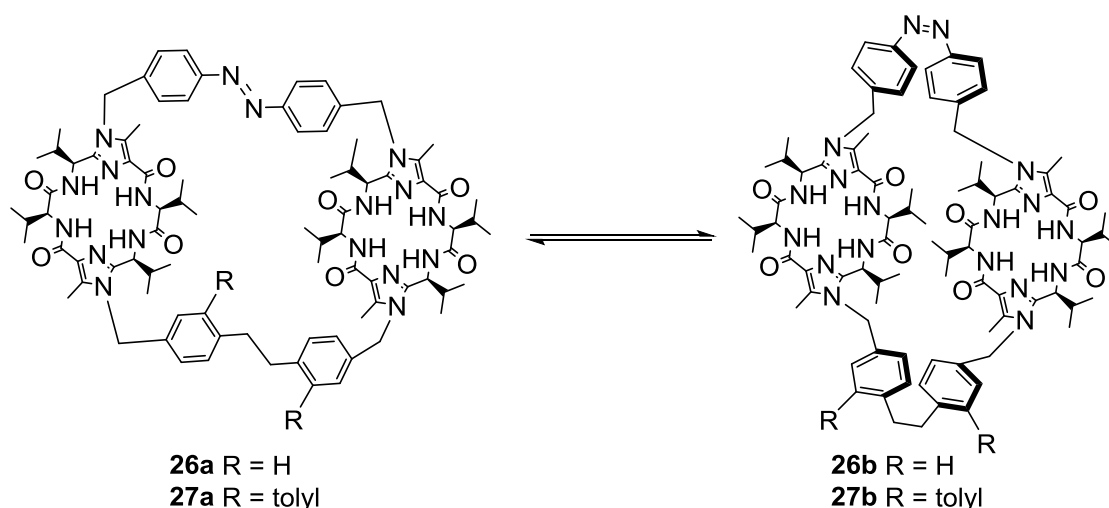
created. On the other hand, the *in vitro* testing of the substances shows important scientific steps for the treatment of the sorrow caused by this disease.

The third part of research is concerned with the field of molecular machines. Both synthesis and the photochemical investigation of the switchable container molecules, based on artificial constructed cyclopeptides, are part of this research. Those synthetic cyclopeptides were initially furnished with imidazole heterocycles by Haberhauer.<sup>[11]</sup> Since then they have played an important role in the studies of the molecular machines. The imidazole cyclopeptides, which naturally were isolated as oxazols from marine organisms, provide a chiral backbone for an asymmetric bridging.<sup>[12]</sup> Two of these cyclopeptides **22**, also known as the chiral clamps, could be coupled with different bibenzyls and a switchable azo compound to form the macrocycles **26** and **27** (scheme 2.4). A variety of reaction conditions were tested to grant the best access over a stepwise reaction to the container.



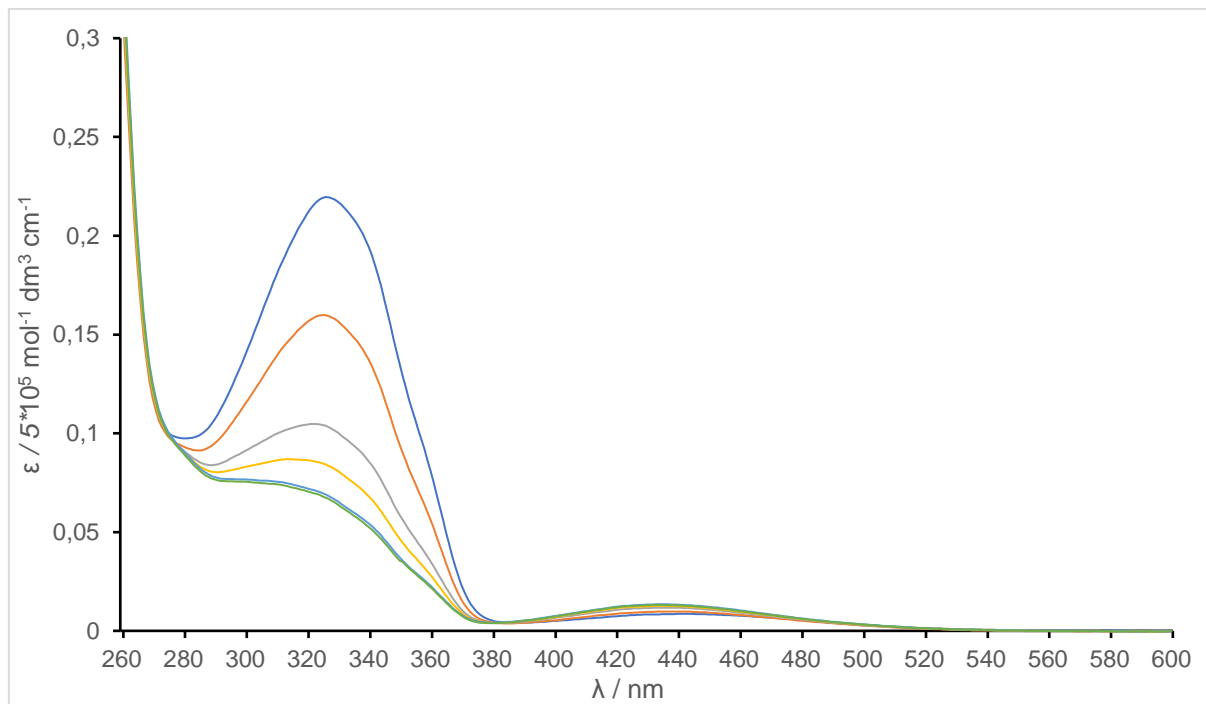
**Scheme 2.4:** The stepwise synthesis of the desired container systems with marked  $C_2$  symmetry axis proceeding from the  $C_2$  symmetrical chiral clamp **22**.

In photoswitching experiments the macrocycle was transferred from the stable *trans* (**26a** and **27a**) into the less stable *cis* (**26b** and **27b**) form (scheme 2.5). Afterwards, the corresponding conformers were examined in NMR, UV/VIS and CD experiments. Thereby the photoswitching was easily possible due to the rapid *cis-trans* switching. The experiments were carried out with the appropriate wavelength of 365 (*trans*  $\rightarrow$  *cis*), 405 and 530 nm, whereas the last one leads to the same result as 405 nm (*cis*  $\rightarrow$  *trans*).



**Scheme 2.5:** Switching between the *trans* and the *cis* compound with R = H (**26a** to **26b**) and R = tolyl (**27a** to **27b**).

In addition, the stability of the less stable *cis* (**26b** and **27b**) conformer could be tested. A series of measurements could show, that the thermic isomerisation backwards from the *cis* to the *trans* (**26a** and **27a**) conformer at room temperature and under exclusion of light could be observed (see the UV/VIS spectrum in figure 2.5). The time dependency was also noticed in NMR experiments.



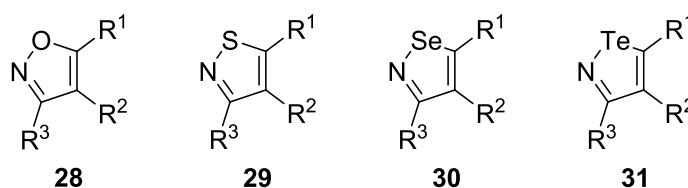
**Figure 2.5:** UV/VIS measurement of the tolyl substituted azo container under exclusion of light at room temperature in comparison. Irradiation with 365 nm in acetonitrile: blue: 16 days; orange: 135 hours; grey: 39 hours; yellow: 15 hours; light blue: 1 hours; green: directly after irradiation.

Therefore, the third part shows a molecular container, consisting of two artificial imidazole *Lissoclinum* cyclopeptides, coupled with different bibenzyl bridges and a switchable azo compound for the first time. Furthermore, the cavity created in the macrocycle, which varies due to the switching process, has been detected and provided a scaffold for future customized molecular containers connected to a single light driven switch. Under the usage of different bibenzyl units, a slightly different chemical environment is created. Future applications like control of reactions or the transport of active drugs in *in vivo* systems could be adapted.

## 3. Isotellurazole

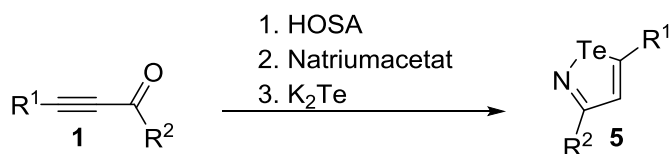
### 3.1. Einleitung und Zielsetzung

Aufgrund der in den experimentellen Vorarbeiten gesammelten Erfahrungen bei den Untersuchungen der Reaktion von Nitriloxiden und verschiedener substituierter Alkine zu Isoxazolen entstand der Wunsch, auch die höheren Analoga der Chalkogene zu untersuchen.<sup>[13]</sup> Dabei sollte der Sauerstoff im Isoxazol **28** durch die entsprechenden höherwertigen Chalkogene ausgetauscht werden. Bei einer systematischen Durchsicht der bisherigen Publikationen im Bereich der stickstoffhaltigen Chalkogenheterocyclen wurde deutlich, dass mit zunehmender Ordnungszahl auch die Erkenntnisse in Untersuchungen und Synthesen deutlich sinken. Sowohl Isoselenazole (**30**) als auch Isotellurazole (**31**) sind entgegen der Isoxazole (**28**) und Isothiazole (**29**) bisher nicht durch die klassische 1,3-dipolare Cycloaddition zugänglich (siehe Übersicht in Abbildung 3.1). Somit wurde der Blickpunkt für diese Arbeit auf die Isotellurazole fokussiert, von denen bisher nur eine kleine zweistellige Zahl von Publikationen existiert und insbesondere von diesen interessante Eigenschaften aufgrund der Tellur-spezifischen Chalkogen-Interaktionen zu erwarten sind.<sup>[1,14]</sup>



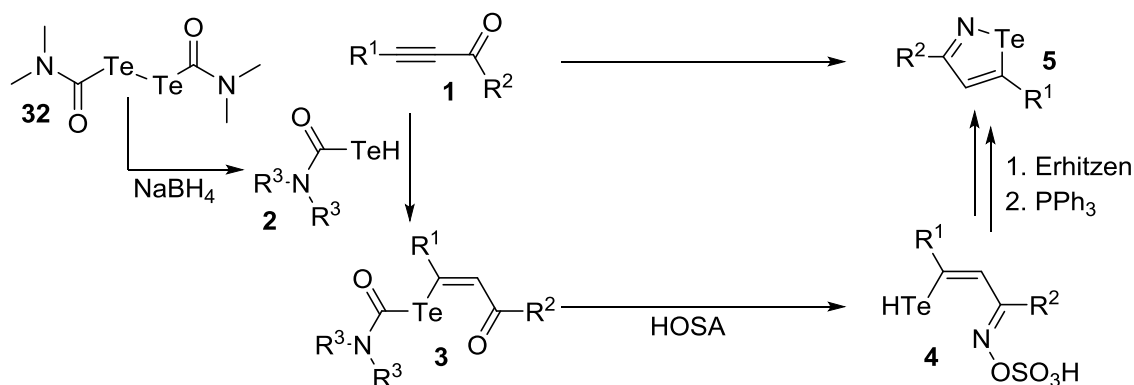
**Abbildung 3.1:** Struktur von Isoxazol (**28**), Isothiazol (**29**), Isoselenazol (**30**) und Isotellurazol (**31**). Für **28** und **29** sind R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> durch die 1,3-dipolare Cycloaddition einfach zugänglich. Für **30** und **31** muss R<sup>2</sup> nachträglich modifiziert werden, da diese Substitutionsposition durch die gängigen, bisher bekannten Methoden nicht belegt werden kann. Für R<sup>1-3</sup> sind je nach Heterocyclus verschiedene Reste möglich.

Isotellurazole wurden entgegen der bereits 1978 entdeckten relativ stabilen Benzotellurazole<sup>[15]</sup> erst fünf Jahre später von Lucchesini und Bertini erforscht (Schema 3.1).<sup>[16]</sup> Diese synthetisierten Isotellurazole ausgehend von  $\alpha,\beta$ -Inon-Systemen **1**, welche sie zunächst mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure, anschließend mit Natriumacetat und zuletzt mit Dikaliumtellurid umsetzten.<sup>[17]</sup> Zudem konnten sie die erste Kristallstruktur eines Isotellurazols **5** mit Methylgruppen in Position 3 und 5 zeigen und somit ihre bisherigen Arbeiten untermauern.<sup>[18]</sup>



**Schema 3.1:** Synthese von Isotellurazolen nach Lucchesini und Bertini.<sup>[16,17]</sup>

Eine neuere Variante zur Synthese von Isotellurazolen geht von den Ditellurcarbamatn **32** aus.<sup>[2]</sup> Dabei werden diese reaktiv mit Natriumborhydrid zu der Tellurocarbaminsäure **2** gespalten und anschließend an das Alkin eines  $\alpha,\beta$ -Ions **1** gekuppelt. Das Keton kann mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure zum Imin **4** reagieren und unter Ringschluss zum 1,3-substituierten Isotellurazol **5** cyclisieren (Schema 3.2). Shimada *et al.* zeigten hier, dass, je nach Substituenten, primär die Isotellurazol-*N*-Oxide entstehen. Sauerstofffreies Isotellurazol entsteht nur in Spuren und wird nahezu quantitativ durch die Reduktion mit Triphenylphosphin erhalten.<sup>[2,19]</sup> Des Weiteren berichten Shimada *et al.* noch über Isoxazole als Nebenprodukt dieser Reaktion.<sup>[2]</sup> In einer weiteren Publikation nutzen sie die synthetisierten Verbindungen als Substrate für Hetero-Diels-Alder Reaktionen, um polysubstituierte Pyridine aus acetylenischen Dienophilen herzustellen.<sup>[20]</sup>

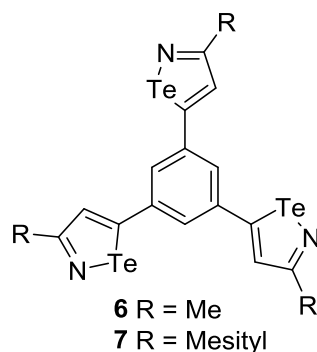


**Schema 3.2:** Synthese von Isotellurazolen nach Shimada *et al.*<sup>[2]</sup>

Da insbesondere Chalkogen-Chalkogen-Interaktionen von immer größer werdendem wissenschaftlichem Interesse sind, ist es erforderlich, dieses Wechselwirkungsmotiv auch zwischen Isotellurazolen zu untersuchen. Jedoch ist auch der Zusammenhang von Tellur und Stickstoff, sowohl inter- als auch intramolekular von großem Interesse, wie von Berry *et al.* gezeigt werden konnte.<sup>[21]</sup> Aufgrund dessen, dass bisher keine Verbindungen bekannt sind, die mehr als eine Isotellurazoleinheit tragen, sind Systeme interessant, die zwei beziehungsweise drei dieser Heterocyclen tragen. Diese an ein starres System wie einen Phenylrest zu koppeln, um eben jene intra- sowie intermolekularen Interaktionen zu untersuchen, soll zu neuen Erkenntnissen führen. Das Ziel soll dabei sein, Systeme herzustellen, die drei Isotellurazole tragen und diese in einer möglichen Ebene zur Verfügung

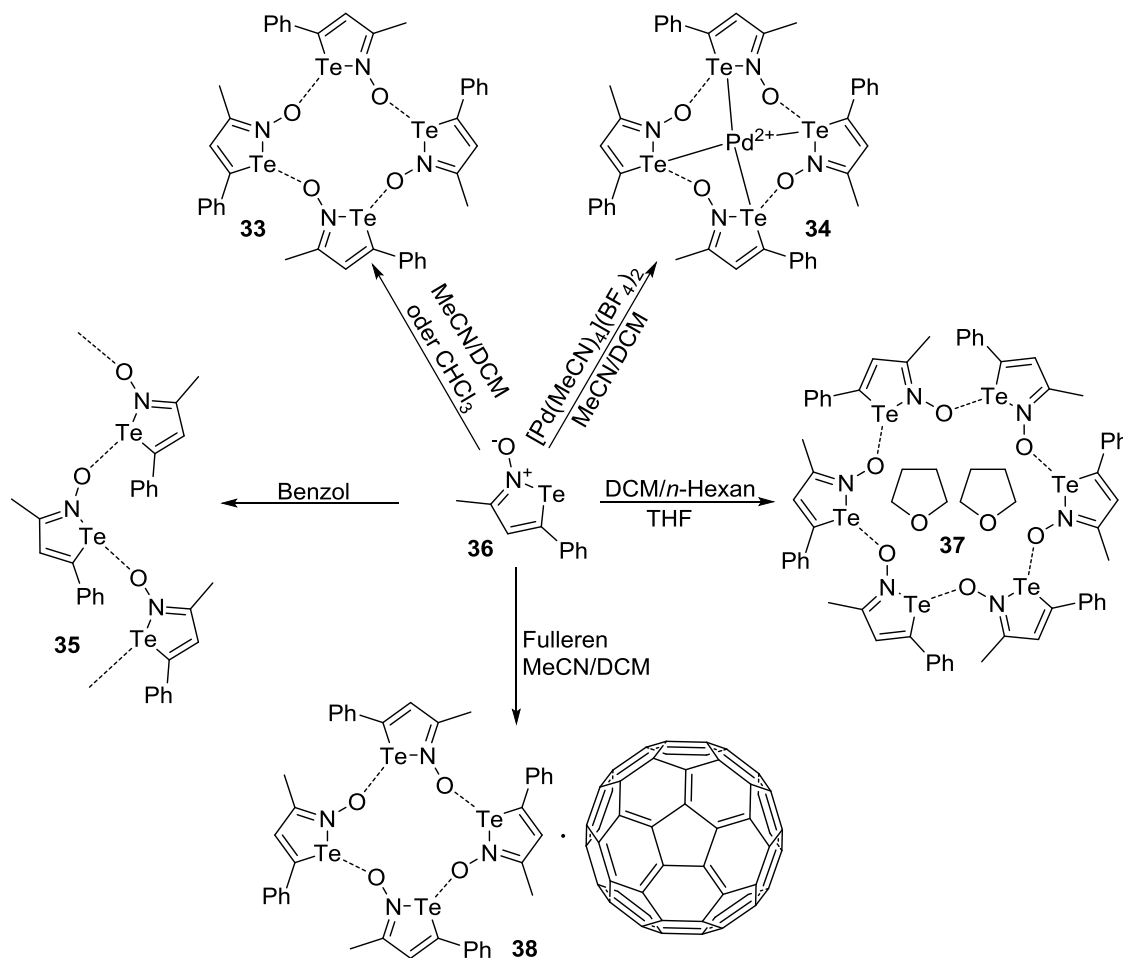


stellen können (siehe Abbildung 3.2). Dieses Vorhaben kann durch eine Verknüpfung an einem Benzolkern erreicht werden.



**Abbildung 3.2:** Struktur der gewünschten 1,3,5-Triisotellurazol-substituierten Benzole **6** und **7** mit R = Me, Mesityl.

Aus der Literatur war bereits bekannt, dass insbesondere die Isotellurazol-*N*-Oxide, die bei der Synthese je nach Substrat mit verschiedenen großen Anteilen zum freien Isotellurazol hergestellt werden, supramolekulare Aggregate bilden können. Dies wurde bereits von der Arbeitsgruppe Vargas-Baca untersucht, welche zunächst viergliedrige Aggregate von Isotellurazolen-*N*-Oxiden<sup>[22]</sup> und darauf folgend die im Schema 3.3 gezeigten Strukturen herstellen konnten.<sup>[23]</sup>

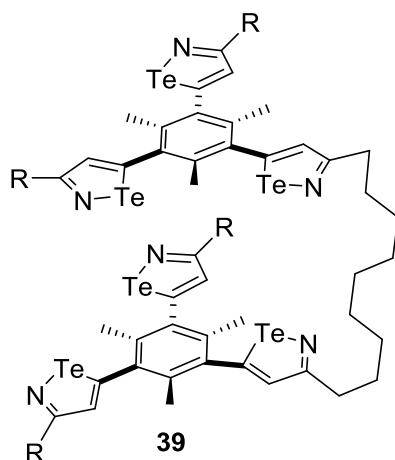


**Schema 3.3:** Synthese verschiedener Aggregate von Isotellurazol-*N*-Oxiden.<sup>[23]</sup>

Dabei bedienen sie sich der Synthesemethode nach Shimada *et al.*<sup>[2]</sup> Es wurde deutlich, dass es abhängig vom Lösungsmittel ist, welche supramolekularen Ringgrößen, wie beispielsweise Tetra- (**33**) oder Hexamere (**37**) sowie Ketten (**35**), entstehen können. Auch die Kristallisation in Anwesenheit von Fulleren (**38**) sowie die Bildung des Komplexes mit Palladium (**34**) führten zu interessanten Verbindungen. Neuere Forschungen der Arbeitsgruppe Vargas-Baca zeigen auch Platin- und Rhodium-Komplexe.<sup>[24]</sup>

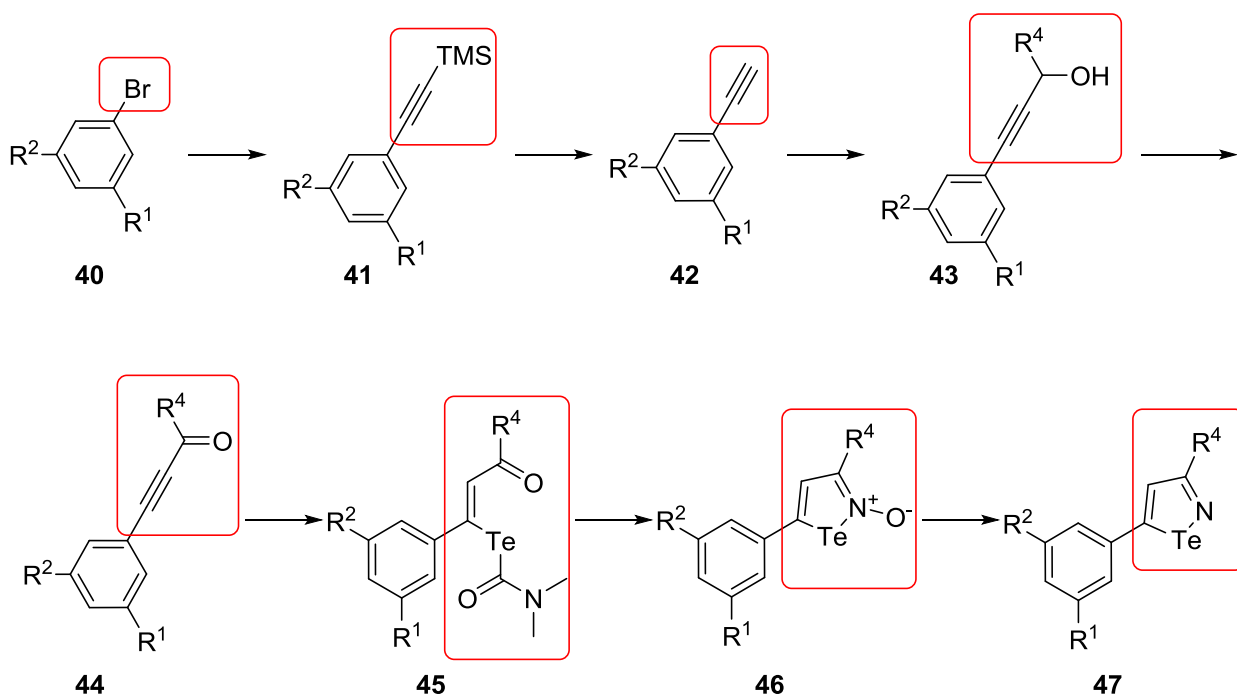
In einer weiteren Untersuchung von Vargas-Baca *et al.* konnte gezeigt werden, dass die Isotellurazole auch durch Halogensäuren strukturell beeinflusst werden. So können Chlor, Brom oder Iod stabile Komplexe mit dem Tellur des Isotellurazols bilden. Lediglich Fluor zeigte hierbei keine Reaktion.<sup>[14]</sup> Beim Einsatz von Fluor in Lewis-Säuren wie  $\text{BF}_3$  hingegen konnte auch eine Komplexbildung beobachtet werden.<sup>[25]</sup>

Mit der Idee, mehrere Isotellurazole in einem Molekül, wie den in Abbildung 3.2 gezeigten 1,3,5-Triisotellurazolen **6** und **7**, zu vereinen, wurde gleichzeitig auch noch ein langfristiges Ziel einer Anwendung definiert. Dadurch, dass bereits einige Untersuchungen zu Chalkogen-Chalkogen-Interaktionen existieren, sollen diese Erkenntnisse auch weiter auf die weniger untersuchten Isotellurazole angewendet werden.<sup>[1]</sup> Zusätzlich sollen eben diese 1,3,5-Triisotellurazole **6** und **7** noch mit Methyl- bzw. anderen Substituenten am Benzolkern ausgestattet werden, um die Isotellurazoleinheiten aus der Ebene zu zwingen und somit eine Kavität zu bilden, die mit einem weiteren Molekül des Triisotellurazols diese Kavität abschließen kann. Zudem können zwei der daraus resultierenden Halbschalen mit einem Alkyllinker verbunden werden (Abbildung 3.3). Ähnlich einer Muschel können diese wie zwei Schalen der Verbindung **39** geöffnet und geschlossen werden. Hierbei sollen Lösungsmiteleinflüsse und Containergröße bestimmt werden, um zu zeigen, dass auch Isotellurazole für molekulare Container eingesetzt werden können.



**Abbildung 3.3:** Struktur eines molekularen Käfigs **39** bestehend aus zwei möglichen supramolekular miteinander agierenden Halbschalen (R = Alkyl, Aryl).

Aufgrund der NMR-Aktivität einiger Tellurkerne sollen die hergestellten Moleküle anschließend besonders durch NMR-Experimente auf ihre Struktureigenschaften untersucht werden. Dabei sollen Temperatur- und Solvatationseffekte möglichst bestimmt werden, wobei letztere mittels Titrationsexperimenten durchgeführt werden können. Durch Röntgenstrukturuntersuchungen der herzustellenden Spezies sollen die entsprechenden Einflüsse von multiplen Isotellurazoleinheiten aufgeklärt und in Relation zu den am Isotellurazol eingesetzten Substitutionen gesetzt werden.

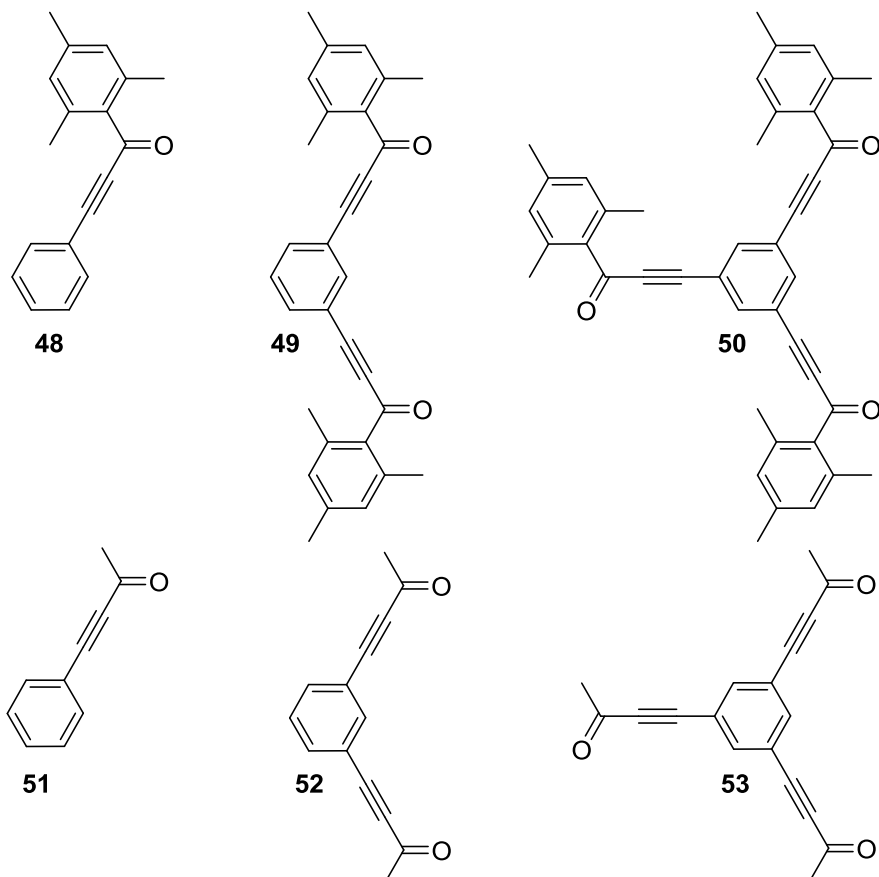


**Schema 3.4:** Vorgeschlagene Syntheseroute zu den Isotellurazolen mit  $R^4 = \text{Me}$ , Mesityl. Für die dreifachen Isotellurazole entsprechen sowohl  $R^1$  als auch  $R^2$ , für die zweifachen nur  $R^1$  dem rot markierten Kasten. Für die einfachen Isotellurazole ist  $R^1 = R^2 = \text{H}$ , für die zweifachen ist  $R^2 = \text{H}$ .

Für die Herstellung der entsprechenden Isotellurazole wurden sowohl Methyl- als auch Mesitylgruppen aufgrund der guten NMR-Identifizierbarkeit gewählt (siehe Schema 3.4). Da Methylgruppen bereits in den literaturanalogen Verbindungen eingesetzt wurden, soll diesem Bindungsmotiv Beachtung geschenkt und auf die entsprechenden multiplen Isotellurazole angewendet werden. Zudem ist es von sterischem als auch elektronischem Interesse, für die resultierenden Produkte auch die anspruchsvolleren Mesitylreste einzusetzen. Da bisher nur kohlenstoffhaltige Reste bekannt und mit Heteroatomen noch weiteres Neuland betreten würde, sollen nur Alkyl- beziehungsweise Arylverbindungen eingesetzt werden. Auf zusätzliche Alkyl- oder Arylverbindungen zu den Methyl- und Mesitylgruppen soll zunächst verzichtet werden.

### 3.2. Synthese der $\alpha,\beta$ -Inon-Grundgerüste

Um die Synthese der Isotellurazole nach Shimada *et al.*<sup>[2]</sup> durchzuführen, sollten zunächst die entsprechenden  $\alpha,\beta$ -Inon-Systeme hergestellt werden. Die hierbei herzustellenden Strukturen sind für die Mesitylssysteme **48**, **49** und **50** und für die Methylsysteme **51**, **52** und **53** in Abbildung 3.4 gezeigt.

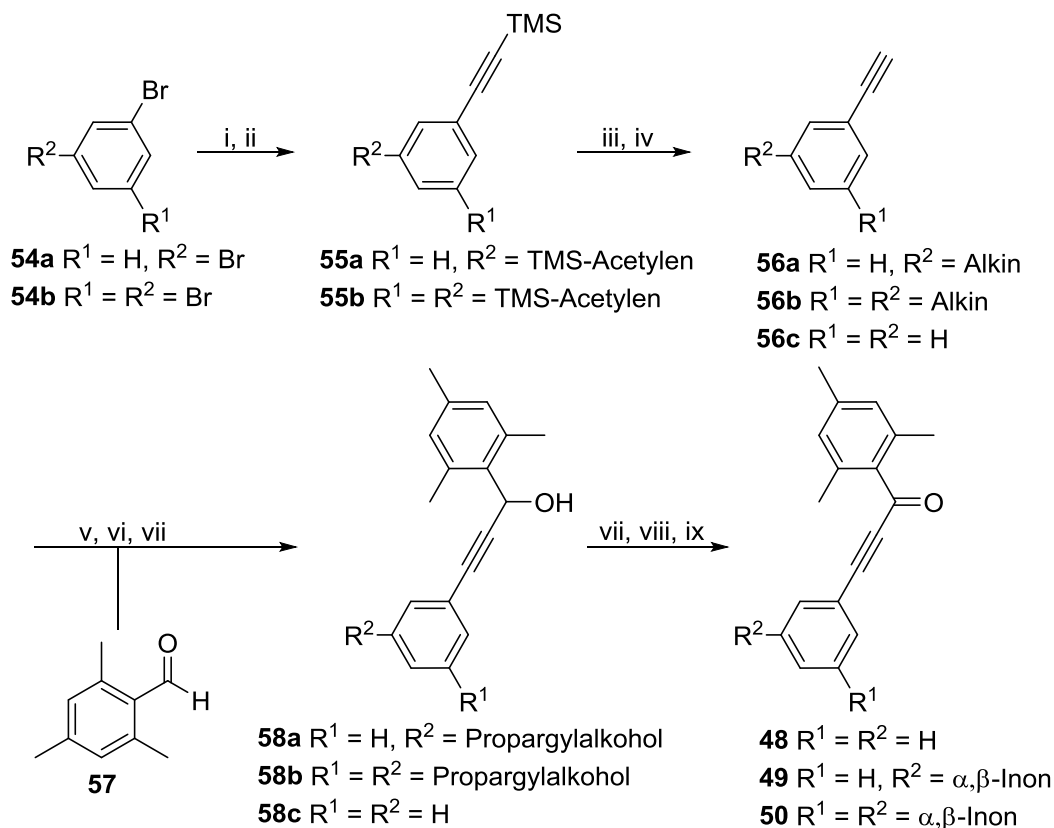


**Abbildung 3.4:** Strukturen der herzustellenden  $\alpha,\beta$ -Inon-Systeme mit Mesityl- und Methylresten.

Dabei wurde, ausgehend von den verschiedenen substituierten Brombenzolen (Schema 3.5), eine *Sonogashira*-Kupplung mit Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid, Kupferiodid und Trimethylsilylacetylen in Triethylamin durchgeführt.<sup>[26]</sup> Das für eine einfache Substitution benötigte Phenylacetylen (**56c**) wurde nicht selbst hergestellt, jedoch vor Verwendung frisch destilliert. Die Produkte für die *Sonogashira*-Kupplungen zu den sowohl zweifach als auch dreifach TMS-alkiniliertes Benzolen **55a** und **55b** konnte in quantitativen Ausbeuten erhalten werden.

Auch die anschließende Entschützung der Trimethylsilyl-Gruppen der Alkine **55a** und **55b** mittels Kaliumcarbonat in Methanol verlief in guten bis sehr guten Ausbeuten. Bei Reaktionszeiten über Nacht wurden nur noch geringere Ausbeuten, bei einer Dauer der Reaktion von drei bis vier Stunden die besten Ergebnisse erzielt. Bei der zweifach alkinilierten

Verbindung **56a** konnte so eine Ausbeute von 87%, bei der dreifach alkinilierten Verbindung **56b** eine Ausbeute von 95% erreicht werden.

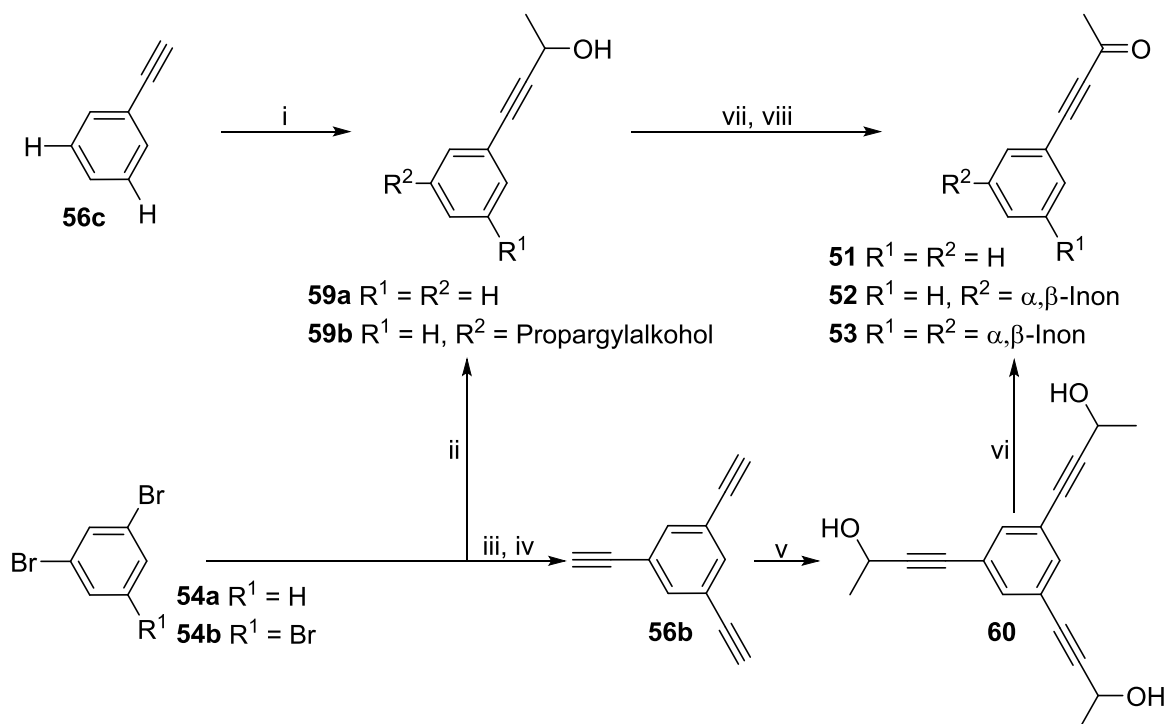


**Schema 3.5:** Synthese der Mesityl- $\alpha, \beta$ -inone: Reaktionsbedingungen: [i)  $R^1 = Br, R^2 = H$ ; quant.; ii)  $R^1, R^2 = Br$ ; quant.],  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , Kupferiodid, TMS-Acetylen, Triethylamin, 70 °C, über Nacht; [iii)  $R^1 = \text{Trimethylsilylalkin}, R^2 = H$ ; 87%; iv)  $R^1, R^2 = \text{Trimethylsilylalkin}$ ; 95%],  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , Methanol, RT; [v)  $R^1, R^2 = H$ ; viii)  $R^1 = \text{Mesitylpropargylalkohol}, R^2 = H$ ; vi)  $R^1, R^2 = \text{Mesitylpropargylalkohol}$ , *n*-Butyllithium, THF, Mesitylaldehyd **57**, sechs Stunden; [vii)  $R^1, R^2 = H$ ; 47%; viii)  $R^1 = \text{Mesityl-}\alpha, \beta\text{-inon}, R^2 = H$ ; 71%; ix)  $R^1, R^2 = \text{Mesityl-}\alpha, \beta\text{-inon}$ ; 44%], aktivierter Braunstein, THF, RT, drei Stunden.

Die folgende Kupplung zum  $\alpha, \beta$ -Inon wurde zweistufig durchgeführt. Hierzu wurde zunächst Mesitylaldehyd **57** frisch aus 2-Brommesitylen durch Lithiierung und anschließende Reaktion mit *N,N*-Dimethylformamid umgesetzt. Der Aldehyd konnte mit einer Ausbeute von 95% erhalten werden. Bei einer nicht sofort erfolgenden Umsetzung musste der Aldehyd **57** kühl und unter Argon zum Schutze vor Oxidation beziehungsweise Disproportionierung im Zuge der *Cannizzaro*-Reaktion zur Carbonsäure und dem entsprechenden Alkohol gelagert werden. Zur Synthese der Mesityl- $\alpha, \beta$ -inone wurden zunächst die entsprechenden Alkine **56a**, **56b** und **56c** mit *n*-Butyllithium in trockenem THF lithiiert und anschließend mit dem frisch hergestellten Mesitylaldehyd **57** versetzt. Durch den nukleophilen Angriff auf das Carbonyl des Aldehyds wurden die Propargylalkohole **58a**, **58b** und **58c** erhalten, welche nach Aufarbeitung mittels aktiviertem Braunstein zu den  $\alpha$ -Ketoalkinen **48**, **49** und **50** oxidiert werden können. Dabei

konnten Ausbeuten von 44% für das dreifach, 71% für das zweifach und 47% für das einfach mesitylierte Produkt nach säulenchromatographischer Aufreinigung erhalten werden.

Um eine Vergleichbarkeit der Systeme vom sterisch anspruchsvollen Mesitylrest zu den bereits in der Literatur bekannten Systemen mit Methylgruppen am Keton zu erreichen, wurden die entsprechenden Methyl- $\alpha,\beta$ -inone **51**, **52** und **53** ebenfalls hergestellt (Schema 3.6).<sup>[23]</sup> Dabei wurde die Anzahl der funktionellen Gruppen von einer bis zu drei variiert, um später zu den entsprechenden gewünschten 1,3,5-Triisotellurazolen zu gelangen.



**Schema 3.6:** Synthese der Methyl- $\alpha,\beta$ -inone im Vergleich. Reaktionsbedingungen: i) *n*-Butyllithium,  $BF_3$ \*Diethylether, Essigsäureethylester, THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$ , eine Stunde  $\rightarrow$  eine Stunde; ii)  $R^1 = H$ ; Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid, Kupferiodid, 3-Butin-2-ol, Triethylamin,  $65\text{ }^\circ\text{C}$ , über Nacht; iii)  $R^1 = Br$ ,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ , Kupferiodid, TMS-Acetylen, Triethylamin,  $70\text{ }^\circ\text{C}$ , über Nacht, quant.; iv)  $K_2CO_3$ , Methanol, RT, 95%; v) *n*-Butyllithium, Acetaldehyd, THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , drei Stunden; vi) aktivierter Braunstein, DCM, RT, 30 Minuten, 58%; [vii]  $R^1, R^2 = H$ ; 47%; [viii]  $R^1 = \text{Methyl-}\alpha,\beta\text{-inon}, R^2 = H$ ; 71%], aktivierter Braunstein, THF, RT, drei Stunden.

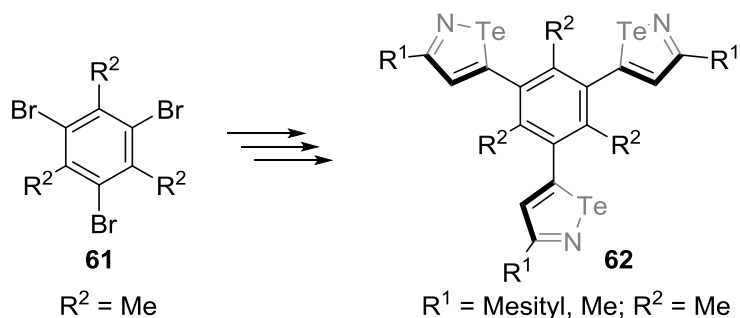
Die Kupplung zu den entsprechenden Methyl- $\alpha,\beta$ -inonen wurde wie bereits bei den Mesityl- $\alpha,\beta$ -inonen in einem zweistufigen Verfahren durchgeführt. Dabei konnte das einfache Methyl- $\alpha,\beta$ -inon **51** durch Deprotonierung mit *n*-Butyllithium und dem anschließenden nukleophilen Angriff auf Essigsäureethylester in Gegenwart der Lewis-Säure Bortrifluorid in seiner Vorstufe des Propargylalkohols **59a** hergestellt werden.<sup>[27]</sup> Die anschließende Oxidation zum Methyl- $\alpha,\beta$ -inon **51** erfolgte analog zu der Synthesereihe der Mesitylverbindungen

**48 - 50.** Sowohl das zweifach als auch das dreifach substituierte Methyl- $\alpha,\beta$ -inon **52** und **53** konnte jedoch nicht über diese Syntheseroute hergestellt werden.

Da bei der Anwendung ursprünglicher Synthesemethoden nur nicht identifizierbare Produktgemische wie auch das Substrat gewonnen werden konnten, wurde die Syntheseroute anschließend umgestellt. Aus dem Dibrombenzol **54a** wurde mithilfe einer *Sonogashira*-Kupplung mit 3-Butin-2-ol der entsprechende Propargylalkohol **59b** hergestellt. Dieser konnte anschließend in der bereits bekannten Variante mittels aktiviertem Braunstein zum Methyl- $\alpha,\beta$ -inon **52** oxidiert werden. Für das dreifache Methyl- $\alpha,\beta$ -inon **53** führte auch diese Syntheseroute nicht zu dem gewünschten Produkt. Hierbei wurde nun zunächst analog der Mesitylverbindungen das 1,3,5-Trialkin **56b** hergestellt und anschließend nach Deprotonierung mit *n*-Butyllithium mit Acetaldehyd umgesetzt. Da auch hierbei der Propargylalkohol **60** entsteht, konnte dieser anschließend ebenfalls mit aktiviertem Braunstein zum Methyl- $\alpha,\beta$ -inon **53** oxidiert werden.

Die Ausbeuten, die bei den Synthesen der Methyl- $\alpha,\beta$ -inone **51**, **52** und **53** erreicht werden konnten, variierten wesentlich stärker als bei den hergestellten Mesityl- $\alpha,\beta$ -inonen **48**, **49** und **50**. Dabei konnte das einfach substituierte Methyl- $\alpha,\beta$ -inon **51** mit einer Ausbeute von 68%, das entsprechende dreifache Mesityl- $\alpha,\beta$ -inon **53** mit 58%, das zweifache Mesityl- $\alpha,\beta$ -inon **52** hingegen nur mit 19% erhalten werden. Da die Ausbeuten in Korrelation zu der erhaltenen Substanzmenge jedoch ausreichend waren, wurden keine weiteren Anstrengungen zur Ausbeutenoptimierung unternommen.

Für weitere Untersuchungen der Isotellurazolsysteme in Bezug auf intra- und intermolekulare Wechselwirkungen sowie supramolekulare Eigenschaften wurden zusätzlich Substituenten am Phenylkern angedacht (Schema 3.7). So sollten zunächst Methylgruppen angebracht werden, um den daraus resultierenden hexasubstituierten Phenylring und seine Substituenten aus der Planarität zu zwingen. So wurde die Synthese des 1,3,5-Tribrom-2,4,6-trimethylbenzols (**61**) für eine spätere  $\alpha,\beta$ -Inon-Synthese durchgeführt, welche aufgrund der Herausforderungen an den sterisch ungehinderten unsubstituierten Systemen der 1,3,5-Tri- $\alpha,\beta$ -inone **53** jedoch wieder ad acta gelegt wurde. Die Synthese (Schema 3.7) konnte unter Eisenkatalyse mit elementarem Brom am Mesitylen durchgeführt werden und das Produkt mit einer Ausbeute von 62% erhalten werden.



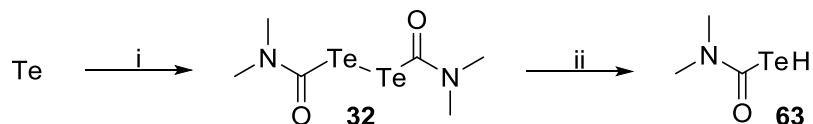
**Schema 3.7:** Struktur zum dreifach substituierten Isotellurazol **62** ausgehend von 1,3,5-Tribrom-2,4,6-Trimethylbenzol (**61**). Der sterische Einfluss der Reste am Phenylkern sollte auf die strukturgebenden Eigenschaften wie Planarität untersucht werden.

Es wurden abschließend beide gewünschten  $\alpha,\beta$ -Inon-Systeme in verschiedenen Substitutionsmustern an einen Benzolkern gekuppelt und charakterisiert. Es konnten verschiedene Syntheserouten für die verschiedenartig herausfordernden Substrate implementiert werden und dabei, abhängig von der Struktur und den Reaktionsbedingungen, teils stark voneinander abweichende Ausbeuten erhalten werden. Die Produkte zeigten sich bei Raumtemperatur und unter Licht- und Lufteinfluss stabil, wurden aber zeitnah in der Isotellurazolsynthese (Kapitel 3.3.) eingesetzt.



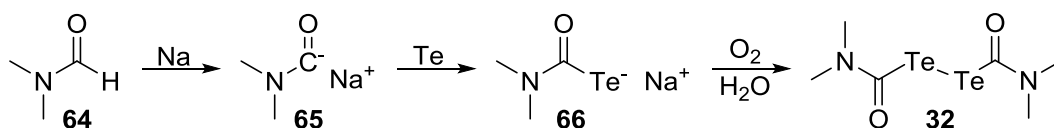
### 3.3. Synthese der Isotellurazole

Zur weiteren Synthese wurde nach der Vorschrift von Shimada *et al.* vorgegangen.<sup>[2]</sup> Hierzu wurde elementares Tellur in eine Organotellurverbindung überführt und dieses anschließend durch Reduktion mit Natriumborhydrid zur Tellurocarbamidsäure **63** umgesetzt.



**Schema 3.8:** Synthese zum Ditellurid und der anschließenden Spaltung zur Tellurocarbamidsäure. Reaktionsbedingungen: i) DMF, Natrium, Tellur, 110 °C, 90 Minuten; ii) NaBH<sub>4</sub>, DMF, -50 °C.

Für die Synthese des Ditellurids **32** (Schema 3.8) wurde zunächst Natrium in trockenem DMF suspendiert und das Gemisch auf 110 °C erhitzt. Bei Erreichen der Temperatur konnte ein bedeutender Anstieg der Innentemperatur für einen kurzen Zeitraum beobachtet werden, was in einem heftigen Siedevorgang mündete. Zeitgleich entstand eine gut sichtbare Gasentwicklung. Dies ist auf die exotherme Reaktion des Natriums mit DMF zurückzuführen, wobei die Gasentwicklung mit freiwerdendem Wasserstoff bei gleichzeitiger Entwicklung des Natriumdimethylcarbamats zu erklären ist.<sup>[28]</sup> Die entstandene ockerfarbene Suspension wurde anschließend mit elementarem Tellur versetzt, welches zunächst das Tellurocarbamidsäure-Natriumsalz **66** bildet und unter oxidativem Einfluss von Sauerstoff zum Ditellurid **32** reagieren kann (Schema 3.9).<sup>[29]</sup> Dieses konnte nach Aufarbeitung und einer kurzen Filtration über Kieselgel aufgereinigt und das Produkt als gelbe, leicht verunreinigte Nadeln erhalten werden. Durch Lösen des Ditellurids in Toluol, erneuter Säulenfiltration und Kristallisation durch langsames Verdampfen des Toluols im Argonstrom unter Ausschluss von Licht konnten das Ditellurid **32** aufgereinigt werden. Bei Lagerung unter Argon, im Gefrierschrank und unter Lichtausschluss konnte das Ditellurid **32** auch mehrere Wochen verwendet werden. Unter Auslassung einer dieser Bedingungen schieden sich, abhängig von der Zeit, wieder ein schwarzer, Tellur-enthaltender Feststoff ab. Die erhaltenen Ausbeuten für das Ditellurid **32** beschränkten sich bei der Kohlenstoff-Tellur-Bindungsknüpfung auf Werte im einstelligen Prozentbereich. Der höchste Wert, der für die Ausbeute zum Ditellurid erhalten werden konnte, liegt bei 22%.



**Schema 3.9:** Reaktionsschritte zum Ditellurid **32**.

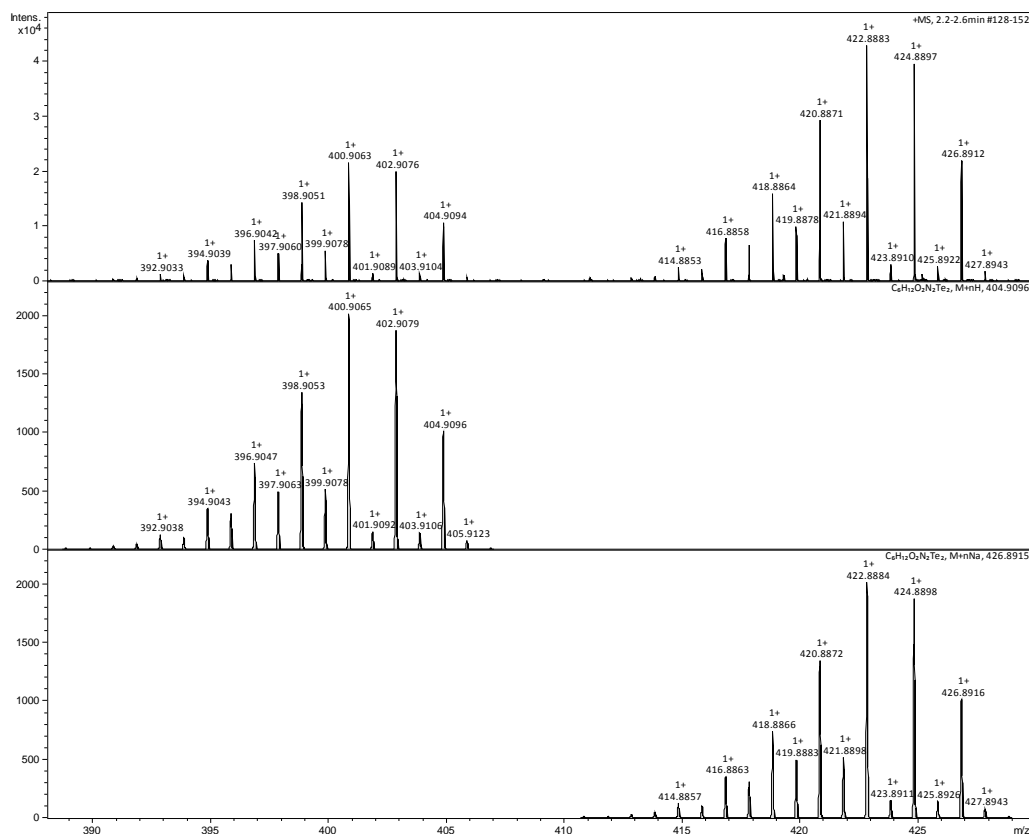
Dass das Ditellurid **32** erfolgreich erhalten werden konnte, kann durch entsprechende NMR-Untersuchungen, aber insbesondere durch massenspektrometrische Versuche gezeigt werden. Da Tellur ein besonderes natürliches Isotopenmuster (siehe Tabelle 3.1) besitzt, können tellurhaltige Verbindungen schnell in Massenspektren identifiziert werden. Des Weiteren sind die Isotope  $^{123}\text{Te}$  und  $^{125}\text{Te}$  mit jeweils der Spinquantenzahl  $\frac{1}{2}$  NMR-aktiv. Aufgrund der relativen Häufigkeit ist jedoch  $^{125}\text{Te}$  das bevorzugt gemessene Isotop.

$^{130}\text{Te}$	34.08%
$^{128}\text{Te}$	31.74%
$^{126}\text{Te}$	18.84%
$^{125}\text{Te}$	7.07%
$^{124}\text{Te}$	4.74%
$^{123}\text{Te}$	0.89%
$^{122}\text{Te}$	2.55%

**Tabelle 3.1:** Wichtige Isotope von Tellur mit relativen Häufigkeiten von über 1% Anteil.<sup>[30]</sup>

Zu sehen ist in Abbildung 3.5 das Massenspektrum des Ditellurids **32**. Aufgenommen wurde dieses mit in einer hochaufgelösten positiven Elektronenspray-Ionisation in einer Time-Of-Flight-Messung (TOF). Das Isotopenmuster, welches sowohl als Proton-Addukt als auch als Natrium-Addukt zu sehen ist, zeigt alle Isotope, die bereits in Tabelle 3.1 aufgeführt sind. Die Besonderheit des hergestellten Ditellurids **32** ist, wie auch bei allen Organotelluriden, die massenspektrometrisch detektierbar sind, dass die Hauptisotope immer mit einem  $m/z$ -Abstand von 2 auftreten. Dies führt zu unverwechselbaren Spektren, bei denen die Tellurverbindungen schnell identifiziert werden können.

### 3. Isotellurazole

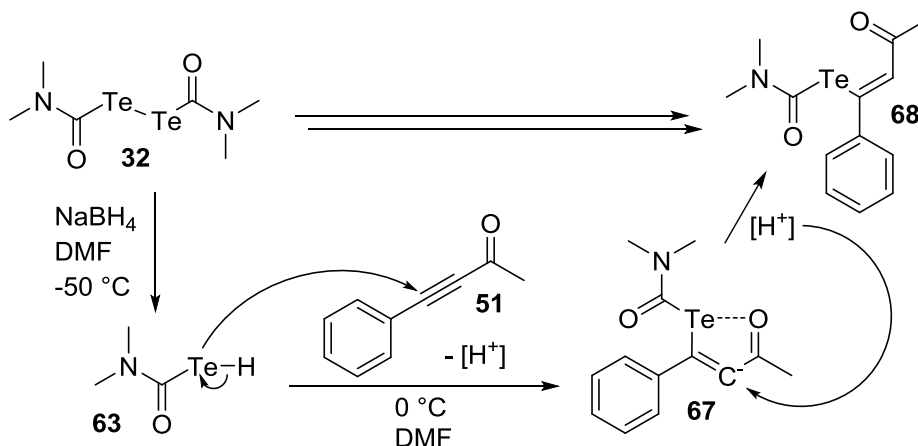


**Abbildung 3.5:** Massenspektrum des Ditellurids **32**, zu sehen sowohl als Proton- ( $m/z$  von 392 – 404) als auch als Natrium-Addukt ( $m/z$  von 414 – 426). Zum Vergleich sind die beiden jeweiligen simulierten Spektren jeweils unterhalb angegeben.

Nach erfolgreicher Ditelluridsynthese waren nun alle Substrate für die Kupplung an die  $\alpha,\beta$ -Inonsysteme **48** - **53** vorhanden. Durch die anschließend durchgeführte Spaltung des Ditellurids **32** mit Natriumborhydrid zur Tellurocarbamidsäure **63** wurde ein Reagenz *in situ* geschaffen, das sofort umgesetzt werden muss. Eine Lagerung oder Isolierung wurde aufgrund von zu geringer Stabilität und beobachtbaren Zersetzungsprozessen (Abscheidung von schwarzen, organisch nicht mehr löslichen Tellurverbindungen) nicht vorgenommen. Zudem musste immer auch in Betracht gezogen werden, dass die leichteren Analoga des Tellurs durchaus flüchtig sein können und als organische sowie anorganische Tellurverbindungen durch inhalative Exposition eine bekannte Toxizität<sup>[31]</sup> besitzen können oder wie in den neu hergestellten Verbindungen noch nicht beschrieben wurden. Des Weiteren muss von einem hohen Geruchsbelästigungspotential ausgegangen werden.<sup>[32]</sup>

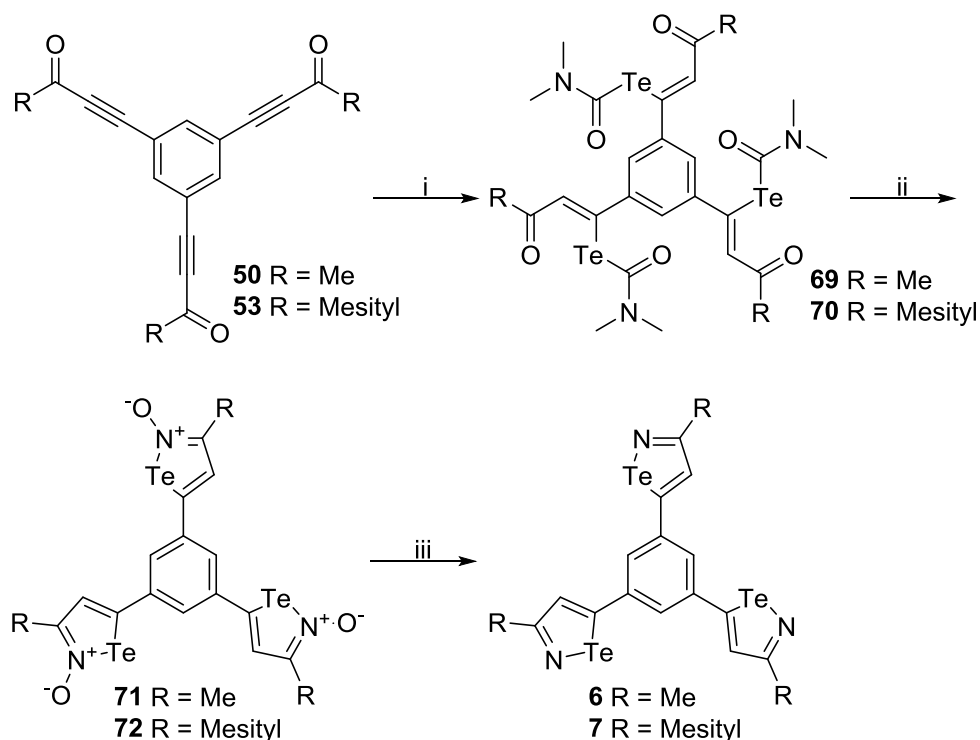
Mechanistisch kann die Tellurocarbamidsäure **63** am zum zentralen Phenylring benachbarten Alkylkohlenstoffatom angreifen und über einen fünfgliedrigen Übergangszustand durch intramolekulare Stabilisierung die beobachtete (*Z*)-Konfiguration **67** nach Protonierung ergeben (Schema 3.10).<sup>[33]</sup> Grund hierfür ist, dass die nukleophile konjugierte Addition an den  $\alpha,\beta$ -Inonsystemen regioselektiv und zusätzlich mit hoher Stereoselektivität verläuft. Ein weiterer Grund für die bevorzugte (*Z*)-Konfiguration ist die weitaus geringere sterische

Hinderung, die insbesondere bei anspruchsvolleren Substituenten, wie in diesem Fall einem Phenylrest, mit dem Rest des Ketons auftreten kann.



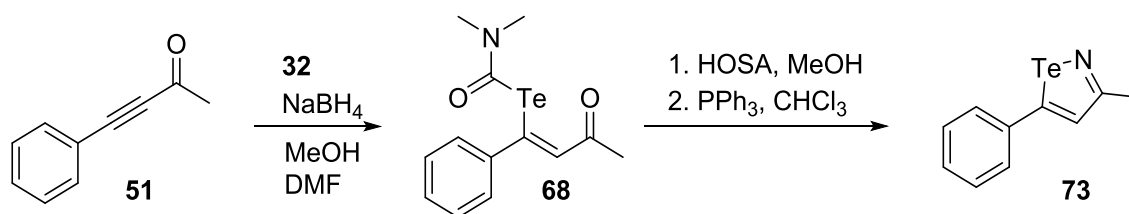
**Schema 3.10:** Vorgeschlagener Mechanismus zum Vinyltellurocarbamat **68** am Beispiel des Methyl- $\alpha,\beta$ -iodoacetats **51**.

Die Synthesen zu den jeweiligen Vinyltellurocarbamaten (siehe Schema 3.10) wurden entsprechend der genannten Syntheseroute nach Shimada *et al.* durchgeführt.<sup>[2]</sup> Alle Cyclisierungen zu den Isotellurazolen werden beispielhaft an den 1,3,5-Triisotellurazolen **6** und **7** in Schema 3.11 gezeigt.

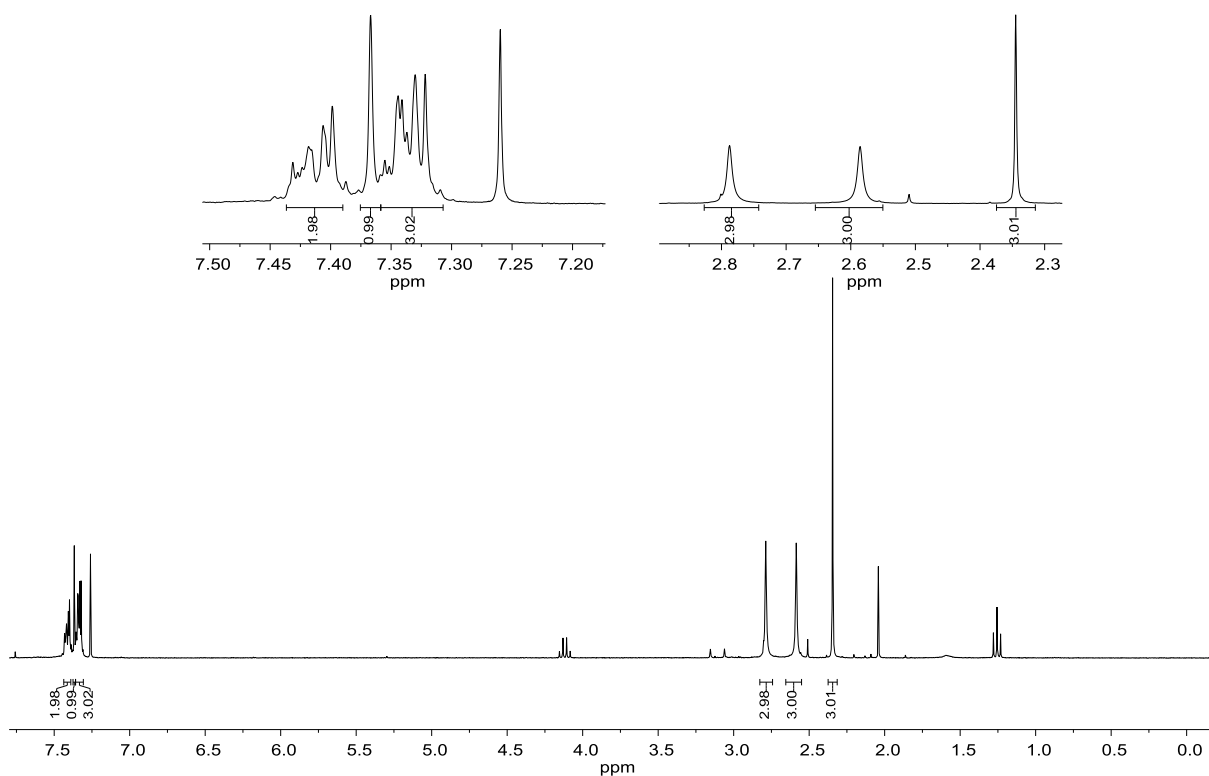


**Schema 3.11:** Synthese der Isotellurazole am Beispiel der 1,3,5-Triisotellurazole **6** und **7**.  
Reaktionsbedingungen: i) **32**, NaBH<sub>4</sub>, DMF, -50 °C, 10 Minuten, Iono, 0 °C, sieben Stunden; ii) Hydroxylamin-O-sulfonsäure, Methanol, 70 °C, eine Stunde; iii) PPh<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, 100 °C, zwölf Stunden.

Um die Reaktionsbedingungen, die in der Literatur durch Shimada *et al.* und auch Vargas-Baca *et al.* beschrieben wurden, nachvollziehen zu können, wurde zunächst das Methylisotellurazol **73** hergestellt (siehe Schema 3.12).<sup>[2,22]</sup> Die Synthese des Vinyltellurocarbamates **68** konnte erfolgreich mit einer Ausbeute von 48% durchgeführt werden. Dabei konnte aber in keinem Versuch vollständig sauberes Carbamat erhalten werden, da sich trotz mehrfacher säulenchromatographischer Aufreinigung, kühler Lagerung unter Lichtausschluss und Argonatmosphäre immer wieder auf der Oberfläche schwarze, organisch nicht lösliche Tellur enthaltende Abscheidungen auffinden ließen. Auch nach sofortiger Aufnahme der Substanz in NMR-gängige Lösungsmittel wurden diese schwarzen Abscheidungen als Aggregate im Solvens wahrgenommen. Aufgrund dieser Instabilität wurde die Substanz nach kurzer Kontrolle der Aufreinigung weiter umgesetzt. Einige Verunreinigungen konnten daher nicht für eine Charakterisierung vollständig entfernt werden, da sie durch mögliche Zersetzungsprozesse sofort wieder auftraten.



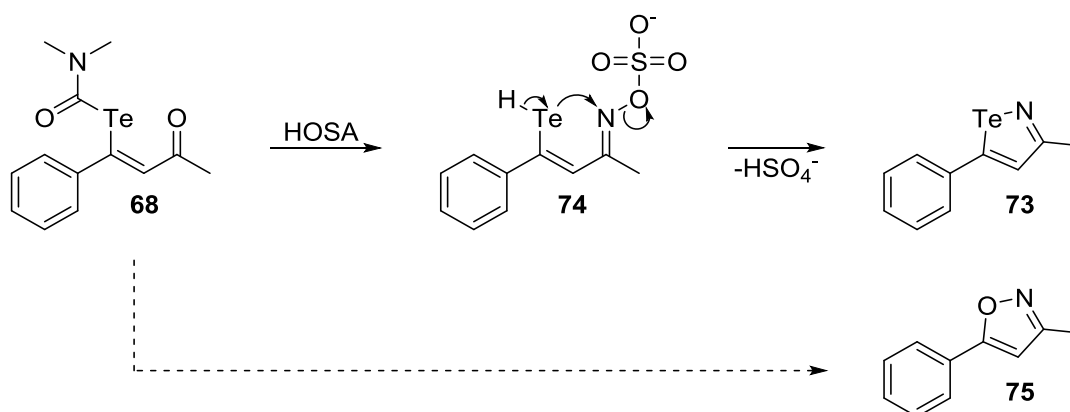
**Schema 3.12:** Synthese des literaturbekannten Methylisotellurazols **73** nach Shimada *et al.*<sup>[2]</sup>



**Abbildung 3.6:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums und relevante Ausschnitte des Methylvinyltellurocarbamats **68** aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 300 MHz.

In Abbildung 3.6 sind die relevanten Teile des NMR-Spektrums der Verbindung **68** zu sehen. Hierbei stimmen alle gemessenen Integrale mit denen der vorausgesagten überein. So sind bei 2.34 ppm die Methylgruppe, bei 2.59 und 2.79 ppm die Carbamatmethylgruppen und bei 7.37 ppm das aromatische Isotellurazolproton neben den aromatischen Multipletts zu sehen. Aufgrund der Instabilität der Verbindung und der nicht vollständig möglichen Aufreinigung konnten keine weiteren Analytikdaten erfasst werden und die Verbindung wurde schnellstmöglich weiter umgesetzt. Die im NMR-Spektrum weiteren erkennbaren, nicht zugeordneten Signale wuchsen im Laufe des beobachteten Zersetzungsprozesses im Verhältnis zu den Signalen des Vinyltellurocarbamatates stetig an.

Die anschließende Cyclisierung wurde zunächst durch eine Iminulfonatbildung am Carbonyl der Tellurverbindung **74** und eine parallel durch Hydroxylamin-O-sulfonsäure herbeigeführte Vinyltellurenolbildung initiiert.<sup>[2]</sup> Bei der Substitution des Sulfonats durch den Tellurenolrest folgte zugleich eine Deprotonierung des Tellurs (Schema 3.13), wobei die Literaturverbindung **73** mit einer Ausbeute von 75% erhalten wird.

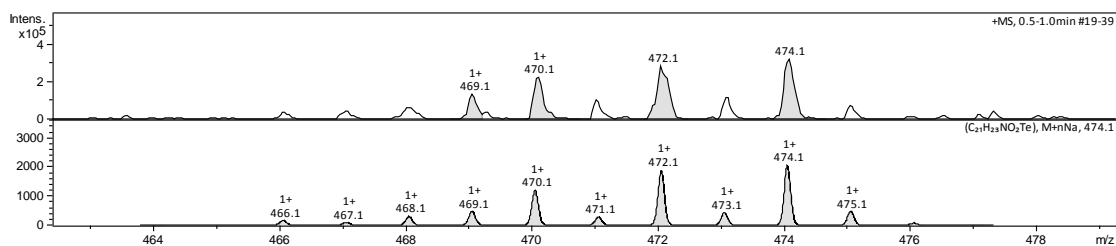


**Schema 3.13:** Mechanismus der Cyclisierung zum Isotellurazol.

Ebenso konnten auch bei der Synthese des in der Literatur bekannten Isotellurazols **73** Spuren vom entsprechenden Isoxazol **75** identifiziert werden. Die Unterscheidung dieser Verbindung war lediglich im NMR-Spektrum über die bekannten Verschiebungen, das entsprechende Tellursignal und über massenspektrometrische Messungen möglich. Dass das Isoxazol bei der Synthese erhalten wird, spricht wiederum für einen Sauerstoff-empfindlichen Mechanismus. Doch trotz technisch aufwändigen Anstrengungen und mehrmaligen Entgasungsvorgängen, um die Reaktion (Luft-)sauerstofffrei durchzuführen, konnten weitere Isoxazole isoliert werden. Ein Tellur-Sauerstoff-Austausch muss also zwangsläufig entweder nach der Cyclisierung und somit in der Aufarbeitung oder während der Cyclisierung mit den verwendeten sauerstoffhaltenden Reagenzien (Hydroxylamin-O-sulfonsäure, Methanol, *N,N*-Dimethylformamid) stattfinden.

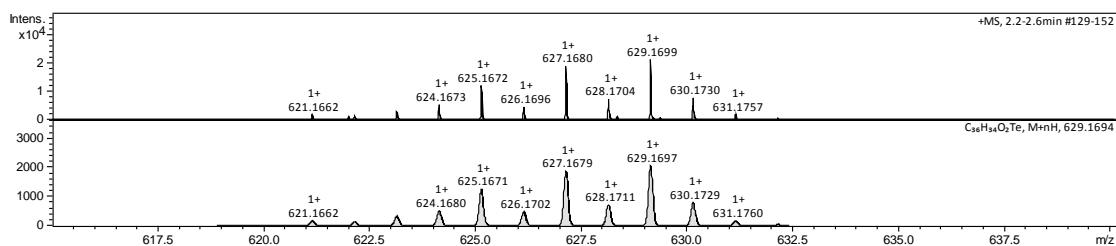


### 3. Isotellurazole



**Abbildung 3.9:** Massenspektrum der Reaktionslösung des einfach mesitylierten Inons **48** in Reaktion mit dem Ditellurid **32** zum Mesitylvinyltellurocarbamat **76**. Im oberen Spektrum ist das gemessene, im unteren das simulierte Spektrum zu sehen.

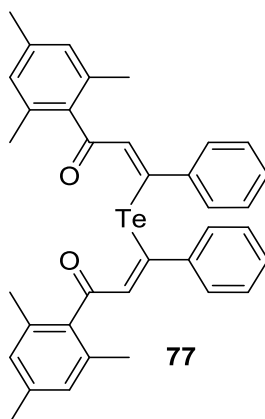
Da es sich hierbei nur um ein niedrig aufgelöstes Massenspektrum handelt, wurde von der aufgereinigten Substanz noch eine hochaufgelöste Masse vermessen. Bei dieser konnten aber in dem gewünschten Bereich, analog zu Abbildung 3.9, keine Signale für das Vinyltellurocarbamat mehr aufgefunden werden. Stattdessen verschob sich der Signalsatz um ein  $m/z$ -Verhältnis von 155 (Abbildung 3.10).



**Abbildung 3.10:** Massenspektrum des aufgearbeiteten Mesitylvinyltellurocarbamats **76**. Im oberen Spektrum ist das gemessene, im unteren das simulierte Spektrum zu sehen.

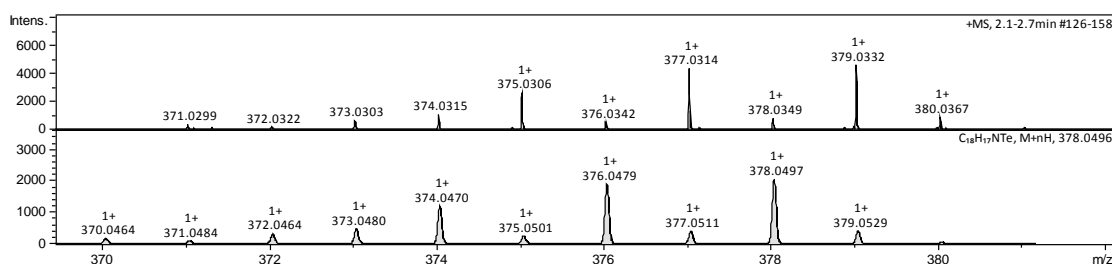
Die Massendifferenz von 155 kann keinem Massenaddukt, jedoch einer potenziell denkbaren Umlagerung bzw. weiteren Reaktion zugeordnet werden. Aufgrund der Aufspaltung des Massenspektrums in Abbildung 3.10 kann davon ausgegangen werden, dass lediglich ein Telluratom enthalten ist. Eine Substitution des Carbamats mithilfe eines weiteren Inons **48** könnte zu der Struktur **77**, gezeigt in Abbildung 3.11, geführt haben. Diese Struktur würde ebenso erklären, warum auch weitere Signalsätze in den NMR-spektrometrischen Untersuchungen gefunden werden können, die den eigentlich gewünschten Signalsätzen ähneln. Weitere Aufklärung hätten  $^{125}\text{Te}$ -NMR-Untersuchungen zur Verschiebung des Tellur-Signales ergeben können, die aber aufgrund der Instabilität und dem bereits beobachteten Zersetzungsprozess nicht weiter durchgeführt werden konnten. Ob diese hypothetische Struktur existiert oder ob es lediglich ein massenspektrometrisch detektierbares Produkt der ESI-Ionisierung ist, konnte nicht abschließend geklärt werden.





**Abbildung 3.11:** Struktur des hypothetisch möglichen Vinyltellurethers **77**.

Nach direkter Umsetzung des aufgereinigten Produktes gemäß der bereits genannten Prozedur konnte kein Produkt wie vorausgesagt erhalten werden. Es wurde erneut ein gelbes Öl erhalten, das sich bereits nach Aufreinigung optisch zersetzte. Die hiervon aufgenommenen NMR-Spektren konnten keiner Produktverbindung zugeordnet werden.



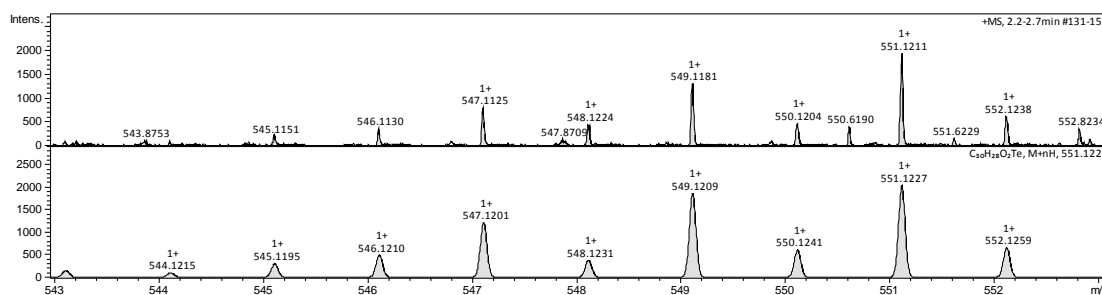
**Abbildung 3.12:** Massenspektrum des aufgearbeiteten Mesitylvinyltellurocarbamats **76**. Im oberen Spektrum ist das gemessene, im unteren das simulierte Spektrum zu sehen.

Die aus der Reaktionslösung direkt erstellten, massenspektrometrischen Messungen zeigen zwar in dem Bereich des Produktes einen Signalsatz, jedoch ist dieser mit einem  $m/z$ -Verhältnis von 2 verschoben. Nach den durchgeführten Aufreinigungsschritten konnte dieses Isotopenmuster zudem in weiteren Messungen nicht mehr aufgefunden werden. Des Weiteren ist dem in Abbildung 3.12 gezeigten  $m/z$ -Verhältnis der Reaktionsmischung keinerlei sinnvolles Addukt der Ionisierung zuzuordnen. Es würde aber eine, auch hier hypothetisch, *in situ* Generierung eines Tellurirens **78** den massenspektrometrischen Daten zuzuordnen sein. Diese Struktureinheit scheint zunächst aufgrund der Ringspannung nicht realistisch, wurde aber bereits 2003 von Gleiter *et al.* berechnet und 2008 von Seppelt *et al.* nachgewiesen.<sup>[34]</sup> Gleiter *et al.* konnten in ihren Berechnungen zeigen, dass die Ringspannung mit steigender Ordnungszahl sinkt, was sich somit positiv auf die postulierte Tellurirenspezies **78** auswirken und hierfür eine potentielle Existenzgrundlage schaffen würde. Bei den bisher in der Literatur gezeigten experimentellen Strukturen handelt es sich jedoch ausnahmslos um Tellurionen, die einen zusätzlichen Substituenten am Tellur tragen. Dies scheint, insofern die

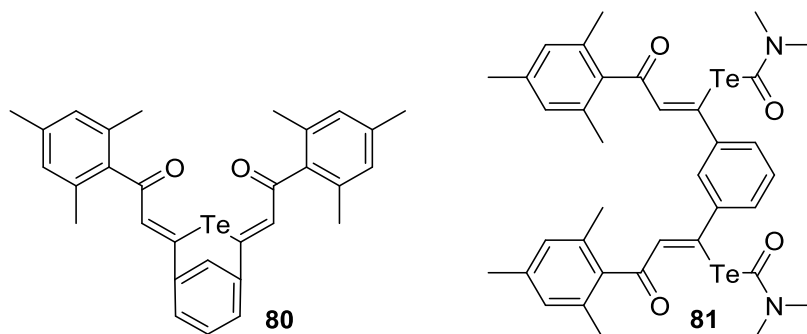


Gleichzeitig zum einfachen, literaturanalogen System wurde versucht, sowohl die zweifachen als auch dreifachen Mesitylinone **49** und **50** umzusetzen. Auch bei diesen Verbindungen konnten bei den jeweiligen Vinyltellurocarbamaten **81** und **70** zwar Aufreinigungsschritte unternommen, aber auch hier nicht die gewünschten sauberen Strukturen erhalten werden. Zudem konnte nach massenspektrometrischer Untersuchung (Abbildung 3.15) erneut nur auf einen hypothetischen intramolekular cyclisierten Vinyltellurether **80** geschlossen werden. Dem widersprechend konnten in den NMR-Untersuchungen auch trotz weiterer Nebenprodukte alle Signale für die Carbamatspezies gefunden werden, was für einen massenspektrometrischen Ionisationseffekt durch das ESI spricht. Da weitere Aufreinigungsschritte und eine Identifizierung aufgrund der Instabilität der Verbindung jedoch nicht möglich waren, wurde die Substanz schnellstmöglich in den nächsten Reaktionsschritten umgesetzt.

Dass eine Verbindung wie der in Abbildung 3.16 gezeigte hypothetische Vinyltellurether **80** entstehen kann, ist lediglich für wenige Sauerstoffether bekannt. Aus der Reihe der Chalkogene sind weder Schwefel- noch Selenverbindungen bekannt, die am Aromaten eine solche überspannende Verbindung zulassen, noch dass diese einen Vinylrest enthalten.<sup>[35]</sup> Dass eine solche Verbindung hingegen möglich sein könnte, wird an der Vielzahl an literaturbekannten 1,3-substituierten bicyclischen Benzoesäureanhydriden deutlich. Mit Tellur als relativ großem Brückenkopfatom, das im Verhältnis zu C-C-Bindungen wesentlich höhere Bindungslängen erreichen kann, scheint diese Verbindung realistischer und weniger gespannt als sie auf den ersten Blick aussieht.<sup>[1]</sup> Dennoch muss Verbindung **80** weiterhin nur als eine Möglichkeit betrachtet werden, die aus der Elektrosprayionisation resultieren könnte. Die Strukturannahme, lediglich aus der massenspektrometrischen Analyse resultierend, muss jedoch durch die extreme Ringspannung als im höchsten Maße hypothetisch bezeichnet werden.



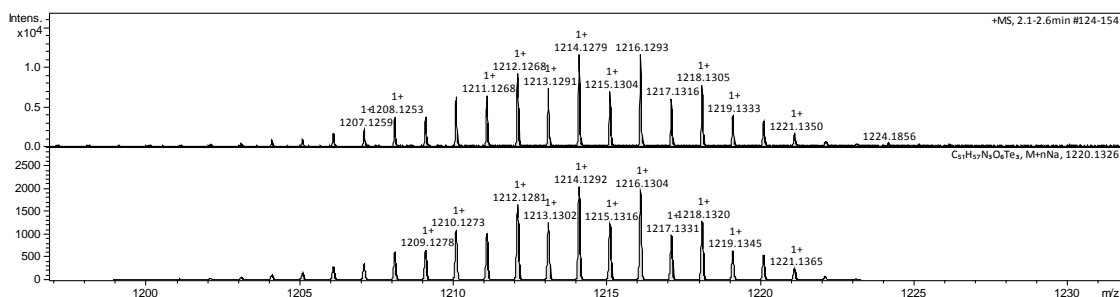
**Abbildung 3.15:** Massenspektrum des aufgearbeiteten Dimesitylvinylltellurocarbamats **81**. Im oberen Spektrum ist das gemessene, im unteren das simulierte Spektrum zu sehen.



**Abbildung 3.16:** Struktur des möglichen Vinyltellurethers **80** und des Dimesitylvinyltellurocarbamats **81**.

Auch bei dem zweifachen Vinyltellurether **80** wurde nun der Versuch unternommen, diesen in einer Cyclisierung weiter umzusetzen. Jedoch konnten hier neben den entsprechend erneut entstandenen Isoxazolen keine weiteren Verbindungen identifiziert werden, obgleich weitere Tellur-enhaltende Signalsätze erkennbar waren.

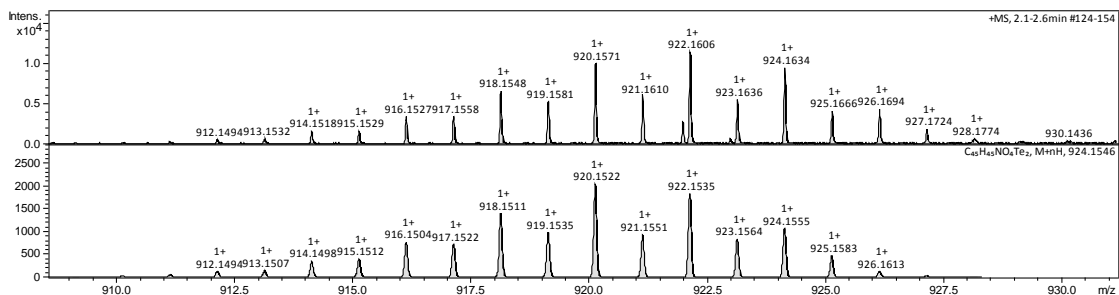
Bei der Synthese der dreifach substituierten Inone hingegen konnte das gewünschte Vinyltellurocarbamat **70** massenspektrometrisch nachgewiesen werden (Abbildung 3.17). Dieses konnte nach säulenchromatographischer Isolierung jedoch ebenfalls nicht ohne Zersetzungsprodukte vollständig analytisch charakterisiert werden.



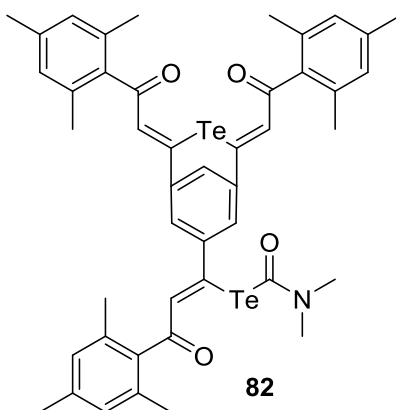
**Abbildung 3.17:** Massenspektrum des aufgearbeiteten Trimesitylvinyltellurocarbamats **70**. Im oberen Spektrum ist das gemessene, im unteren das simulierte Spektrum zu sehen.

Gleichzeitig konnte aber auch wie bei den entsprechenden einfachen und zweifachen Vinyltellurethern **77** und **80** in dieser Analyse zusätzlich noch eine hypothetische Zwitterform **82** massenspektrometrisch (Abbildung 3.18) beobachtet werden. Dabei bildet sich an einem Substitutionsarm ein Vinyltellurocarbamat, zwei weitere hingegen formieren sich erneut zu einem verbrückten Vinyltellurether (Abbildung 3.19). Auch die Struktur **82** ist von rein hypothetischer Natur (nicht zuletzt aufgrund der bereits für Verbindung **80** diskutierten Ringspannung), würde aber den gefundenen Massenspektren entsprechen und aufgrund der Wahrscheinlichkeit, dass es auch bei dem verwendeten dreifachen Inon **50** auftritt, die bisherigen Annahmen untermauern.

### 3. Isotellurazole

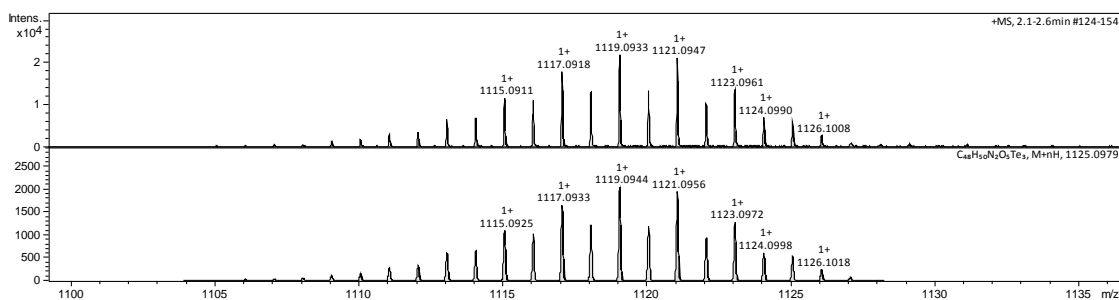


**Abbildung 3.18:** Massenspektrum des aufgearbeiteten Trimesitylvinyllurocarbamats **70** im Hinblick auf den hypothetisch gebildeten Vinyllurether **82**. Im oberen Spektrum ist das gemessene, im unteren das simulierte Spektrum zu sehen.

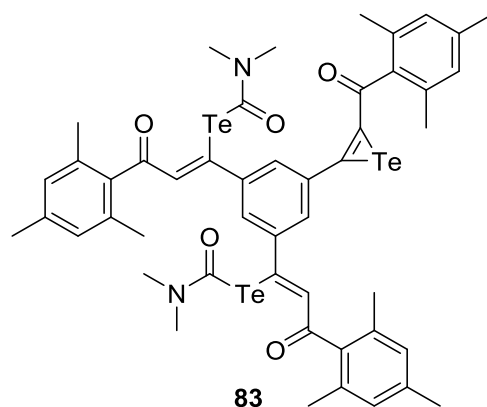


**Abbildung 3.19:** Struktur des hypothetischen Vinyllurocarbamats **82**.

Doch auch eine weitere hypothetische Zwitterspezies, die bereits in ihren einzelnen Einheiten postuliert wurde, kann massenspektrometrisch gezeigt werden (Abbildung 3.20). Dabei wird die in Abbildung 3.21 gezeigte Struktur des Tellurirens **83** dahingehend weiter unterstrichen, als dass diese Masse mit zwei Vinyllurocarbamatsfunktionen und einer Tellurirenfunktion ebenfalls auftritt.



**Abbildung 3.20:** Massenspektrum des aufgearbeiteten Trimesitylvinyllurocarbamats **70** in Hinblick auf das hypothetisch gebildete Telluriren **83**. Im oberen Spektrum ist das gemessene, im unteren das simulierte Spektrum zu sehen.



**Abbildung 3.21:** Struktur des hypothetischen Tellurirens **83**.

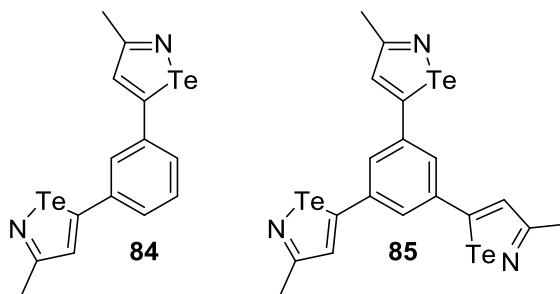
Da es sich bei all den genannten Substanzen jedoch um ein nicht voneinander trennbares Produktgemisch handelt, bei dem Zersetzungen, insbesondere unter dem Einfluss von Licht, Sauerstoff und Temperatur bereits innerhalb der Zeit der Aufarbeitung voranschreiten, wurde das vorgereinigte Produkt schnellstmöglich in der Cyclisierung zum Triisotellurazol umgesetzt. Auch hierbei wurde die Prozedur, wie sie für die Literaturverbindung **73** bekannt ist, unter Anpassung der Äquivalente für die Reagenzien für drei Vinyltellurocarbamate durchgeführt. Es konnte trotz enormer Anstrengungen in Aufreinigungs- und Analyseverfahren und vielzähliger Versuche, in denen die Reaktionsbedingungen variiert wurden, die gewünschte Struktur weder hergestellt noch nachgewiesen werden.

Bei dem Versuch, die erhaltene Substanz NMR-spektroskopisch zu untersuchen, konnten die erhaltenen Produktgemische zunächst in deuterierten Lösungsmitteln aufgenommen werden. Es war jedoch, wie auch bei allen anderen Cyclisierungsversuchen, im Laufe der Zeit eine Substanzfällung zu beobachten. Die Fällung trat unabhängig von verschiedenen verwendeten Lösungsmitteln auf. Diese schwarze Substanz ließ sich nicht mehr in organischen Lösungsmitteln lösen, sodass nur noch eine Elementaranalyse (gemessen über Atomabsorptionsspektroskopie), aufgeschlossen in Königswasser, in Bezug auf Tellur vorgenommen werden konnte. Dabei konnte festgestellt werden, dass in der ausgefallenen Substanz 56.1% ( $\pm 2.8\%$ ) Tellur enthalten sind. Hochgerechnet auf die daraus resultierende errechnete Masse der unbekanntenen Substanz von etwa 650 - 718 g/mol lässt sich auch unter Berücksichtigung der postulierten Verbindungen keine Struktur logisch erklären. Die Berechnung wurde anhand der geschätzten Zusammensetzung des Produktverhältnisses von Kohlenstoff, Stickstoff und Wasserstoff vorgenommen.

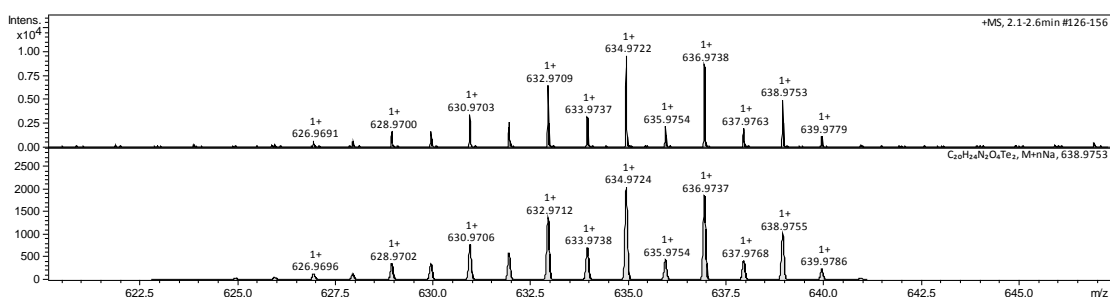
Aufgrund der nicht erfolgreichen Synthese der Mesitylisotellurazole wurde versucht, die entsprechenden zweifachen und dreifachen Methyl-Analoga **84** und **85** (Abbildung 3.22) der literaturbekannten Verbindung **73** herzustellen. Hierzu wurde die Literatursynthese unter Anpassung der Äquivalente eingehalten. So konnte zunächst das

### 3. Isotellurazole

Dimethylvinyltellurocarbamat **86** (Abbildung 3.23) hergestellt und massenspektrometrisch nachgewiesen werden.

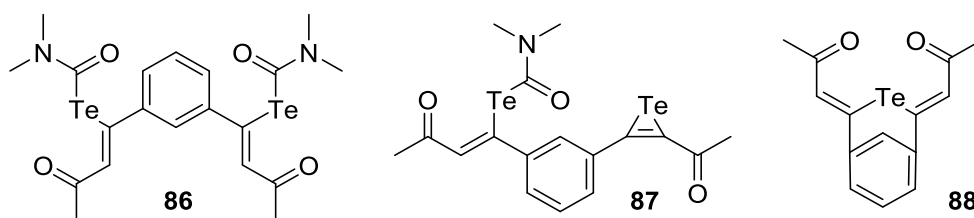


**Abbildung 3.22:** Zielverbindungen der Methyl-substituierten Isotellurazole **84** und **85**.



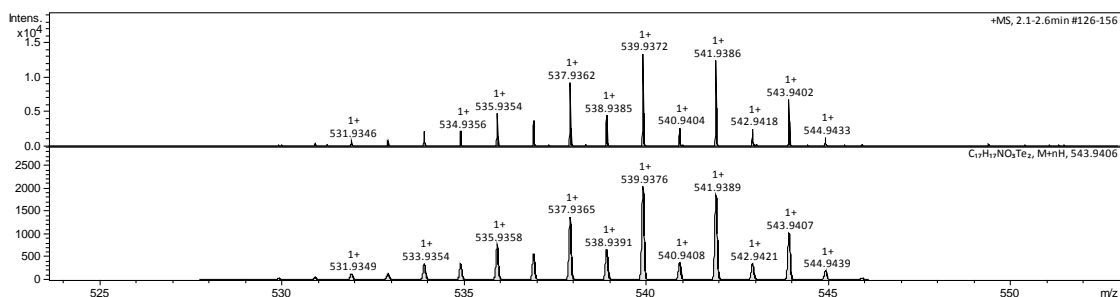
**Abbildung 3.23:** Massenspektrum des aufgearbeiteten Dimethylvinyltellurocarbamats **86**. Im oberen Spektrum ist das gemessene, im unteren das simulierte Spektrum zu sehen.

Gleichzeitig konnten aber auch die Beobachtungen der rein hypothetisch weiter entstandenen Spezies **87** und **88**, die bereits analog bei den Mesitylverbindungen gemacht wurden, massenspektrometrisch bestätigt werden (Abbildung 3.25 und 3.26). Auch bei der Dimethylverbindung konnte sowohl die hypothetische Tellurirenspezies **87** als auch die hypothetische bicyclische Vinyltelluretherspezies **88** (Abbildung 3.24) lediglich massenspektrometrisch nachgewiesen und zu keinem Zeitpunkt isoliert oder in anderen Analyseverfahren bestätigt werden.

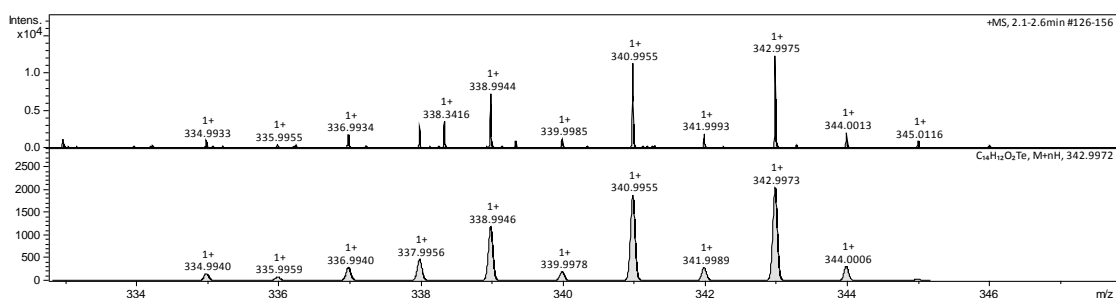


**Abbildung 3.24:** Strukturen Dimethylvinyltellurocarbamats **86**, des hypothetischen Tellurirens **87** und des Vinyltellurethers **88**.

### 3. Isotellurazole



**Abbildung 3.25:** Massenspektrum des aufgearbeiteten Dimethylvinyltellurocarbamats **86** mit anteilig vorhandenem hypothetischen Tellurinen **87**. Im oberen Spektrum ist das gemessene, im unteren das simulierte Spektrum zu sehen.



**Abbildung 3.26:** Massenspektrum des aufgearbeiteten hypothetischen Vinyltellurethers **88**. Im oberen Spektrum ist das gemessene, im unteren das simulierte Spektrum zu sehen.

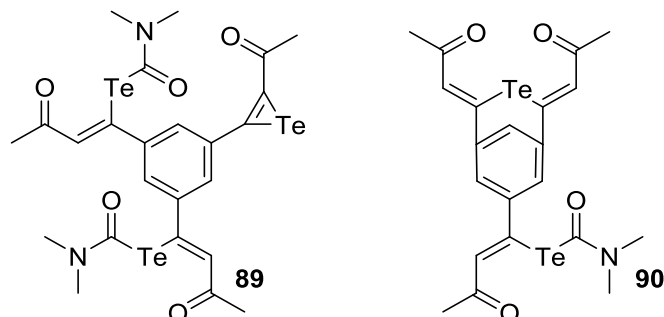
Bei der Synthese des dreifachen Vinyltellurocarbamats **69** konnten ähnliche Beobachtungen gemacht werden. Zunächst konnte das Trimethylvinyltellurocarbamat **69** in der bekannten Prozedur hergestellt und aufgereinigt werden. Bei der aufwändigen Aufreinigung konnte wiederum ein gelbes Öl erhalten werden, welches sich sichtbar schnell zersetzte und dabei schwarze, Tellur enthaltende Abscheidungen bildete. Es konnte jedoch, entgegen vorheriger Erfahrungen, eine kurze NMR-spektroskopische Untersuchung und Strukturaufklärung stattfinden. Bei dieser konnte neben verschiedenen nicht zuordenbaren Signalen das Trimethylvinyltellurocarbamat **69** als Hauptprodukt bestätigt werden. Ebenfalls konnten Lösungsmittelsignale zugeordnet werden, die von DMF stammen. Ob diese aus der Reaktionsmischung stammen oder möglicherweise aus dem Zerfallsprodukt zum Vinyltellurether **90**, konnte nicht geklärt werden. Eine Entfernung dieser Lösungsmittelsignale war trotz sowohl extraktiver als auch destillativer Aufreinigungsmethoden nicht möglich. Eine weitere säulenchromatographische Aufreinigung brachte ebenfalls nicht die gewünschte Verbesserung in der Lösungsmittelfreiheit der Verbindung.

Bei der massenspektrometrischen Untersuchung des Produktgemisches konnten die bisher postulierten hypothetischen Verbindungen erneut bestätigt werden. So konnte zwar in diesem Fall das Trimethylvinyltellurocarbamat **69** (Abbildung 3.28) als stärkeres Signal im Verhältnis zu den Nebenprodukten wahrgenommen werden, jedoch auch weitere Annahmen in der

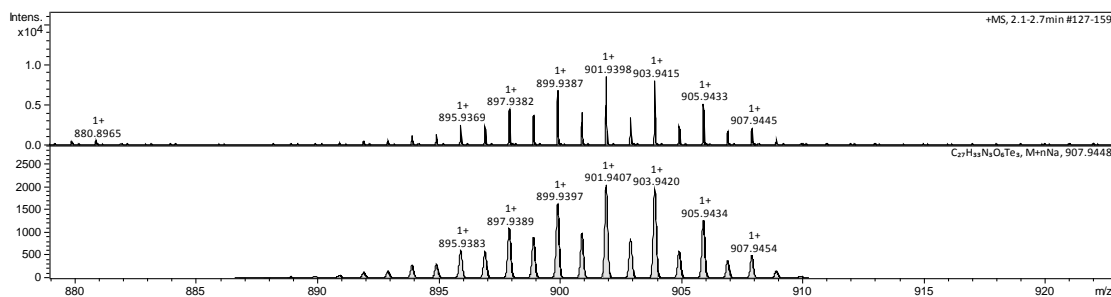


### 3. Isotellurazole

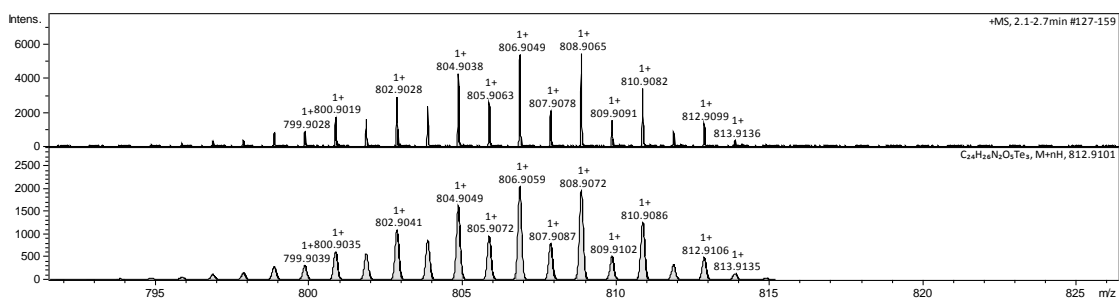
Struktur-Masse-Beziehungen auf diese Weise gestützt werden. Es konnte erneut sowohl die Masse (Abbildung 3.29) für die hypothetische Zwitterstruktur zwischen Vinyltellurocarbammat und Telluriren **89** (Abbildung 3.27) als auch die Masse (Abbildung 3.30) des hypothetischen Vinyltellurethers **90** (Abbildung 3.27) gefunden werden.



**Abbildung 3.27:** Strukturen des hypothetischen Tellurirens **89** und des Vinyltellurethers **90**.

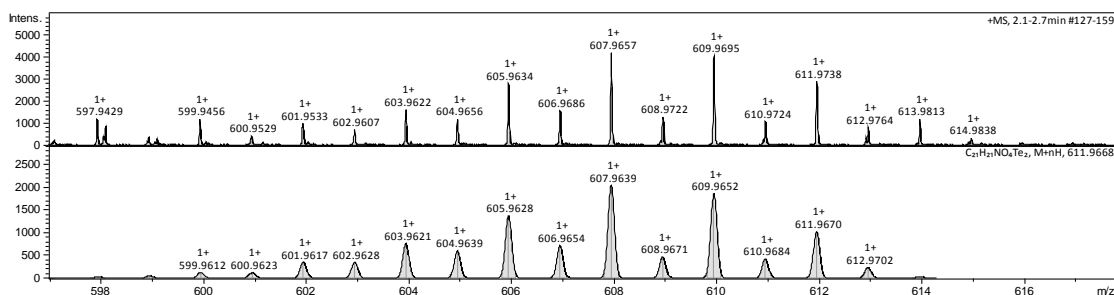


**Abbildung 3.28:** Massenspektrum des aufgearbeiteten Trimethylvinyltellurocarbamats **69** als Natriumaddukt. Im oberen Spektrum ist das gemessene, im unteren das simulierte Spektrum zu sehen.



**Abbildung 3.29:** Massenspektrum des aufgearbeiteten Trimethylvinyltellurocarbamats **69** in Hinsicht auf das entstandene hypothetische Telluriren **89**. Im oberen Spektrum ist das gemessene, im unteren das simulierte Spektrum zu sehen.

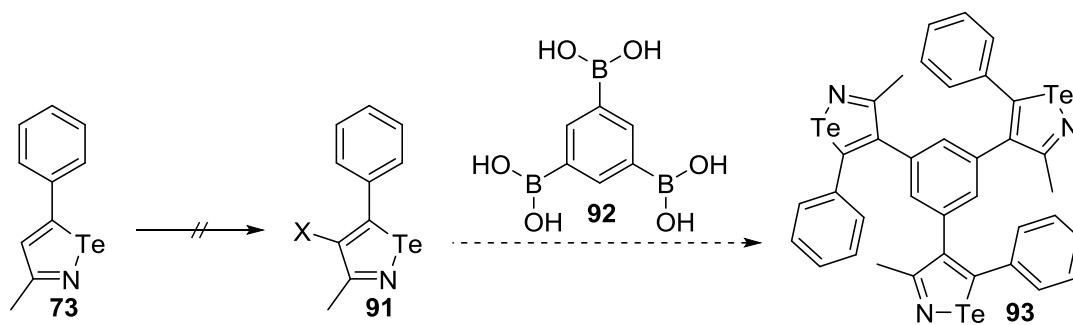
### 3. Isotellurazole



**Abbildung 3.30:** Massenspektrum des aufgearbeiteten Trimethylvinyltellurocarbamats **69** in Hinsicht auf den entstandenen hypothetischen Vinyltellurether **90**. Im oberen Spektrum ist das gemessene, im unteren das simulierte Spektrum zu sehen.

Aufgrund der sicht- und messbaren Zersetzung des Vinyltellurocarbamats **69** wurde dieses schnellstmöglich den Reaktionsbedingungen der Cyclisierung unterworfen. Dabei konnte auch hier bei einer Vielzahl von Versuchen kein Produkt erhalten werden. Sowohl durch massenspektrometrische als auch durch Tellur-NMR-Untersuchungen konnten keine Tellur-enhaltende Spezies in ihren charakteristischen Mustern oder Verschiebungsbereichen festgestellt werden.

So konnte abschließend keine der gewünschten Verbindungen, die mehr als eine Isotellurazoleinheit enthält, synthetisiert werden, da die Vorstufen bereits Zersetzungs- oder Nebenreaktionen eingingen. Ebenfalls schlugen Synthesen fehl, die zunächst davon ausgingen, das literaturbekannte Isotellurazolsystem **73** durch Halogenierung in Substrate wie Verbindung **91** für Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen umzusetzen (Schema 3.14). Hierbei konnten selbst unter milden Bedingungen ebenfalls keine Erfolge erzielt werden und bestenfalls nur Substrat oder Zersetzungsprodukte erhalten werden. Auch sind für halogenierte Isotellurazole **91** noch keine Literaturbeispiele bekannt. Es ist somit davon auszugehen, dass Isotellurazole unter den gängigen Halogenierungsmethoden wie mit zum Beispiel den entsprechenden Succinimiden als auch den elementaren Verbindungen nicht stabil sind. Eine Syntheseroute als postcyclische Modifikation zu den Triisotellurazolen **93** mit beispielsweise der Triboronsäure **92** ist somit über diesen Weg nicht möglich. Zudem ist es fraglich, ob die gewünschten Interaktions-Eigenschaften aufgrund der gewechselten Position des Tellurs weiter zu beobachten gewesen wären. Eine Modifikation über eine Methylenbrücke, die bereits in der Synthese zum Isotellurazol durch z.B. ein Bromid als Linker existiert, ist denkbar, wurde aber in dieser Arbeit nicht behandelt. Fraglich ist, ob dieser Linker den Reaktionsbedingungen sowohl der Cyclisierung als auch den Präcyclisierungsreaktionen standhalten würde.



**Schema 3.14:** Weitere Synthesemöglichkeit von Multi-Isotellurazol-enthaltenden Systemen mit  $X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ .

Es konnte somit gezeigt werden, dass die Vinyltellurocarbamate in Abhängigkeit von der Anzahl der vorhandenen funktionellen Gruppen als auch der vorhandenen Inon-Substitutionen hergestellt werden können. So konnten mit Methylgruppen wesentlich bessere Ergebnisse in Aufreinigung und Ausbeuten als mit den sterisch anspruchsvollen Mesitylgruppen erreicht werden. Um eine Abschätzung zu treffen, ob es sich hierbei um einen sterischen Faktor oder um einen elektronischen Faktor des Substituenten handelt, müssten weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Ebenfalls von Interesse wäre es, eine schematische Untersuchung des Einflusses der Substituenten auf die Bildung der hypothetischen Vinyltellurether, Telluriren oder Vinyltellurocarbamatspezies durchzuführen.

### 3.4. Untersuchung der Isotellurazol-Verbindungen und Bewertung der Syntheseveruche

Aufgrund der zunächst angenommenen Stabilität von Isotellurazol-Verbindungen und deren Herstellbarkeit war angedacht, mit diesen Röntgenstrukturuntersuchungen durchzuführen. Auch alle weiteren analytischen Experimente hätten zum tieferen Verständnis der Chalkogen-Chalkogen-Interaktionen, insbesondere der Tellur-Tellur-Interaktionen beitragen sollen. Dazu zählen Titrationsexperimente in der NMR- und UV/VIS-Spektroskopie sowie Aggregationsuntersuchungen.

Da experimentell unter den angegebenen Versuchsdurchführungen jedoch keine Verbindung, die mehr als ein Isotellurazol enthält, hergestellt werden konnte, konnten auch keine weiteren charakterisierenden Experimente durchgeführt werden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Empfindlichkeit für Tellur in der Cyclisierung sowohl für Austauschprozesse mit Sauerstoff zum Isoxazol als auch zu Zersetzungsreaktionen in den postulieren hypothetischen Vinyltellurether und Tellurirenspezies liegen kann.

Die Gründe für das Scheitern der durchgeführten Synthesen sind nach aktuellem Kenntnisstand bei der großen Anzahl an Nebenreaktionen, an Zersetzungsprozessen und der beobachteten Instabilität der Vinyltellurocarbamate **68**, **69**, **70**, **76**, **81** und **86** anzusiedeln. Des Weiteren ist es nicht von der Hand zu weisen, dass Aggregationsprozesse, die möglicherweise auf den hohen Chalkogen-Chalkogen-Interaktionen beruhen, ebenfalls eine Rolle spielen. Als Hinweis darauf sind die beobachteten Fällungen der Carbamatspezies, unabhängig vom verwendeten Lösungsmittel, während der durchgeführten NMR-Experimente zu deuten, welche nach elementaranalytischen Untersuchungen noch einen nahezu dem Edukt/Produktgemisch entsprechenden Telluranteil enthalten. Es ist möglich, dass die Aggregationen zu derartig unlöslichen Produkten geführt haben, dass diese keinem Produkt mehr zuzuordnen sind. Auch könnte Aggregation bereits ein Grund für die sichtbaren als Zersetzungen gedeuteten Prozesse der Roh- und aufgereinigten Produkte sein.

Eine weitere Begründung der fehlgeschlagenen Synthesen zu den Isotellurazolen kann in den postulierten hypothetischen Telluriren- und Vinyltelluretherverbindungen liegen. Im Falle der Tellurirenspezies kann mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure zwar mit der vorhandenen Carbonylgruppe noch die Iminverbindung aufgebaut werden, jedoch kann im nächsten Schritt keine Cyclisierung über eine nukleophile Substitution am Stickstoff mehr stattfinden, da das Tellur für den intramolekularen Ringschluss nicht mehr zur Verfügung steht. Ganz gegenteilig kann der Tellurirenring, analog der Oxacyclopropane durch verschiedene Reagenzien geöffnet werden und anschließend in einer Polymerisation partizipieren. Die Vinyltellurether hingegen sind aufgrund der stabileren Verbindung nicht mehr als Nukleophile brauchbar und können so die Cyclisierung ebenfalls nicht durchführen. Kritisch betrachtet müssen diese

hypothetischen Strukturen jedoch aufgrund der NMR-spektroskopischen Daten nach wie vor hinterfragt werden, da bei den Vinyltellurocarbamaten, wenn überhaupt nur Signale mit schlechtem Signal-zu-Rausch-Verhältnis erahnbar sind. So müssen ferner weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um die massenspektrometrisch aufgefundenen Daten zu erklären, final zu bestätigen oder sie den Besonderheiten der massenspektrometrischen Elektrosprayionisation zuzuschreiben.

Es konnte bei den Vinyltellurocarbamaten in den durchgeführten NMR-spektroskopischen Untersuchungen festgestellt werden, dass es eine Verschiebung des Alken-Signals, abhängig von der Anzahl der gekuppelten Vinyltellurocarbamatsysteme gibt (Tabelle 3.2). Diese Beobachtung konnte sowohl bei den Methyl- als auch bei den Mesityl-substituierten Systemen gemacht werden. Die Verschiebung kann mit dem elektronisch erweiterten Grundgerüst des Moleküls erklärt werden, welches auch insbesondere durch den herausragenden Einfluss des Donor und Akzeptors Tellur, in diesem Fall als Carbamat, resultiert.

	Mesityl-substituiert	Methyl-substituiert
Einfach substituiert	7.53	7.37
Zweifach substituiert	7.55	7.48
Dreifach substituiert	7.59	7.52

**Tabelle 3.2:** Vergleich der chemischen Verschiebungen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Alken-Singulett in ppm.

Mit ansteigender Telluranzahl innerhalb der Verbindungen konnte eine antiproportionale Entwicklung der Ausbeute beobachtet werden, die sich lediglich bei den beiden höheren Methylverbindungen abweichend verhält (Tabelle 3.3). Da die Differenz mit 7% jedoch recht gering ist, die Ausbeute von 1,3,5-Trimethylvinyltellurocarbamat **69** bei zehn durchgeführten Synthesen wesentlich besser war als die übrigen, kann daraus geschlossen werden, dass es sich hierbei um eine reaktive Reihenfolge handelt. Es ist somit davon auszugehen, dass Versuche, die weitere Isotellurazoleinheiten an einen Phenylkern zu binden, obgleich es zusätzlich zu sterischen Hinderungen kommen sollte, zu weiter erniedrigten Ausbeuten führen.

<b>Verbindung:</b>	<b>Ausbeute:</b>
Mesitylvinyltellurocarbamat <b>76</b>	43%
1,3-Dimesitylvinyltellurocarbamat <b>81</b>	32%
1,3,5-Trimesitylvinyltellurocarbamat <b>70</b>	17%
Methylvinyltellurocarbamat <b>68</b>	86%
1,3-Dimethylvinyltellurocarbamat <b>86</b>	34%
1,3,5-Trimethyltellurocarbamat <b>69</b>	41%

**Tabelle 3.3:** Ausbeuten der Tellurocarbamate im Vergleich.

Es konnte trotz nicht erhaltener Multi-Isotellurazol-Verbindungen gezeigt werden, dass die literaturbekannte Syntheseroute auch für die entsprechenden höheren Vinyltellurocarbamate erfolgreich durchgeführt werden kann. Diese Synthesen sind sowohl an Methyl- als auch Mesityl-substituierten  $\alpha,\beta$ -Inonen durchgeführt worden und konnten im Rahmen ihrer Stabilität analysiert und gehandhabt werden. Es konnten, ausgehend von den Vinyltellurocarbamat, zwei neue hypothetische Strukturmodelle postuliert werden. Diese können dabei, aufgrund der Isotopenmuster der massenspektrometrischen Aufklärung und der entsprechenden Umlagerungen erklärt, jedoch nicht abschließend bestätigt und in allen analytischen Verfahren bewiesen werden. Des Weiteren konnten die Bausteine für die Vinyltellurocarbamatsynthese, die  $\alpha,\beta$ -Inon-Systeme **48** – **53**, für alle gewünschten Verbindungen mit zwangsweise teils unterschiedlichen Syntheserouten erfolgreich hergestellt werden.

## 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

### 4.1. Einleitung und Zielsetzung

#### 4.1.1. Hintergrund und Herausforderung

Nach aktuellen Hochrechnungen wird die Zahl der Neuerkrankungen an Osteoporose in Deutschland auf etwa 885000 jährlich geschätzt.<sup>[36]</sup> Aufgrund dessen, dass etwa 52% der rund 200 Millionen von Osteoporose betroffenen Patienten unter Frakturen leiden, ist es von höchstem wissenschaftlichen als auch ökonomischen und Patienteninteresse, effektive Behandlungsmethoden zu entwickeln.<sup>[37]</sup> Hierbei ist es von Bedeutung, die Lebensqualität der Betroffenen während dieser Therapien möglichst nicht einzuschränken.

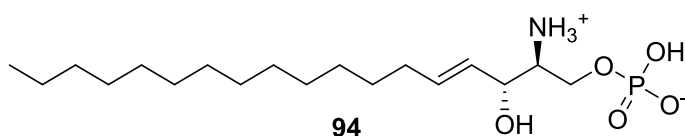
Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, bei der eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes und eine geringe Knochendichte zu einer minderen Bruchfestigkeit des Knochens führen. So können schon bei geringfügigen äußeren Einwirkungen Fragilitätsfrakturen auftreten. Typischerweise treten diese Verschlechterungen des Knochens im Bereich der Wirbelkörper, in den hüftgelenksnahen Abschnitten des Oberschenkelknochens sowie im handgelenksnahen Bereich der Speiche auf.<sup>[38]</sup>

Verschiedene Statistiken zeigen, dass Frauen mit höherer Wahrscheinlichkeit betroffen sind als Männer.<sup>[38,39]</sup> Zudem nimmt die relative Häufigkeit der Krankheit mit dem Alter der betroffenen Personen zu, was in einer immer älter werdenden Bevölkerung zu enormen gesellschaftlichen und ökonomischen Herausforderungen wird. Es besteht somit der Wunsch, neue und effizientere Wirkstoffe zu entwickeln, welche die Behandlung von Osteoporose betroffener Patienten erleichtert.

Der für die Gesellschaft sinnvollste und den Patienten am wenigsten belastende Weg ist die Erkrankung an Osteoporose nicht nur an den Symptomen zu behandeln, sondern Behandlungsmethoden für die Ursache zu schaffen. Um hierfür einen Lösungsweg zu generieren, muss der Ursprung der Erkrankung auf zellulärer Ebene betrachtet werden. Die altersbedingte Osteoporose wird in der Regel durch eine schlechte Knochenneubildung, bewirkt durch eine gesenkte Aktivität der Osteoblasten, kombiniert mit einer Verschlechterung des Knochengewebes, verursacht. Auch der durch die Osteoklasten bedingte Knochenabbau ist verstärkt. Der verringerte Knochenaufbau wird insbesondere dadurch gekennzeichnet, dass bestimmte Signalwege, welche an dem fundamentalen Prozess der Knochenneubildung beteiligt sind, nicht mehr die benötigte Aktivität besitzen. In den letzten Jahren wurden Rezeptoren für Sphingosin-1-phosphat (S1P), ein bioaktives Lysophospholipid, als wesentlich für den Knochenaufbau identifiziert.<sup>[40]</sup> Diese sind allesamt G-Protein-gekoppelt, treten in fünf

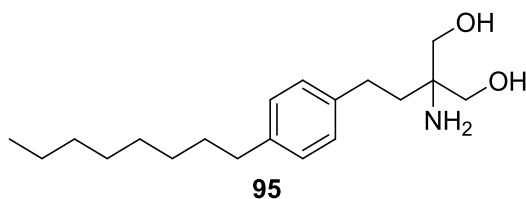
#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

verschiedenen Varianten (S1P<sub>1-5</sub>)<sup>[41]</sup> auf und befinden sich auf der Zellmembran. Dort werden sie, wie der Namensgeber bereits verrät, insbesondere von Sphingosin-1-phosphat **94** adressiert (Abbildung 4.1). Dieses Molekül besitzt eine vielfältige Schlüsselrolle in der Signaltransduktion auf zellulärer Ebene. So beeinflusst es Zellwachstum, Mitose, Migration, Proliferation sowie den Schutz vor Apoptose, ist aber auch maßgebend an Entzündungen und Krebsbildung beteiligt.<sup>[42]</sup> Diese von Anfang an vielfältige Rolle gab der Substanz, die zuerst in den 1880er Jahren vom Arzt und Biochemiker Ludwig Thudichum in Untersuchungen des Gehirns gefunden wurde, ihre Benennung.<sup>[43]</sup> Der Name, den das Sphingosin erhielt, wurde von dem in der Mythologie als Sphinx bekannten Mischwesen abgeleitet und steht dieser Bedeutung in seiner multifunktionellen chemischen Schlüsselrolle in keiner Weise nach.



**Abbildung 4.1:** Der multifunktionale intra- und interzelluläre Botenstoff Sphingosin-1-phosphat **94**.

Auf Basis dieser Erkenntnisse konnte 2018 das Fingolimod (der Handelsname war zunächst Gilenia) bzw. FTY-720 **95**, ein Sphingosin-1-phosphat-Analogon, als Wirkstoff von *Novartis* zugelassen werden (Abbildung 4.2).<sup>[44]</sup> Dieses kann als Immunsuppressivum in der Behandlung von Multipler Sklerose eingesetzt werden und bindet dabei insbesondere an die S1P<sub>1</sub>-, S1P<sub>3</sub>-, S1P<sub>4</sub>- und S1P<sub>5</sub>-Rezeptoren.<sup>[45]</sup> Der von Fingolimod nicht angesprochene S1P<sub>2</sub>-Rezeptor und damit der für diese Arbeit wichtige, ist interessanterweise jener, der für die Aktivierung des Knochenaufbaus in den Osterblasten von Nöten ist. S1P<sub>2</sub> ist für die osteoanabole Wirkung von Sphingosin-1-phosphat entscheidend und soll zukünftig bei einer Behandlung der Osteoporose mit einem bestenfalls selektiven, aber auch reversiblen Wirkstoff angesprochen werden können.



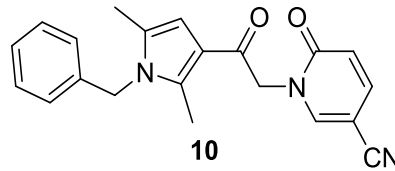
**Abbildung 4.2:** Fingolimod bzw. FTY-720 **95**.

Für die Identifizierung von Substanzen, die den S1P<sub>2</sub>-Rezeptor ansprechen können, wurden bereits im Vorfeld am Scripps Institut für Molekulares Screening in Florida 96889 Substanzen in einem High-Throughput-Screening mit einer 4.5 µM Konzentration an einer immortalisierten Zelllinie, die aus chinesischen Zwerghamstern gewonnen wurde und den S1P<sub>2</sub>-Rezeptor überexprimiert, getestet.<sup>[4-10]</sup> Von diesen Substanzen zeigten sich 447 aktiv, jedoch mit jeweils unterschiedlichen Aktivitäten. Dabei stach insbesondere die Verbindung CYM-5520 **10**



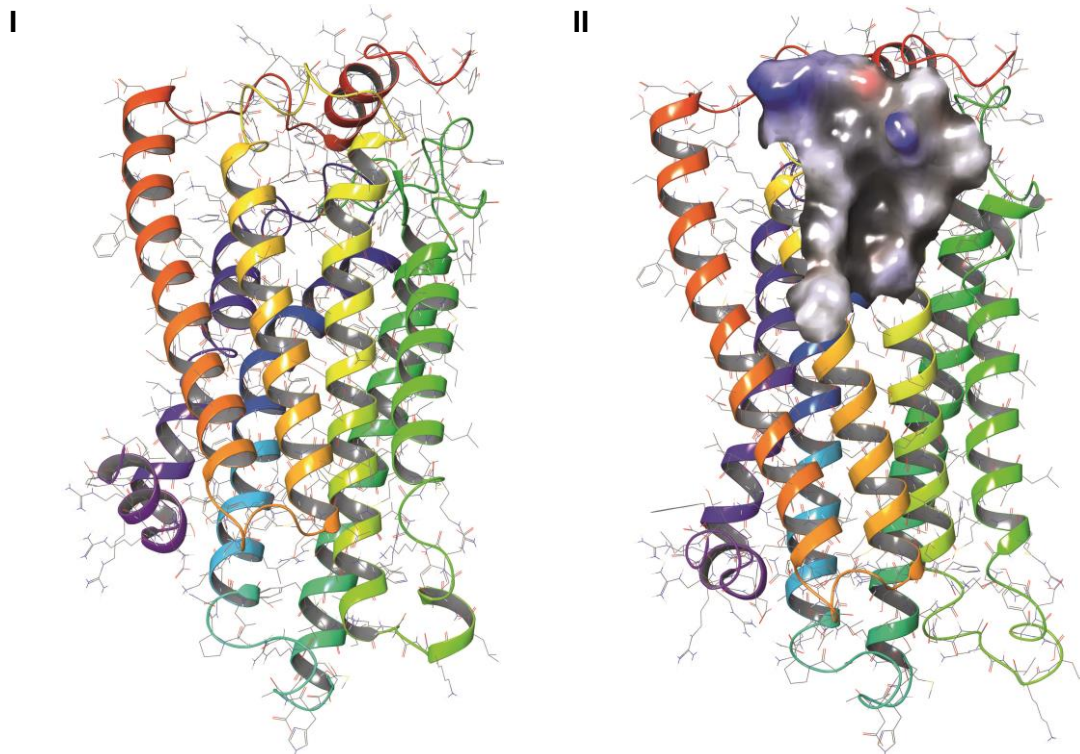
#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

heraus, die bereits mit einem  $EC_{50}$ -Wert von  $0.48 \mu\text{M}$  herausragende Ergebnisse erzielte (Abbildung 4.3).<sup>[46]</sup> Bei den durchgeführten Untersuchungen wurde jedoch nicht die Aktivierung der Knochenneubildung, sondern die Aktivierung der Proliferation von Tumorzellen und die Bewegung von Fibroblasten behandelt.



**Abbildung 4.3:** Leitstruktur CYM-5520 **10** aus dem Screening am  $S1P_2$ -Rezeptor für die Aktivierung der Proliferation von Tumorzellen und die Bewegung der Fibroblasten.

Bei der gewünschten Aktivierung des  $S1P_2$ -Rezeptors wird dieser über eine Bindetasche auf der Oberfläche, also durch einen allosterischen Effektor angesprochen (Abbildung 4.4). Dies bedeutet, dass ein Agonist bzw. ein Antagonist auf der Oberfläche des Proteins an den Rezeptor binden kann (und nicht in der Bindetasche des natürlichen Liganden) und dieser unter Konformationsänderung bei Agonisten eine Aktivierung bzw. bei Antagonisten eine Deaktivierung erfährt.



**Abbildung 4.4:**  $S1P_2$ -Rezeptor sowohl ohne (I) als auch mit einer berechneten elektrostatischen Oberfläche (II) im Bindeareal für einen Agonisten.<sup>[46,47]</sup>

#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

---

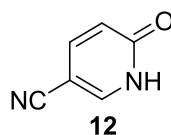
Im entfernten Sinn kann man hier von einem molekularen Schalter sprechen, der auf ein spezifisches Molekül in einer Art Schlüssel-Schloss-System reagieren kann. Je besser der Schlüssel in das Schloss, also ein Agonist in das molekulare Bindungsmuster, passt, desto stärker wird der Rezeptor aktiviert. Hierzu wurde von Levkau *et al.* ein Testsystem aufgebaut, bei dem das Calciumfreisetzungssignal nach Aktivierung des S1P<sub>2</sub>-Rezeptors in den oben beschriebenen Zellen als Maß für die Stärke des Agonisten betrachtet werden kann.<sup>[3,48]</sup> Dies kann in relative Intensität zum natürlichen Liganden, dem Sphingosin-1-phosphat **94**, gesetzt werden, um somit die Wirkungsstärke von neusynthetisierten S1P<sub>2</sub>-Agonisten zu testen. So wurde in Voruntersuchungen von Levkau *et al.* bereits das CYM-5520 **10** zusätzlich zum natürlichen Liganden Sphingosin-1-phosphat **94** in Mausexperimenten als osteoanabole Substanz etabliert.<sup>[48]</sup> Dabei wurde ein positiver Effekt nach Gabe von CYM-5520 durch Aktivierung der Osteoblastenaktivität erreicht.

Anhand der bereits untersuchten CYM-5520-Verbindung **10** sollen nun neue Substanzen geschaffen werden, welche den S1P<sub>2</sub>-Rezeptor wesentlich besser bei hoher Selektivität adressieren.

##### 4.1.2. Screening für neue Wirkstoffe und Zielsetzung

Wie bereits erwähnt, zeigte sich das CYM-5520 **10** in einem groß durchgeführten Screening als vielversprechender Agonist für den S1P<sub>2</sub>-Rezeptor.<sup>[5]</sup> Hier sollte nun synthetisch angesetzt werden, um neue Wirkstoffe zu erhalten, die einerseits unter keinem patentrechtlichem Schutz liegen und andererseits eine wesentlich gesteigerte Aktivität im Vergleich zum Pyrrolderivat CYM-5520 **10** besitzen.

Bei der systematischen Durchsicht der 96889 im Screening getesteten Substanzen stellte sich besonders heraus, dass der Pyridon-Grundkörper **12** vermutlich die elementare Struktur darstellt, welche für die Wirksamkeit am S1P<sub>2</sub>-Rezeptor verantwortlich ist (Abbildung 4.5).<sup>[5]</sup> Dieser Pyridon-Grundkörper trägt als wichtige Wiedererkennungseinheit eine Cyanogruppe in *para*-Stellung zur Carbonylgruppe.

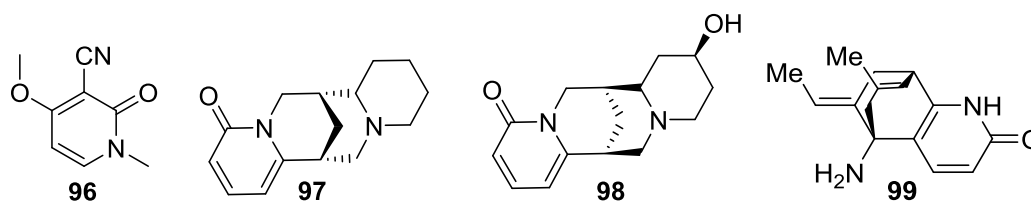


**Abbildung 4.5:** Cyano-substituierter Pyridon-Baustein **12**.

Dass sich dieses Pyridon für die Wirksamkeit des CYM-5520 verantwortlich zeigt, ist aufgrund von mannigfaltigen Beispielen nicht verwunderlich. Pyridone, abgeleitet vom in  $\alpha$ -Position zum Carbonyl oxidierten Pyridin, sind eine Gruppe von Molekülen, die sich sowohl in der Natur als

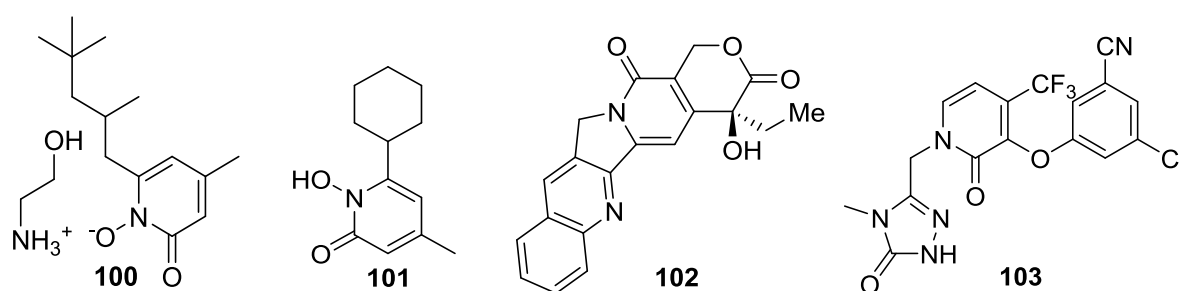
#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

auch bereits in verschiedensten Wirkstoffen wiederfinden. Als besonders bekannter Vertreter ist das Ricinin **96** zu nennen, welches neben weiteren Naturstoffen in Abbildung 4.6 gezeigt wird.



**Abbildung 4.6:** Naturstoffe mit Pyridongrundgerüsten: Ricinin **96**, Chinolizidin-Alkaloide Anagyrin (**97**) und Baptifolin (**98**), Lycopodium-Alkaloid Huperzin A (**99**).

Ricinin **96** ist neben dem hochgiftigen Polypeptid Ricin für die Giftigkeit des Rizinusbaumes verantwortlich.<sup>[49]</sup> Es besitzt als eigentlichen Wirkmechanismus zum Schutz der Pflanze eine insektizide Wirkung, kann aber auch beim Menschen tödliche Vergiftungen über eine Beeinträchtigung der Atemwegskette verursachen.<sup>[50]</sup> Ebenfalls mit Pyridonen ausgestattete Naturstoffe sind die einander ähnelnden Chinolizidin-Alkaloide Anagyrin (**97**) und Baptifolin (**98**). Diese kommen insbesondere in der Pflanzengattung der Lupinen (Schmetterlingsblütler innerhalb der Familie der Hülsenfrüchtler) vor, wobei Anagyrin (**97**) als Bestandteil von Weidepflanzen im Speziellen Kühe beeinträchtigen kann. Die Wirkung kann sich dort unter anderem in Atemnot, Nervosität, Ataxie (Störung der Bewegungskoordination) und zur Beeinflussung der Entwicklung des Kalbes führen.<sup>[51]</sup> Dem Anagyrin sehr ähnlichen Baptifolin (**98**) hingegen konnte bis dato keinerlei biologische Aktivität nachgewiesen werden. Das Lycopodium-Alkaloid Huperzin A (**99**) hingegen wird aktuell erfolgreich in der Alzheimerforschung getestet, zeigt aber in größeren Konzentrationen eine erhöhte Toxizität.<sup>[52]</sup>



**Abbildung 4.7:** Wirkstoffe mit Pyridongrundgerüsten: Pirocton-Olamin (**100**), Ciclopirox (**101**), Camptothecin (**102**), Doravirin (**103**).

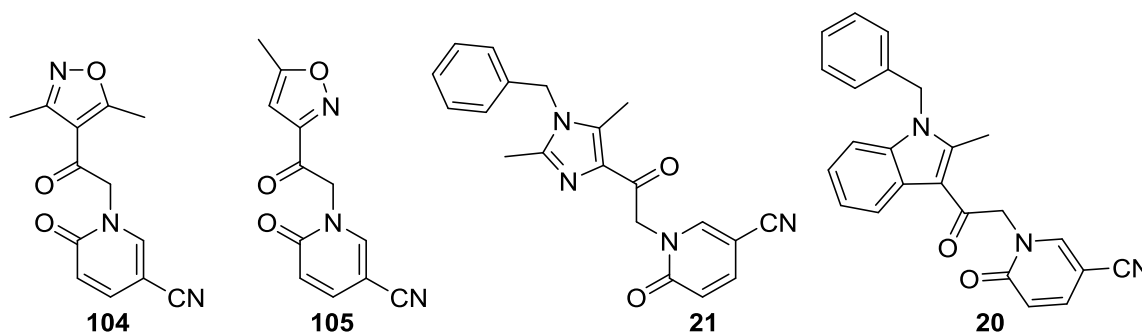
Bereits verwendete Wirkstoffe, welche einen Pyridonkörper enthalten, sind Pirocton-Olamin (**100**), Ciclopirox (**101**), Camptothecin (**102**) und Doravirin (**103**) (Abbildung 4.7). Pirocton-Olamin (**100**) wird kommerziell in vielen Anti-Schuppen-Shampoos verwendet und besitzt zudem eine fungizide und bakterizide Wirkung.<sup>[53]</sup> Eine ähnliche Wirkung besitzt das Ciclopirox (**101**), welches in der Dermatologie bei Pilzinfektionen eingesetzt wird.<sup>[54]</sup> Zudem

#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

wird dem Wirkstoff noch eine entzündungshemmende Wirkung zugerechnet.<sup>[55]</sup> Camptothecin (**102**), das zu den Chinolinalkaloiden gehört, zeigt eine zytostatische Wirkung, kann jedoch aufgrund von ungünstigen physikochemischen und pharmakologischen Eigenschaften nur durch seine mittlerweile zugelassenen Derivate Topotecan und Irinotecan in der Krebstherapie eingesetzt werden.<sup>[56]</sup> Eine wesentlich größere Anwendung findet Doravirin (**103**), ein antiviraler Wirkstoff aus der Gruppe der Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, welcher bei Behandlungen bei einer Infektion mit HIV-1 Einsatz findet.<sup>[57]</sup> Doravirin ist als Wirkstoff seit 2018 in der EU und den USA zugelassen.<sup>[58]</sup> Es ist also bereits eine breite Palette an biologisch aktiven Pyridonderivaten bekannt, welche somit auf den vorliegenden Rezeptor angewandt werden sollen.

Angetrieben von der Idee des Schlüssel-Schloss-Prinzips und dem Hinweis, mit dem Pyridon **12** bereits einen Schlüsselrohling am S1P<sub>2</sub>-Rezeptor zu besitzen, müssen nun Bedingungen geschaffen werden, dass sich das Schloss, bildlich gesehen, weiter öffnen lässt. Dies bedeutet aus chemischer Sicht, Substituenten zu generieren, die eine weitere Aktivierung des Pyridons am S1P<sub>2</sub>-Rezeptor begünstigen und somit auch das Enzym aktivieren. Dabei sollte die Möglichkeit gegeben sein, über einen Halogenacetylrest verschiedene Aromaten an den Stickstoff des Pyridons **12** zu koppeln. Zudem ist es gewünscht, sich an dem bisherigen System, der als Leitstruktur identifizierten Pyrrolspezies **10**, zu orientieren.<sup>[46]</sup>

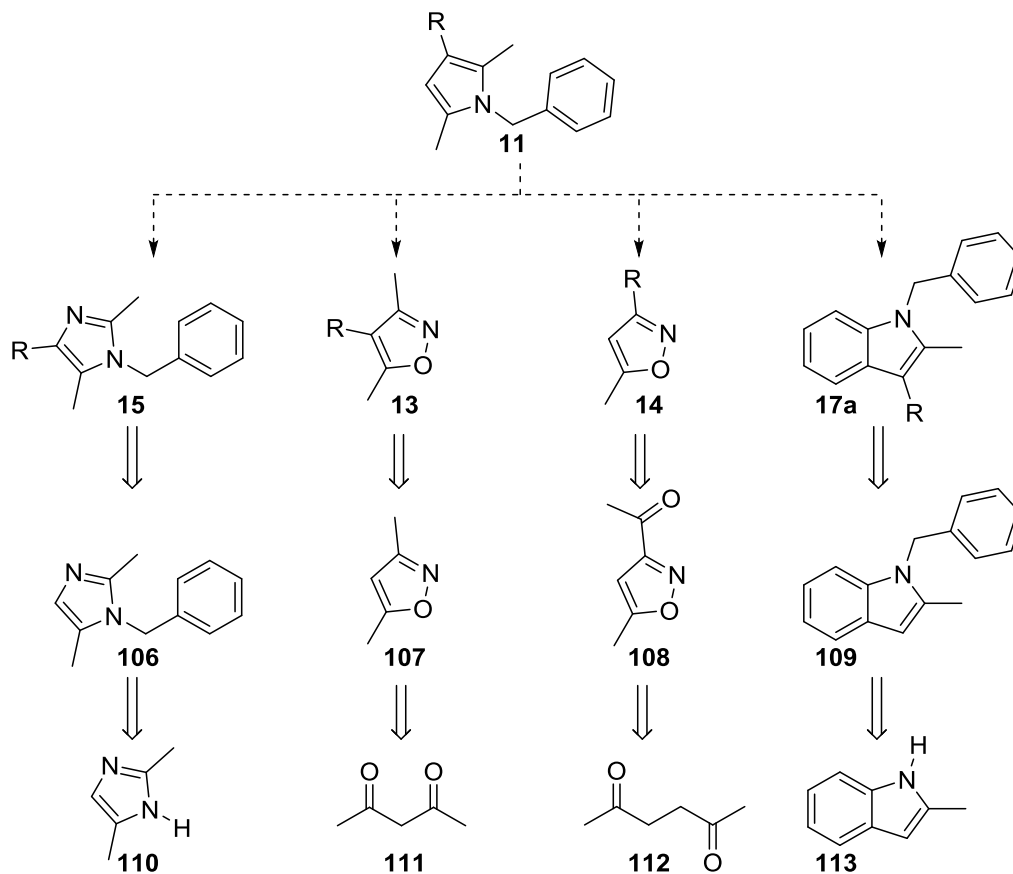
Als Schlussfolgerung der gestellten Anforderungen wurden insbesondere heteroaromatische, stickstoffhaltige Heterocyclen gesucht, welche in struktureller Verbindung und chemischer Ähnlichkeit mit der bekannten Pyrrolverbindung **10** gestellt werden können, die sich in einem Screening bereits ergeben hatte.<sup>[5]</sup> Aus dieser Verbindung konnten aufgrund der bereits vorhandenen Syntheserouten vier verschiedene Systeme aus drei verschiedenen Heteroaromaten erstellt werden. Die in Abbildung 4.8 gezeigten Isoxazole **104** und **105**, das Imidazol **21** und das Indol **20** sollten über verschiedene Syntheserouten hergestellt werden. Diese sollen abschließend für eine Bestätigung der gewählten Strategie, das Pyridon **12** als Schlüssel zum Erfolg der Aktivierung des S1P<sub>2</sub>-Rezeptors zu benutzen, dienen.



**Abbildung 4.8:** Als Zielverbindungen der Generation A ausgemachte heterocyclische Systeme Dimethylisoxazol **104**, Methylisoxazol **105**, Imidazol **21** und Indol **20**.

#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

Zu sehen ist bei allen Zielmolekülen, dass sie bereits einen Großteil der Lipinskis Rule of Five erfüllen.<sup>[59]</sup> So sind allen Molekülen weniger als 5 Donatoren, weniger als 10 Akzeptoren von Wasserstoffbrückenbindungen sowie eine geringere Molekülmasse von 500 Dalton zuzuordnen. Lediglich der  $K_{ow}$ -Wert wurde im Vorfeld nicht über Berechnungen vorausgesagt, was aber für die erste Abschätzung und *in vitro* Testreihe der Verbindungen nicht zwangsläufig von Nöten ist. Diese Komponente sollte erst in Generation B Anwendung finden, in der Substanzen für *in vivo* Testreihen verfeinert werden sollten.

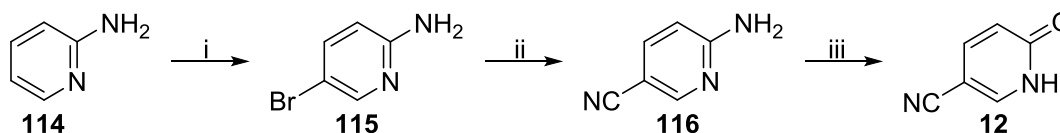


**Schema 4.1:** Ableitung der heterocyclischen Systeme vom Pyrrol und anschließende retrosynthetische Zerlegung für die Synthese der Heterocyclen mit R = Chloracetyl.

Für die Synthese der gewünschten heterocyclischen Systeme wurde eine retrosynthetische Zerlegung in einfache, kommerziell erhältliche Moleküle durchgeführt (Schema 4.1). Hierbei stand insbesondere eine bekannte und schnelle Syntheseroute im Vordergrund. Dieses Vorhaben konnte jedoch nur für das einfach methylierte Isoxazol **105** eingehalten werden. Bei allen anderen Zielmolekülen gab es Herausforderungen, die nur über eine Umstellung der Syntheseroute zum Ziel führten (Vgl. Kapitel 4.3.1).

## 4.2. Synthese des Pyridon-Bausteins

Der im Screening identifizierte Pyridonbaustein **12** sollte zunächst in kleinen Ansatzgrößen, später in höherer Substanzmenge zur Synthese von verschiedenen Wirkstoffen hergestellt werden (Schema 4.2).

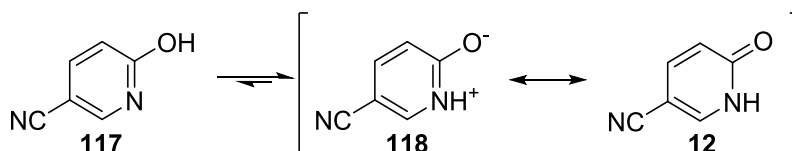


**Schema 4.2:** Synthese des Pyridonbausteins **12** ausgehend von 2-Aminopyridin **114**. Reaktionsbedingungen: i) NBS, Acetonitril, drei Stunden, RT, 96%; ii) CuCN, DMF, fünf Stunden, Rückfluss, 61%; iii) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, NaNO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, zwei Stunden, 0 °C, 74%.

In der ersten Reaktionsstufe wurde unter dem Einsatz von *N*-Bromsuccinimid regioselektiv das Aminopyridin in der *para*-Position zum Amin in einer elektrophilen aromatischen Substitution nach Leboho *et al.* zur Verbindung **115** bromiert.<sup>[60]</sup> Die Regioselektivität ist zum einen durch das Amin, zum anderen aber auch durch das Pyridin **114** selbst gegeben. Trotz der aufwändigen Aufreinigung via Normalphasen-Chromatographie, aufgrund der hohen Polarität des Produktes, konnte dieses mit einer Ausbeute von 96% erhalten werden.

In der zweiten Synthesestufe wird der zuvor eingeführte Bromsubstituent in einer *Rosenmund-von-Braun*-Reaktion durch ein Cyanid substituiert.<sup>[61]</sup> Dabei wird mit einer Ausbeute von 61% das 5-Cyano-2-amino-pyridin (**116**) erhalten. Dieses kann bei entsprechender Reinheit ohne weitere Aufreinigung in der Synthese des Pyridons eingesetzt werden. Es wurde aber aufgrund von sonst auftretenden Herausforderungen in der chromatographischen Aufreinigung der Zielverbindung **12** vorher besonders von nicht vollständig umgesetztem Substrat und Nebenprodukten aufgereinigt.

Der letzte Schritt zur Zielverbindung **12** ist die Synthese des Pyridons, welches durch die *Sandmeyer*-Reaktion mit anschließender Phenolverkochung erhalten werden kann.<sup>[61]</sup> Hierbei wird im schwefelsauren, wässrigen Milieu mittels Natriumnitrit das Diazoniumsalz erhalten, welches dann bereits bei 0 °C durch eine Hydroxygruppe substituiert wird.

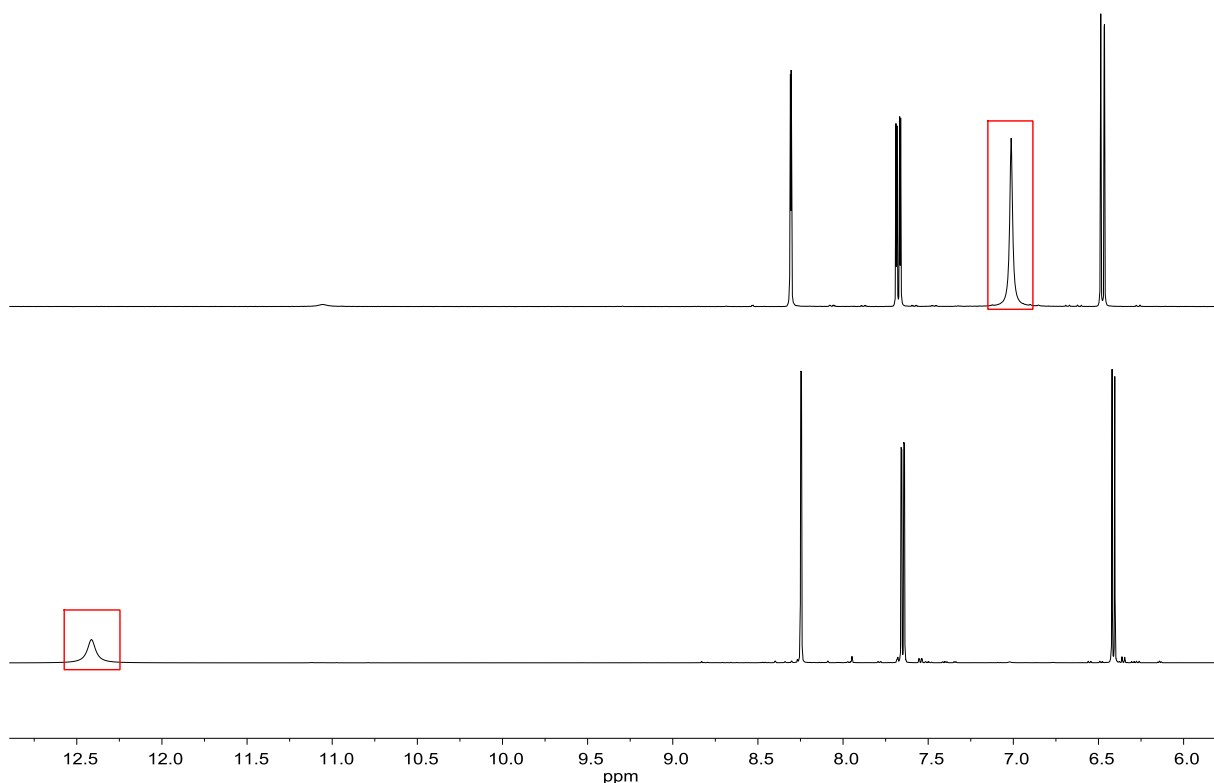


**Schema 4.3:** Gleichgewicht zwischen dem 5-Cyano-pyridin-2-ol (**117**) und den mesomeren Grenzstrukturen des 5-Cyano-pyrid-2-ons (**118** und **12**).

Das Pyridin-2-ol-Derivat **117** kann nachfolgend zur stabileren Pyridon-Spezies<sup>[62]</sup> **12** über die Pyridon-Pyridin-Tautomerie umlagern (Schema 4.3). Dabei ist zudem noch die ionische

#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

Spezies **118** realistisch, die zwar nicht primär vorliegt, aber durchaus der Grund für die aufwändige säulenchromatographische Trennung sein kann, insbesondere bei größer skalierten Ansätzen mittels präparativer Säulenchromatographie. Eine alternative Aufreinigung über eine Umkristallisation oder Fällungsversuche führte zu keinem Erfolg.



**Abbildung 4.9:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren des 5-Cyano-2-amino-pyridins (**116**, oben) und des 5-Cyano-pyrid-2-ons (**12**, unten) aufgenommen in deuteriertem DMSO bei 400 MHz. Die Verschiebung der Stickstoffprotonen ist rot markiert. Es wird nur der relevante Teil des Spektrums gezeigt.

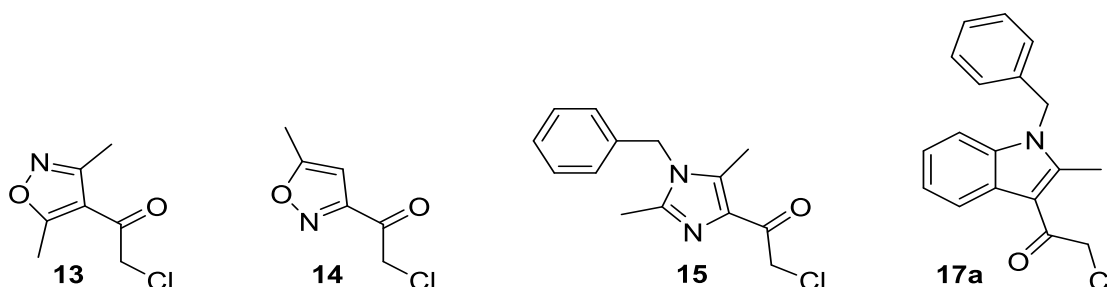
Für eine Bestätigung der Annahme, dass primär das Pyridon **12** vorliegt, sind in Abbildung 4.9 beide  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren abgebildet. Dabei erfahren die aromatischen CH-Signale bei der Produktbildung kaum eine Verschiebung. Es ist jedoch besonders zu vermerken, dass das Signal für die Aminogruppe am Pyridin **116** bei 7.02 ppm verschwindet und sich im Pyridon **12** bei einer Verschiebung von 12.42 ppm zeigt.

Abschließend konnte das 5-Cyano-pyrid-2-on (**12**) mit einer Gesamtausbeute von 43% über drei Stufen erhalten werden.

### 4.3. Synthese der Heterocyclen

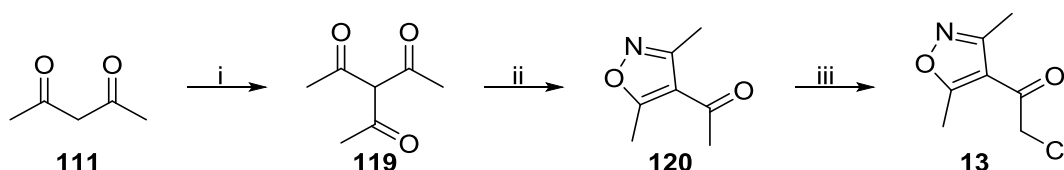
#### 4.3.1. Generation A: Variation der Heterocyclen

Für die erste Generation der Heterocyclen, die mit der Pyridoneinheit **12** gekuppelt werden sollten, wurden aufgrund der bereits erhaltenen Erfahrung mit der entsprechenden Synthese und Charakterisierung zwei verschiedene Isoxazolderivate ausgemacht. Ebenso sollte versucht werden, mit einem Imidazolderivat **15** das bisher bekannte Pyrrol **11** zu ersetzen. Letztendlich wurde zudem das Pyrrol durch einen sterisch anspruchsvolleren Vertreter dieses Heterocyclus, nämlich dem Indol, substituiert. Über diese Bausteine sollte sich die erste zu synthetisierende Experimentreihe für *in vitro* Tests erstrecken (Abbildung 4.10).



**Abbildung 4.10:** Zielverbindungen für die Synthese der Heterocyclengeneration A: Dimethyliertes Isoxazol **13**, methyliertes Isoxazol **14**, benzyliertes Imidazol **15** und benzyliertes Indol **17a**.

Um das entsprechende Substitutionsmuster zu erhalten, führte die Synthese des dimethylierten Isoxazols **13** über eine *de-novo*-Synthese. Die Synthese zum  $\alpha$ -Chlorketon **13** über eine direkte Chloracylierung mittels Chloracetylchlorid am 3,5-Methylisoxazol, analog der durchgeführten Retrosynthese wie in Schema 4.1 gezeigt, war nicht erfolgreich. Daher wurde die Synthese wie in Schema 4.4 beschrieben durchgeführt.



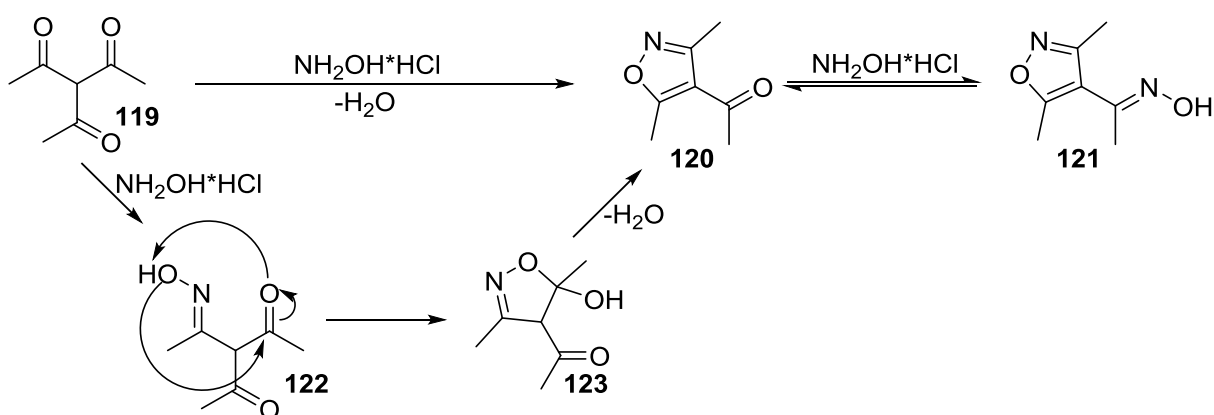
**Schema 4.4:** Synthese des dimethylierten Isoxazolbausteins **13** ausgehend von Acetylacetone. Reaktionsbedingungen: i) Triethylamin, Acetylchlorid, THF, 0 °C, vier Stunden, 72%; ii) Hydroxylaminhydrochlorid, EtOH, Rückfluss, zwei Stunden, CuCl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, Rückfluss, eine Stunde, 48%; iii) NCS, *p*-Toluolsulfonsäure, Acetonitril, Rückfluss, eine Stunde, 9%.

Zunächst sollte das Triketon **119** hergestellt werden, da dieses den entsprechenden Präkursor für das gewünschte Substitutionsmuster in der Cyclisierung zum Isoxazol **120** liefert. Die Synthese des Triketons **119**<sup>[63]</sup> konnte über eine Acylierung von Acetylacetone **111** am  $\alpha,\alpha$ -ketosubstituierten Methylenkohlenstoff mithilfe der Base Triethylamin erhalten werden. Die Substanz wurde zwecks beobachteter Zersetzungsprozesse nach der Aufreinigung direkt in



der Folgereaktion der Cyclisierung zum Isoxazol **120** umgesetzt. Eine Isolierung des Triketons **119** ergab eine Ausbeute von 72%, wurde aber wegen stabilitätstechnischer Gründe nach Bestätigung der Literaturwerte der NMR-Spektren sofort weiter umgesetzt.

Die Cyclisierung<sup>[64]</sup> zum Isoxazol **120** konnte mittels Ketoximbildung (**122**) am Triketon und anschließendem Angriff des Ketoxim-Sauerstoffatoms auf die Carbonylgruppe unter Bildung des Isoxazolinols **123** durchgeführt werden. Dieser kann darauffolgend unter Abspaltung von Wasser zum Isoxazol **120** aromatisieren. Wie in Schema 4.5 zu sehen, ist diese Synthese lediglich auf symmetrische Substitutionsmuster beschränkt. Asymmetrische Substituenten sind bei 1,3-Diketoverbindungen nicht selektiv über die internen Nucleophile zugänglich, da hier sonst eine Differenzierung der Carbonyle bei der Ketoximbildung zur Struktur **122** erreicht werden müsste. Eine Möglichkeit, asymmetrische Isoxazole aus 1,3-Diketoverbindungen herzustellen, ist beispielsweise über externe Ketoxime<sup>[65]</sup> mit gleichzeitiger C,C-Knüpfungsreaktionen möglich. Auch gibt es zahlreiche weitere Varianten der Isoxazol-Synthese, mit denen eine weitere Variation des Substitutionsmusters möglich wäre.



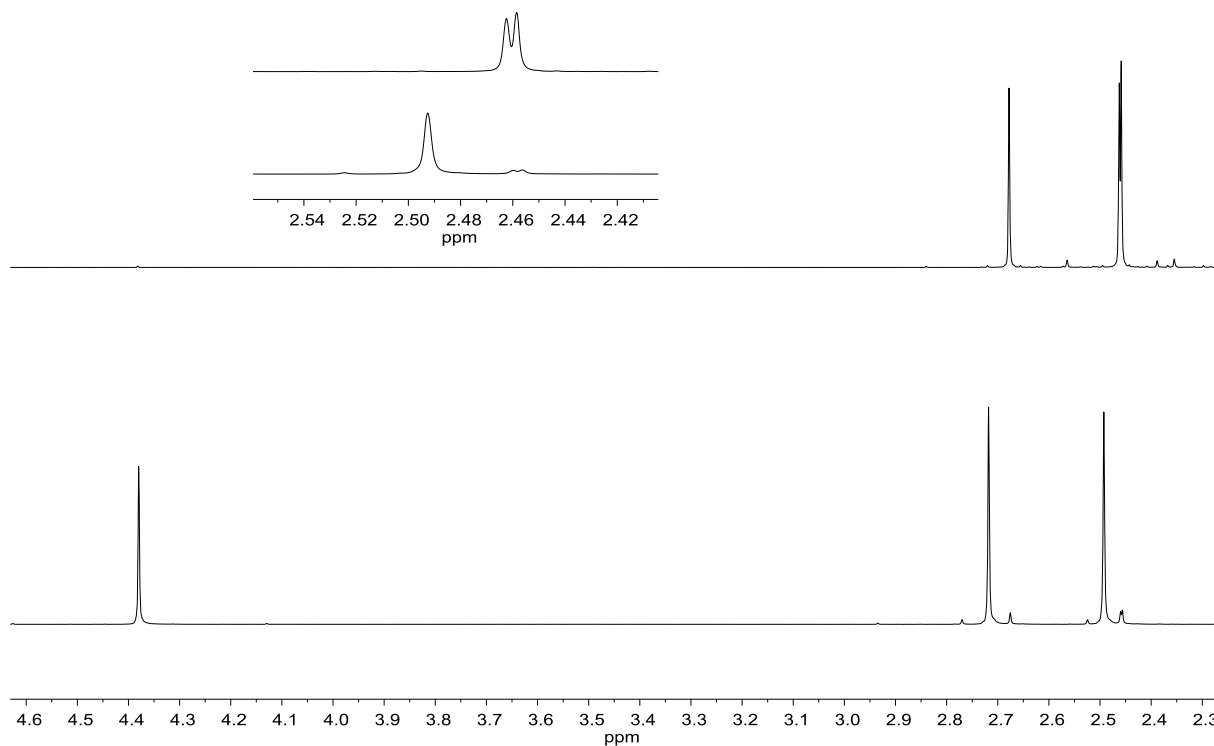
**Schema 4.5:** Mechanismus der Cyclisierung zum Isoxazol **120**.

Da das Hydroxylaminhydrochlorid im Überschuss eingesetzt wurde, bildete sich zusätzlich zum Produkt **120** das Ketoxim **121**. Dieses konnte isoliert werden und durch Kochen in einer wässrigen Kupferchloridlösung wieder in das Keton **120** überführt werden. Nach abschließender säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das trisubstituierte Isoxazol **120** mit einer Ausbeute von 48% erhalten.

Die letzte Stufe der Synthese konnte durch die Chlorierung zum  $\alpha$ -Chlorketon **13** durch *N*-Chlorsuccinimid in Gegenwart von *para*-Toluolsulfonsäure erreicht werden. Die entsprechende Bestätigung kann in Abbildung 4.11 im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum betrachtet werden. Dabei wird das im oberen Spektrum gezeigte, aus der Acylgruppe resultierende Singulett bei 2.46 ppm chloriert und kann somit im unteren Spektrum bei 4.38 ppm wiedergefunden werden, welches eine typische Verschiebung für Chloracylverbindungen ist. Bei dieser wurde lediglich eine Ausbeute von 9% erhalten, welche aufgrund der nur geringen benötigten Substanzmenge für klinische Erststudien nicht weiter optimiert wurde. Zusammenfassend konnte eine

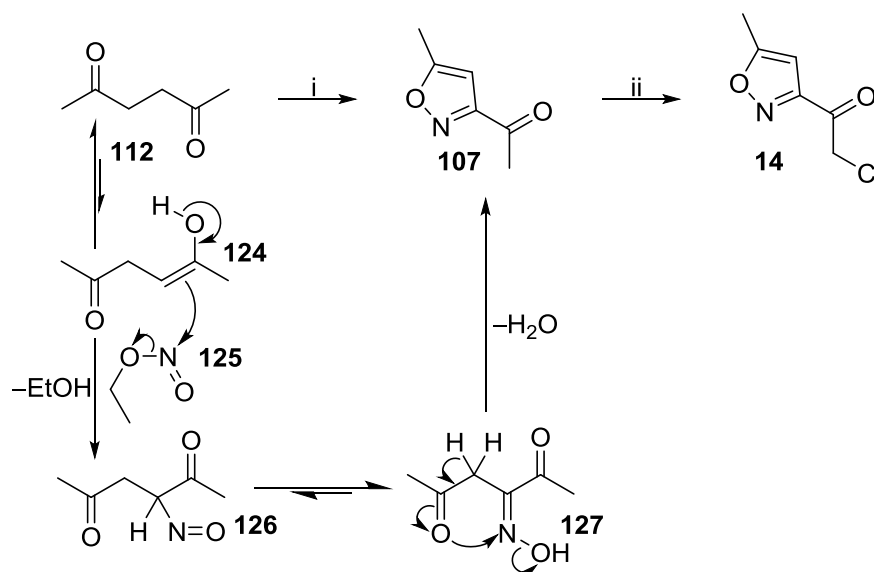
#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

Gesamtausbeute von 3% über 3 Stufen erhalten werden, wobei jede dieser Stufen noch weiteres Optimierungspotential besitzt.



**Abbildung 4.11:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Dimethylisoxazols **120** (oben) und des chlorierten Analogons **13** (unten) in CDCl<sub>3</sub> bei 400 MHz. Der Ausschnitt zeigt die Acyl- und Methyl-Gruppe (oben), aus der lediglich die Methyl-Gruppe (unten) übrigbleibt.

Die Synthese des einfach Methyl-substituierten Isoxazols **14** konnte innerhalb eines zweistufigen Prozesses ausgehend von 2,5-Hexandion **112** abgeschlossen werden.

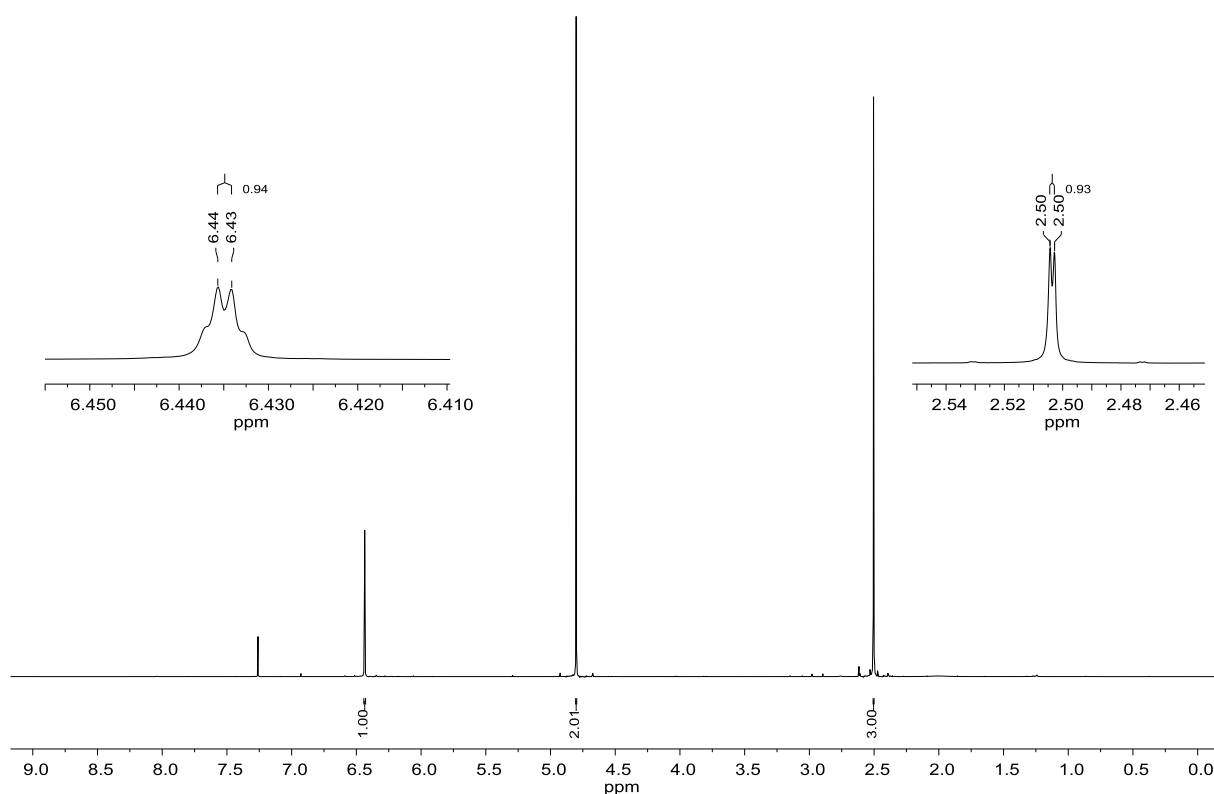


**Schema 4.6:** Synthese des einfach Methyl-substituierten Isoxazols **14** und Mechanismus der Cyclisierung. Reaktionsbedingungen: i) Ethylnitrit (**125**), konz. HCl, zwölf Stunden, 50 °C, 58%; ii) NCS, *p*-Toluolsulfonsäure, Acetonitril, eine Stunde, Rückfluss, 86%.

Bei der Cyclisierung zum Isoxazol **107** wurde die Synthese nach der Vorschrift von Sauer *et al.* durchgeführt.<sup>[66,67]</sup> Dabei wird in einem Kolben Ethylnitrit erzeugt, welches anschließend durch die eigentliche Reaktionslösung des Diketons **112** in konzentrierter Salzsäure mittels Kanüle geleitet wird. In diesem Prozess wird das Keton in seiner Enolform **124** zunächst in  $\alpha$ -Position durch frisch hergestelltes Ethylnitrit (**125**) nitrosiert (Schema 4.6). Die Nitrosoverbindung **126** kann aufgrund des aciden  $\alpha$ -Protons zum Ketoxim **127** umlagern, welches dann unter Abspaltung von Wasser zum Isoxazol **107** aromatisieren kann. Die Ausbeute ist mit 58% moderat und insbesondere durch bessere Reaktionskontrolle in Bezug auf effektiv eingesetzte Äquivalente des Ethylnitrits zu optimieren. Jedoch ist auch hier nur eine geringe Substanzmengen für klinische Studien von Nöten, sodass auf weitere Optimierungen verzichtet wurde.

Wie bereits im Isoxazol **120** zuvor gezeigt, musste auch in der einfach substituierten Variante **107** anschließend mittels *N*-Chlorsuccinimid zur Chloracetylverbindung **14** chloriert werden. Die Bestätigung ist in Abbildung 4.12 gezeigt, welche das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Produktes **14** zeigt. Hierbei ist sowohl die <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub>-Kopplung von 0.9 Hz zwischen der Isoxazolmethyl-Gruppe und dem aromatischen Proton als auch die übliche Chloracetyl-Verschiebung von 4.80 ppm zu sehen. Dass die Ausbeute im Vergleich mit 86% wesentlich höher ausfällt, kann durch eine einfachere Aufreinigung wie ebenso einen vergleichbar größeren und somit besser skalierbaren Ansatz erklärt werden. Das Produkt für die Kupplung konnte abschließend in zwei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 50% erhalten werden.

#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose



**Abbildung 4.12:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Methylisoxazols **14** in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz. Die Ausschnitte zeigen sowohl das Dublett des Aromaten als auch der Methyl-Gruppe.

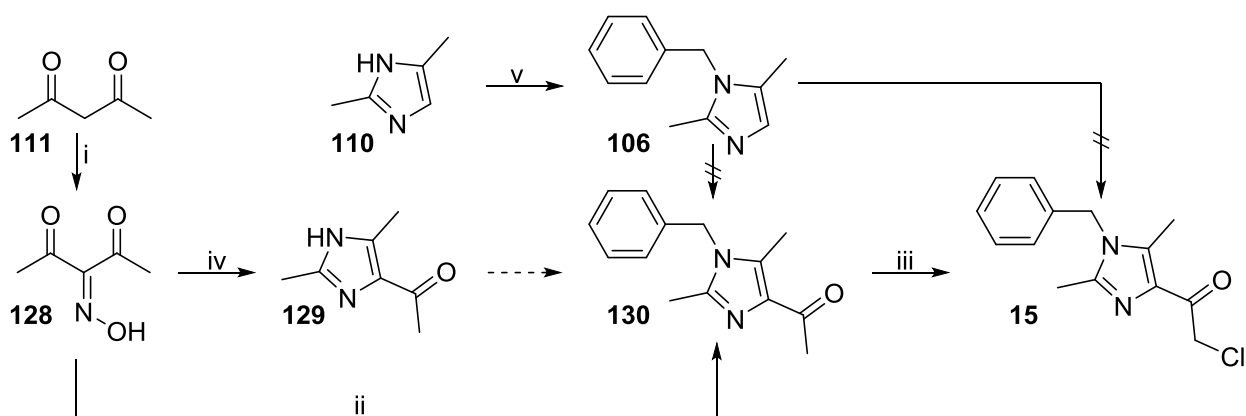
Um die Imidazolverbindung **15** herzustellen, wurde ebenfalls eine *de-novo*-Synthese durchgeführt, da weder eine direkte Acylierung noch eine Chloracylierung des erfolgreich hergestellten benzylierten Dimethylimidazols **106** unter verschiedenartigen Reaktionsbedingungen möglich war (Schema 4.7). Die Benzylierung des Imidazols **110** mittels Natriumhydrid und Benzylbromid verlief in guten Ausbeuten und regioselektiv auf der *NH*-Position zwischen beiden Methylgruppen, welche mit einem +I-Effekt einen entsprechenden Einfluss generierten. Eine Synthese nach der *Debus-Radziszewski*-Reaktion<sup>[68]</sup> scheiterte, da das Substrat, ein vicinales Tricarbonyl, nicht herstellbar war.

Die abschließend durchgeführte Synthese zu dem Imidazolbaustein **15** verlief zunächst über den Umsatz von Acetylaceton **111** mit Natriumnitrit zum Oxim **128**. Die Reaktion konnte mit 92% Ausbeute ohne größere Aufreinigungsschritte direkt im nächsten Syntheseschritt eingesetzt werden.

So wurde anschließend die Cyclisierung zum *NH*-unsubstituierten Imidazol **129** durchgeführt. Dazu wurde das frisch hergestellte Substrat mithilfe von Ammoniumacetat und Acetaldehyd **132** in einer 3-Komponenten-Reaktion<sup>[69]</sup> umgesetzt. Nach einer abschließend durchgeführten Reduktion mittels Eisenpulver des *N*-Oxid-Rohproduktes in Essigsäure und

#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

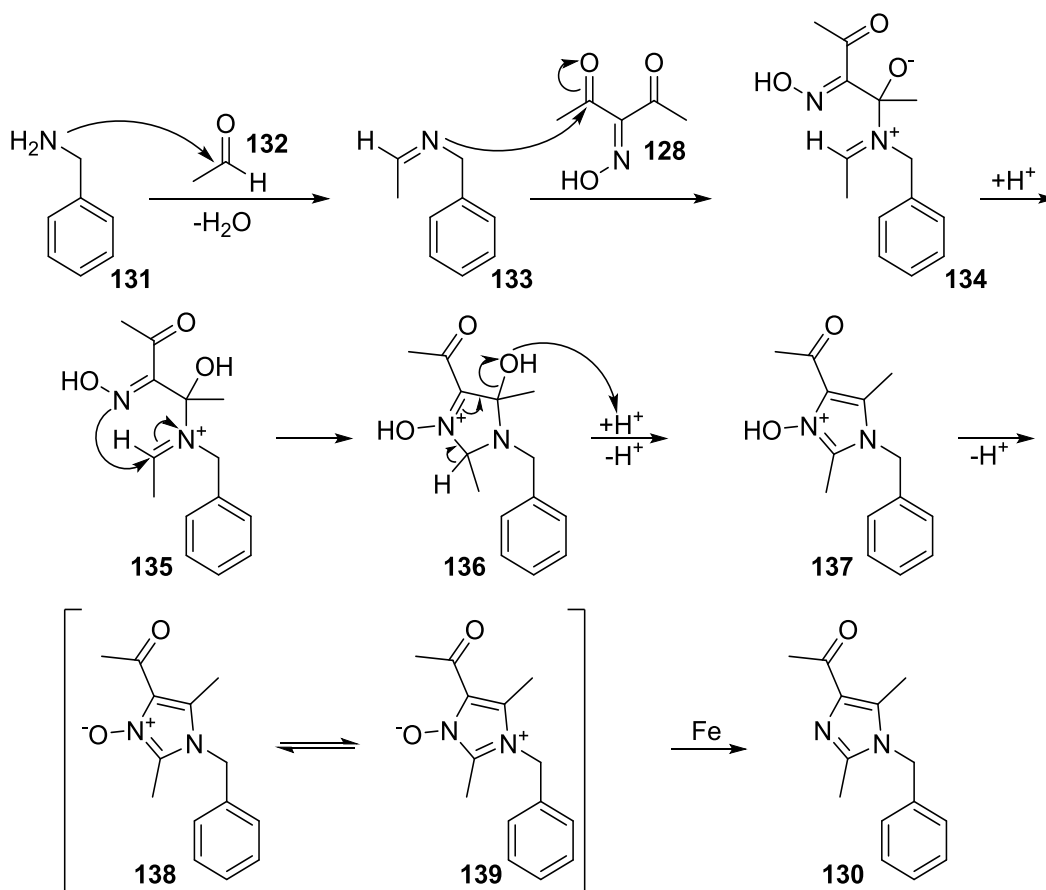
säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das gewünschte Produkt **129** mit einer quantitativen Ausbeute erhalten werden.



**Schema 4.7:** Syntheserouten zum Imidazolbaustein **15**. Reaktionsbedingungen: i)  $\text{NaNO}_2$ , wässr.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , eine Stunde, RT, 92%; ii) Acetaldehyd, Benzylamin, Essigsäure, zwölf Stunden, RT, Eisenpulver, Essigsäure, 66%; iii) NCS, *p*-Toluolsulfonsäure, Acetonitril, eine Stunde, Rückfluss, 85%; iv) Acetaldehyd, Ammoniumacetat, Essigsäure, zwölf Stunden, RT, Eisenpulver, Essigsäure, quant.; v) NaH, Benzylbromid, DMF, 0 °C → RT, über Nacht, 36%.

Äquivalent und zeitgleich wurde die direkte Reaktion zum benzylierten Imidazol **130** durchgeführt, die zwar mit einer geringeren Ausbeute von 66% aber ebenso erfolgreich war. Eine Benzylierung mittels Natriumhydrid und Benzylbromid des *NH*-unsubstituierten Imidazols **129**, um die Ausbeute der Gesamttransformation möglicherweise zu erhöhen, war zunächst nicht erfolgreich und wurde aufgrund des bereits hergestellten Produktes **130** verworfen. Die in Schema 4.8 gezeigte Synthese war sowohl für die Verbindungen mit als auch ohne Substitution am Stickstoff erfolgreich, kann aber aufgrund vorerst fehlender Carbonyldifferenzierung im Cyclisierungsschritt der Verbindung **135** nur auf 4,5-äquivalentsubstituierte Imidazole, wie in diesem Fall mit Methylgruppen an Imidazol und Carbonyl, angewendet werden. Es können über sterisch und elektronisch angepasste Systeme konsequenterweise Hilfsliganden bzw. Katalysatoren eingesetzt werden, welche die Reaktion in Richtung der gewünschten asymmetrischen substituierten Produkte verschieben, jedoch wurde eine solche Thematik in der Synthese nicht tiefergehend behandelt. Die Methylgruppe an Position zwei kann jedoch, da es sich dabei um ein externes Reagenz handelt, variiert werden. Hierfür könnten verschiedene Aldehyde mit gewünschten Substituenten zum Einsatz kommen. Voraussetzung ist, dass keine weiteren der Reaktion gegenüber empfindlichen Gruppen eingebracht werden.

#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

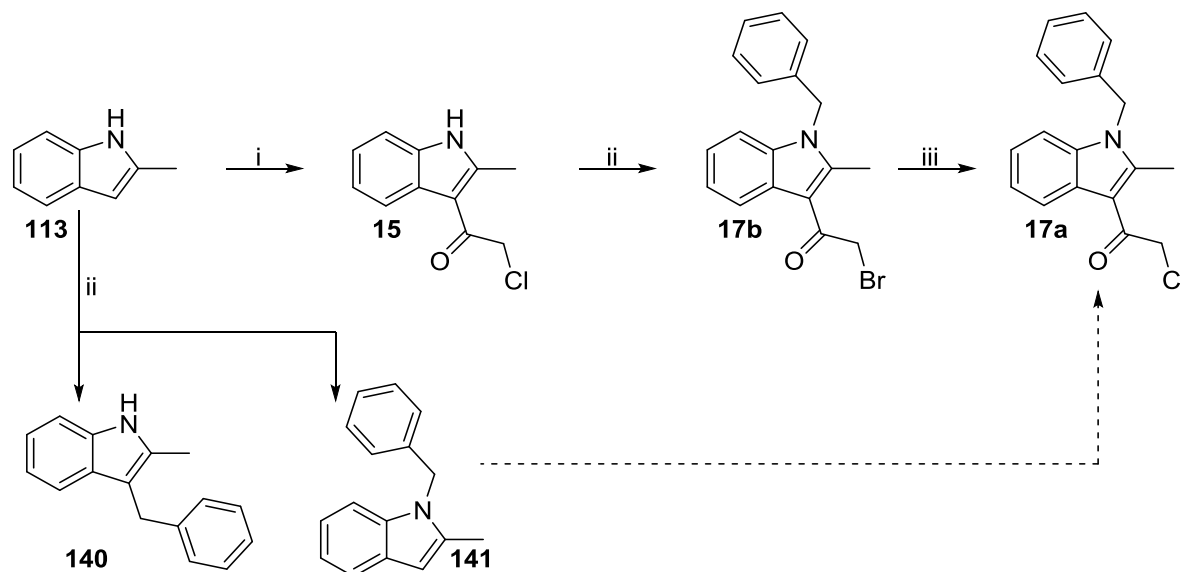


**Schema 4.8:** Mechanismus der durchgeführten 3-Komponenten-Imidazolsynthese am Beispiel des benzylierten Imidazols **130**.

Nach abschließender Chlorierung des vollständig substituierten Imidazols **130** mittels *N*-Chlorsuccinimid und *para*-Toluolsulfonsäure in Acetonitril konnte das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 85% erhalten werden. Dies stützt die Zuverlässigkeit der Chlorierungsmethode für die bereits hergestellten Heteroaromaten in einem weiteren Beispiel. Mit einer Gesamtausbeute von 52% konnte auch der Imidazolbaustein **15** in einer dreistufigen Synthesekaskade hergestellt werden.

Der letzte Baustein der Generation A, das benzylierte Indol **17a**, konnte ausgehend vom einfach methylierten Indol **113** hergestellt werden (Schema 4.9). Hierbei wurde zunächst versucht, die Benzylierung des Indolstickstoffes mittels verschiedener Basen (Natriumhydrid, Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat) und Benzylbromid durchzuführen. Es konnte zwar ein sauberes, benzyliertes Produkt **141** nach aufwändigen Reinigungsprozeduren erhalten werden, jedoch war in jeder durchgeführten Reaktion eine weitere Alkylierung des *CH*-aziden Indolkohlenstoffes in Position 3 zur Verbindung **140** zu beobachten. Daher wurde zunächst die *CH*-azide Position mittels Chloracetylchlorid gekuppelt, um die gewünschte Funktionalität der Verbindung **16** zu erhalten und zusätzlich diese Position für weitere

Substitutionen zu blockieren. Anschließend konnte nun in einer regioselektiven Alkylierung der gewünschte benzylierte Indolbaustein **17a** in zwei weiteren Stufen erhalten werden.

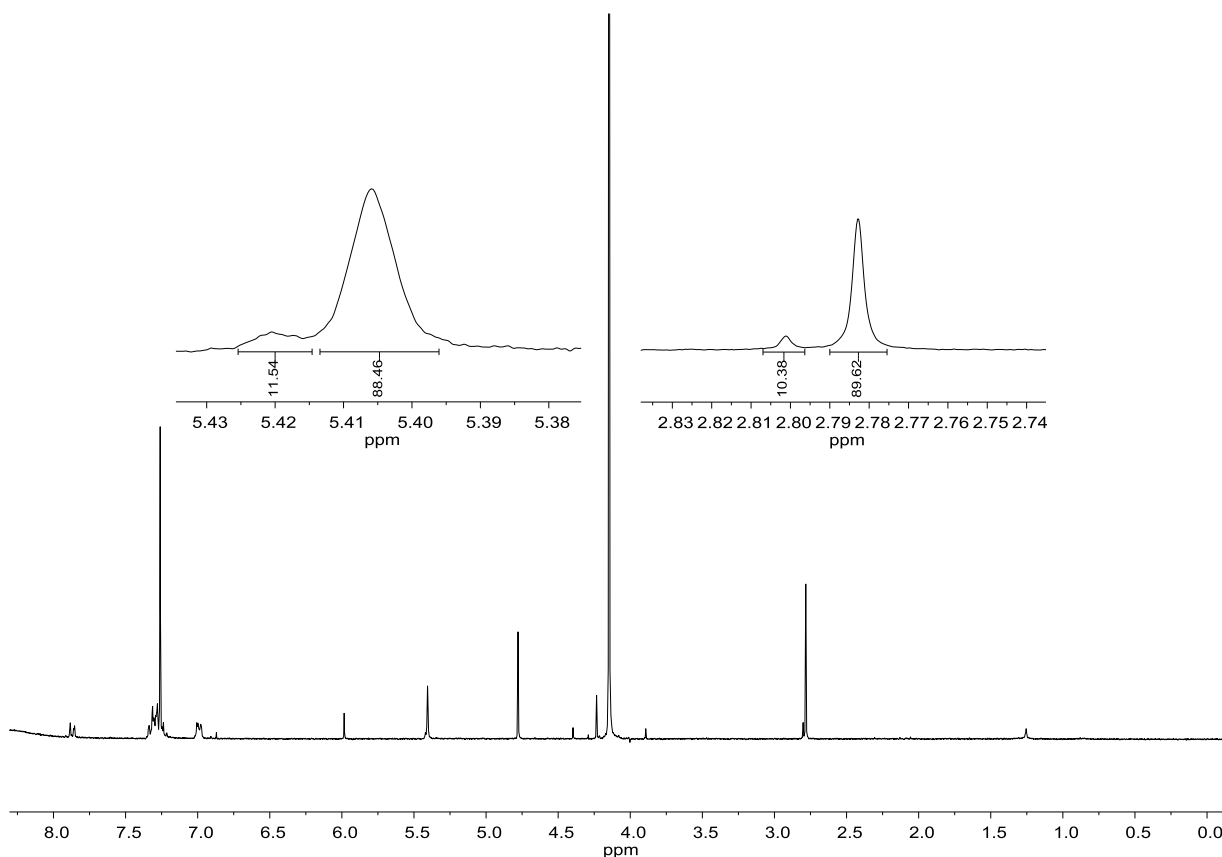


**Schema 4.9:** Synthese des Indolbausteins **17a**. Reaktionsbedingungen: i) DBU, 0 °C, Chloressigsäurechlorid, DCE, 90 °C, vier Stunden, 77%; ii) Benzylbromid, Cäsiumcarbonat, DMF, RT, über Nacht; iii) [18]-Krone-6 **142**, KCl, Acetonitril, Rückfluss, über Nacht, 61%.

Die Synthese des acylierten Indols **16** konnte via Chloressigsäurechlorid und DBU als Base nach einer Synthese von Johansson *et al.* durchgeführt werden.<sup>[70]</sup> Die Reaktion konnte mit einer guten Ausbeute von 77% ein erfolgreiches Fundament für weitere Arbeiten legen.

Die Benzylierung des Indols **16** erfolgte ebenso erfolgreich unter dem Einsatz von Cäsiumcarbonat mit den bestmöglichen Ergebnissen. Ebenfalls getestet wurden Kaliumcarbonat, Natriumhydrid und Natriumhydroxid, welche jedoch nur schlechtere bis teils nicht vorhandene Ausbeuten erbrachten. Es muss bei dieser Reaktion zusätzlich beachtet werden, dass die vom Benzylbromid freiwerdenden Bromid-Ionen eine S<sub>N</sub>2-Reaktion am chloersubstituierten Kohlenstoffatom durchführen können. Dies führte dazu, dass nach erfolgreicher Synthese zwei Sätze von Signalen der Produktverbindung in den NMR-spektroskopischen Untersuchungen betrachtet werden konnten (Abbildung 4.13). Der Prozentsatz des bromsubstituierten Indolbausteins **17b** kann mit etwa 11% reproduziert werden. Ebenfalls konnten massenspektrometrische Analysen durch die charakteristischen Isotopenmuster der Verbindungen **17a** und **17b** zur Aufklärung dieser Substitution führen.

#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose



**Abbildung 4.13:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Gemisches aus brom- und chlorsubstituiertem Indolbaustein **17a** und **17b** in  $\text{CDCl}_3$  bei 300 MHz. In dem Ausschnitt sind die Methylgruppe des Indols sowie der Chlor- bzw. Bromacetylrest mit einer Integralsumme von 100 zur Anteilsbestimmung gezeigt.

Um zu zeigen, dass der Indolbaustein **17a** sauber hergestellt werden kann und es sich tatsächlich um das Produktgemisch handelt, wurde das Gemisch mit einem Kronenether **142** als Phasentransferkatalysator und einem Überschuss Kaliumchlorid umgesetzt, um die bromierte Verbindung quantitativ in die chlorierte zu überführen. Die Benzylierung mit anschließender Umwandlung in die saubere Chlorverbindung **17a** konnte somit zusammengefasst mit einer Ausbeute von 61% erhalten werden (siehe Abbildung 4.14). Die Substitutionsreaktion wurde lediglich zum Beweis der Struktur **17b** und **17a** durchgeführt und ist aufgrund der besseren Abgangsgruppeneigenschaften des Bromsubstituenten bei weiteren Synthesen nicht notwendig. Es konnte zusätzlich gezeigt werden, dass unter Einsatz von Silbercarbonat in überstöchiometrischen Mengen in der Benzylierung das Produktgemisch zu den chlorsubstituierten Produkten verschoben werden kann. Da der Umsatz jedoch nicht quantitativ erfolgte, wurde weiterhin die Prozedur des anschließenden Umsatzes mittels Kronenether **142** und Kaliumchlorid zur Bestätigung der Synthese verfolgt.



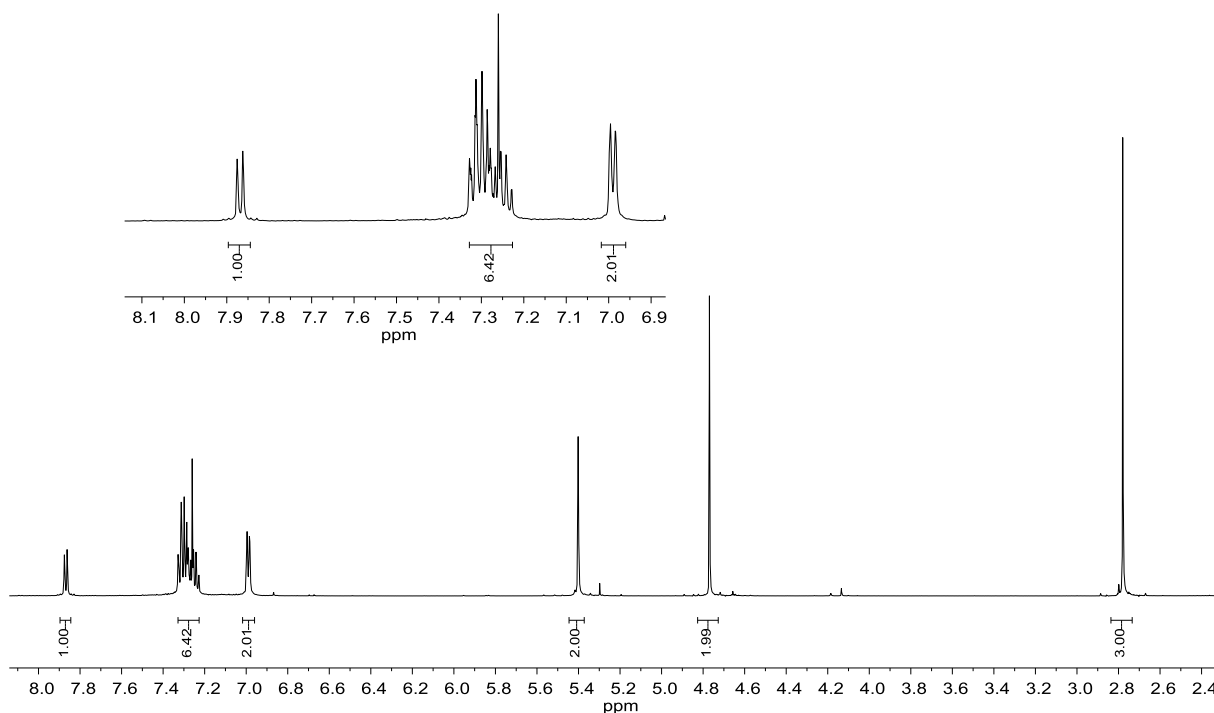
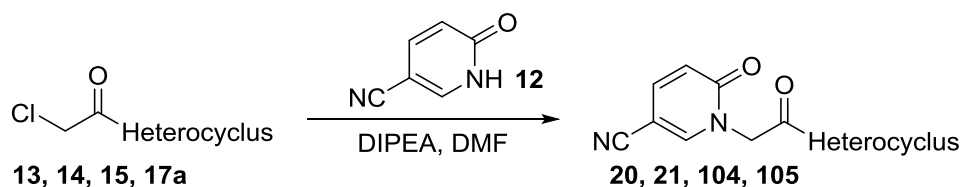


Abbildung 4.14:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des chloresubstituierten Indolbausteins **17a** in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.

#### 4.3.2. Generation A: Kupplung mit dem Pyridonbaustein

Nach der erfolgreichen Synthese der Heteroaromatenbausteine **13**, **14**, **15** und **17a** wurden diese in einer  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Alkylierung mit dem Pyridonbaustein **12** gekuppelt (Schema 4.10).<sup>[71]</sup> Dies konnte mit Hilfe der Base *N,N*-Diisopropylethylamin durchgeführt werden, welche durch die schwache Nukleophilie keine identifizierbaren Nebenreaktionen verursachte und lediglich der Deprotonierung des Pyridonbausteins diente.

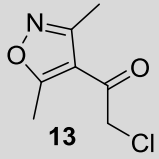
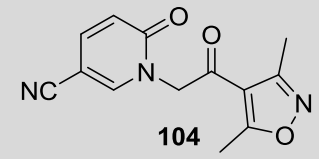
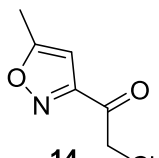
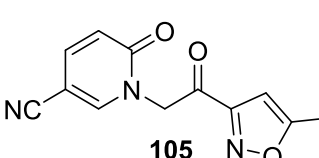
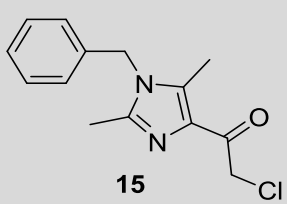
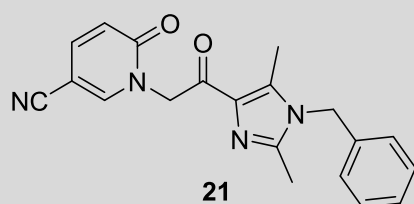
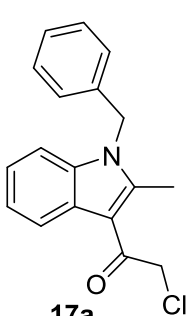
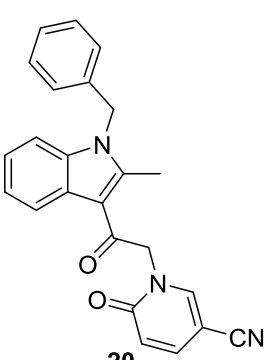


Schema 4.10: Reaktionsschema der Heterocyclenkupplung.

Die Reaktion der einzelnen Heteroaromatenbausteine verlief in äußerst unterschiedlichen Ausbeuten (Tabelle 4.1). Die Reaktion zum dimethylierten Isoxazolwirkstoff **104** konnte in quantitativer Ausbeute durchgeführt werden, wohingegen die Reaktion mit dem einfach methylierten Isoxazolwirkstoff **105** lediglich eine Ausbeute von 38% erreichte. Noch geringer

#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

fiel die Ausbeute für den Imidazolwirkstoff **21** aus, von dem aufgrund von Herausforderungen in der Aufreinigung bezüglich der Trennung von Substraten nur eine Ausbeute von 12% erhalten werden konnte. Wesentlich bessere Ausbeuten konnten, insbesondere aufgrund von mehrfachen Reaktionsoptimierungen, beim benzylierten Indolwirkstoff **20** mit 71% erhalten werden. Da sich diese Substanz in den ersten *in vitro* Tests als sehr aktiv zeigte, wurde diese Synthese bereits erfolgreich im Grammaßstab durchgeführt. Auch die säulenchromatographische Aufreinigung war in diesem Maßstab noch möglich, wenn auch aufgrund hoher Polarität lösungsmittelaufwändig.

Substrat	Produkt	Ausbeute
 <b>13</b>	 <b>104</b>	quant.
 <b>14</b>	 <b>105</b>	38%
 <b>15</b>	 <b>21</b>	12%
 <b>17a</b>	 <b>20</b>	71%

**Tabelle 4.1:** Synthese der Wirkstoffe aus Generation A: Kupplung mittels DIPEA in DMF mit dem Pyridonbaustein **12**.

Bei der Kupplung der Heterocyclen mit dem Pyridonbaustein zeigten sich unter den in Tabelle 4.2 angegebenen Reaktionsbedingungen die bereits behandelten Ausbeuten.

#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

Aus Tabelle 4.2 wird zusätzlich deutlich, dass ein Überschuss des Pyridonbausteins **12** in der Regel zu einer erhöhten Ausbeute führt, teils aber auch die Aufreinigung erschweren kann. Lediglich die Ausbeute für den Imidazolbaustein **15** konnte trotz mehrfacher Optimierungsversuche nicht erhöht werden. Die Ausbeute des benzylierten Indolwirkstoffes **20** hingegen konnte mit dieser Erkenntnis über mehrere Syntheseoptimierungen auf 71% gehoben werden. Ebenso konnte hier herausgestellt werden, dass der Einfluss des Anteils an *N,N*-Diisopropylethylamin, insofern er über einem Äquivalent liegt, keinen Einfluss auf die Ausbeute hat.

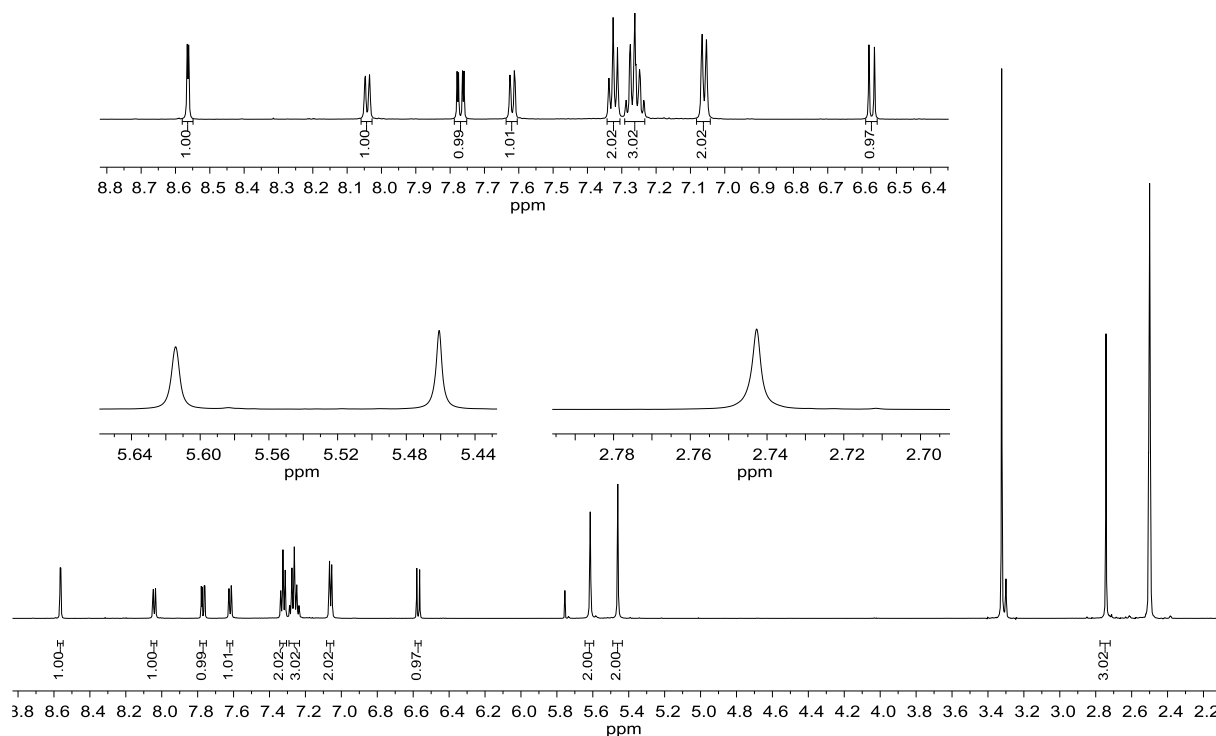
Substanz:	Äquivalente DIPEA	Äquivalente Pyridonbaustein 12
Dimethylierter Isoxazolbaustein <b>13</b>	16.55	2.64
Methylierter Isoxazolbaustein <b>14</b>	3.65	0.77
Imidazolbaustein <b>15</b>	4.08	1.12
Benzylierter Indolbaustein <b>17a</b>	2.20	1.29

**Tabelle 4.2:** Finale Reaktionsbedingungen für die Kupplung des Pyridonbausteins **12** und der Generation A Heterocyclen.

Für die Bestätigung der Synthesen wurden alle Verbindungen vollständig charakterisiert. Als Beispiel soll der benzylierte Indolwirkstoff **20** in Abbildung 4.15 dienen. Dabei zeigte der Pyridonteil, wie auch in allen anderen hergestellten Wirkstoffen, das vorausgesagte Aufspaltungsmuster inklusive der  $^4J_{H,H}$ -Kopplung zwischen den beiden  $\alpha$ -Cyano-Protonen. Im Vergleich zu dem Substrat **17a** fällt auf, dass die Indolsignale bei einer Benzylierung eine deutliche Verschiebung erfahren und als einzelne Protonen im Spektrum beobachtet werden können. Neben den CH<sub>2</sub>-Gruppen ist ebenso wie bei der Plattform **152** (siehe Kapitel 4.4.) ein weiterer Signalsatz, jedoch wesentlich schwächer ausgeprägt, zu erkennen, welcher auf eine mögliche Pyridon-Pyridin-Tautomerie hinweist, die das Signal erklären könnte.

Alle hergestellten Heterocyclen wurden nach der erfolgreichen Synthese in *in vitro* Tests mit dem S1P<sub>2</sub>-Rezeptor in dem Testsystem von Levkau *et al.* getestet (siehe Kapitel 4.5.).<sup>[3,40,48,72]</sup> Dabei konnte insbesondere der benzylierte Indolwirkstoff **20** beste Ergebnisse erzielen (vgl. Kapitel 4.5.). Aus den Ergebnissen wurden weitere potentielle Wirkstoffe der Generation B vorgeschlagen und zur Synthese freigegeben, welche im nächsten Abschnitt behandelt werden.

#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

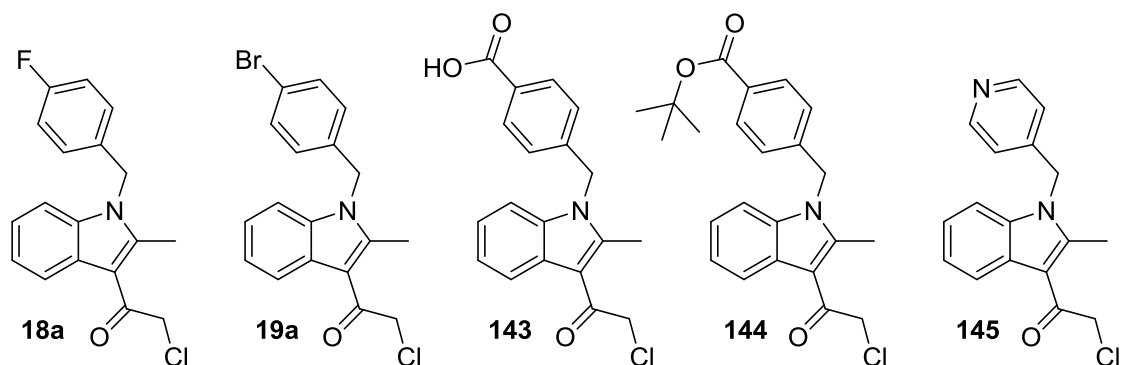


**Abbildung 4.15:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des benzylierten Indolwirkstoffs **20** mit allen Ausschnitten in deuteriertem DMSO bei 600 MHz.

#### 4.3.3. Generation B: Derivatisierung des Indols

Nach den erfolgreich getesteten Systemen der Generation A sollten nun verschiedene Substitutionen am Benzylrest eingeführt werden (Abbildung 4.16). Hierbei sollten insbesondere die Biostabilität und Wasserlöslichkeit optimiert werden. Dafür sollten Halogenierungen als mögliche Biostabilitätsfaktoren als auch wasserlösliche Gruppen wie eine Carbonsäure, bzw. über den korrespondierende *tert*-Butylester, eingeführt werden. Als weiterer interessanter Baustein sollte das Pyridin-substituierte Indol **145** hergestellt werden, welches ebenfalls als Salz bessere wasserlösliche Eigenschaften sowie einen interessanten Vergleich zur benzylierten Variante verspricht.

#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

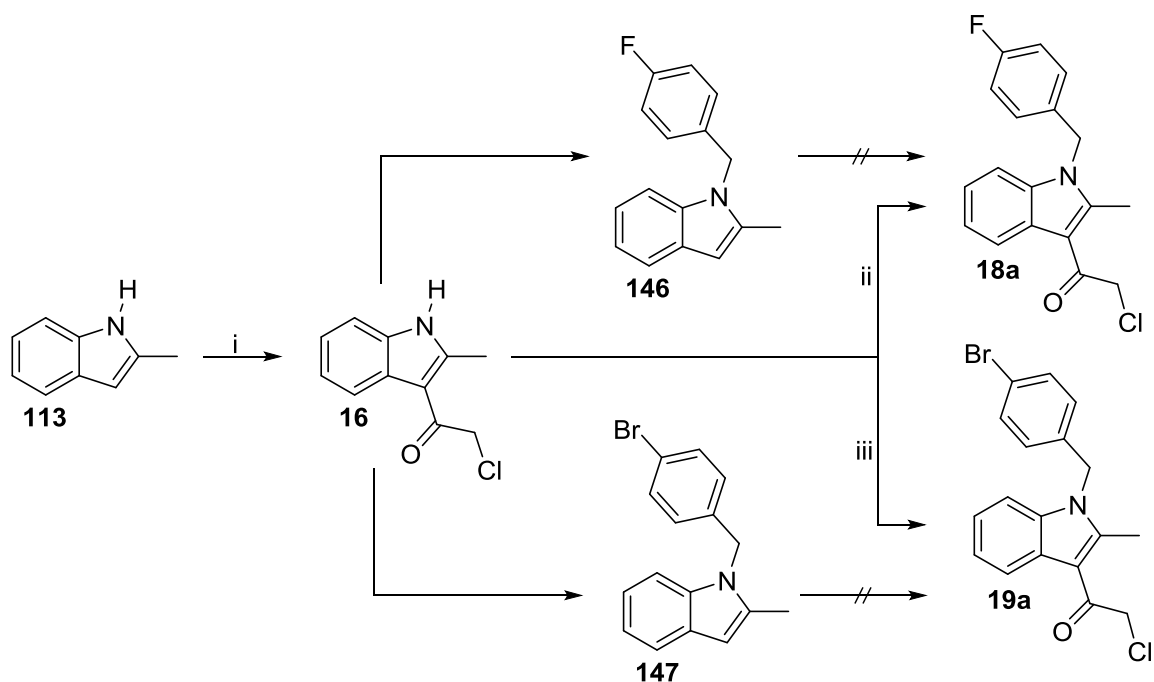


**Abbildung 4.16:** Zielverbindungen der Generation B.

Die Synthese der einzelnen Verbindungen sollte nahezu analog der benzylierten Verbindung **20** erfolgen. Sowohl die fluorierten als auch die bromierten Verbindungen **18a** und **19a** ließen sich ohne Probleme über den Syntheseweg aus dem bereits in Generation A acylierten Baustein **16** herstellen. Die freie Carbonsäure **143** sollte aus dem *tert*-Butylesterbaustein **144** durch saure Entschützung hergestellt werden. Doch aufgrund der nicht erfolgreichen Synthese ebendieses Substrates konnte die darauffolgende Arbeit nicht weiter durchgeführt werden. Alle Versuche, die eine Kupplung des *tert*-Butylesterbenzylbromids zur finalen Chloracetylverbindung **144** beinhalteten, führten nicht zum Produkt, sondern lediglich zu einer Vielzahl an Nebenprodukten, die nicht weiterverwendet werden konnten, oder zur Reisolierung des Substrats. Es wurden ebenso erneut die bereits für den Benzylbaustein **17a** verwendeten Basen getestet, welche aber keine positiven Ergebnisse erbrachten.

Bei der Synthese des fluorierten Bausteines **18a** wurde, wie auch beim bromierten Baustein **19a**, eine Doppelstrategie in der jeweiligen Synthese durchgeführt (Schema 4.11). Hierzu wurde erneut geprüft, ob sich der Stickstoff in guten Ausbeuten mit den substituierten Benzylbromiden alkylieren lässt oder ob sich im vergleichbaren Maßstab bei der Benzylierung mit unsubstituierten Benzylbromid doppelte Alkylierungen ergeben. Da das Resultat der doppelten Alkylierungen an Position 3 wie bereits am benzylierten Indol **17a** beobachtet und erneut bestätigt werden konnte, wurden die Alkylierung anschließend am bereits acylierten Indol durchgeführt.

#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose



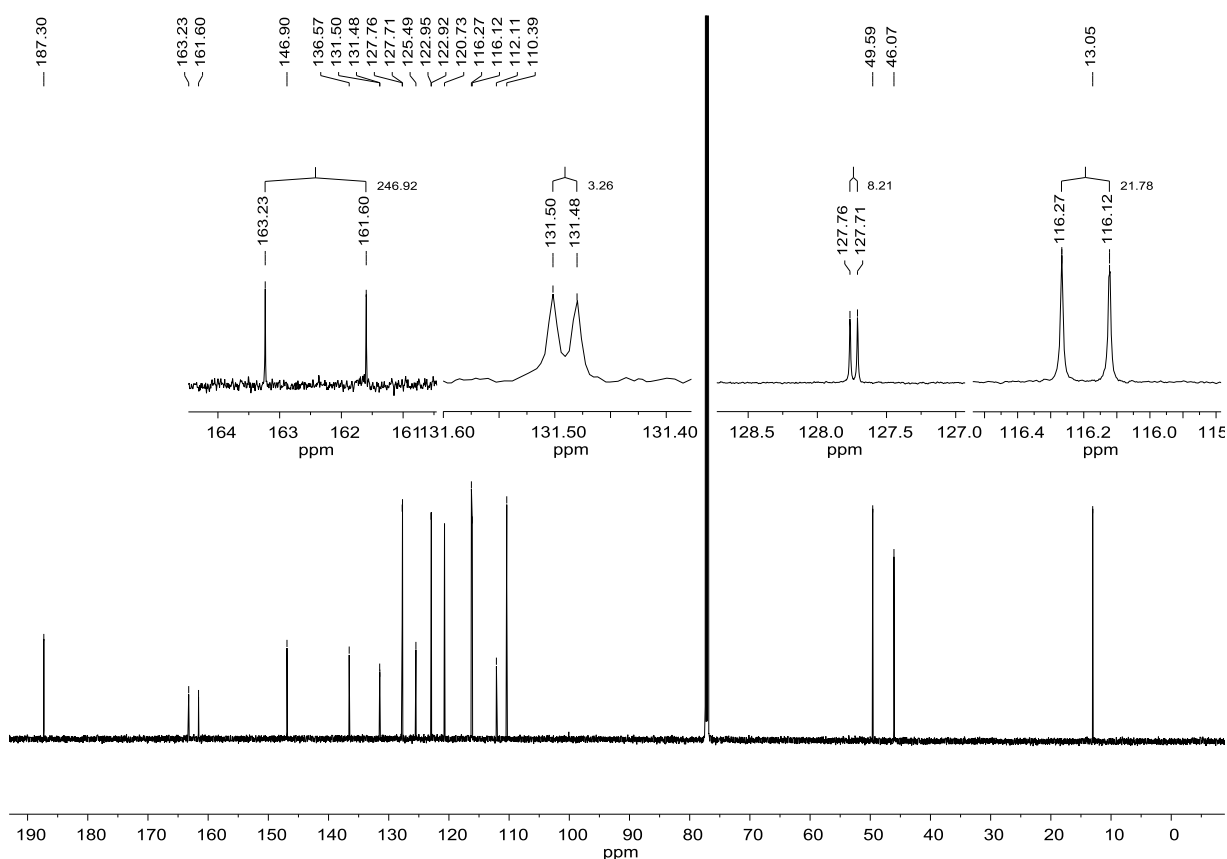
**Schema 4.11:** Synthese der bromierten und fluorierten benzylierten Indolbausteine **18a** und **19a**.  
Reaktionsbedingungen: i) DBU, 0 °C, Chloressigsäurechlorid, DCE, 90 °C, vier Stunden, 77%;  
ii) 4-Fluorbenzylbromid, Cäsiumcarbonat, DMF, RT, über Nacht, [18]-Krone-6 **142**, KCl, Acetonitril, Rückfluss, über Nacht, 42%;  
iii) 4-Brombenzylbromid, Cäsiumcarbonat, DMF, RT, über Nacht, [18]-Krone-6, KCl, Acetonitril, Rückfluss, über Nacht, 61%.

Da die Syntheseroute über das zunächst acylierte Indol **16** auch in den Ausbeuten wesentlich erfolgreicher als jene über eine Alkylierung im ersten Schritt war, wurde auf eine aufwändige Aufreinigung der gemischt doppelt alkylierten Indole verzichtet. Auch hier musste, wie schon bei der unsubstituierten Benzylierung der Generation A, für den Erhalt der Reinsubstanzen mit Kaliumchlorid und Kronenether **142** in Acetonitril gekocht werden. Freiwerdendes Bromid bei der Benzylierung zeigte hier teilweise erneut, dass die Chlorverbindungen **18a** und **19a** substituiert und somit ein Produktgemisch mit **18b** und **19b** entstehen konnte. Die fluorierte Spezies zeigte nach erfolgreicher Synthese zusätzlich zu den erwarteten NMR-Signalen noch die entsprechenden  $J_{C,F}$ -Kopplungen, die von Fluor zu erwarten sind (siehe Tabelle 4.3 und Abbildung 4.17). Die bromierte Spezies konnte zusätzlich insbesondere über das massenspektrometrisch charakteristische Isotopenmuster identifiziert werden.

#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

$^1J_{C,F}$	246.9 Hz
$^2J_{C,F}$	21.8 Hz
$^3J_{C,F}$	8.2 Hz
$^4J_{C,F}$	3.3 Hz

**Tabelle 4.3:** C-F-Kopplungskonstanten für den fluorierten Indolbaustein **18a**.



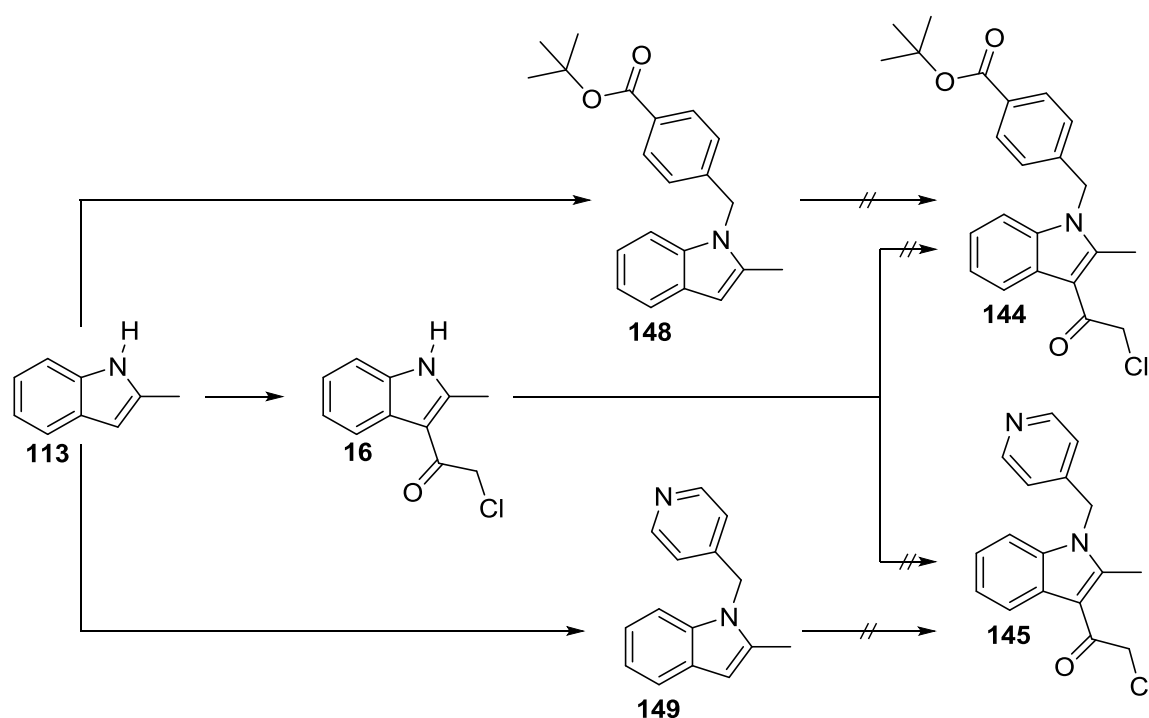
**Abbildung 4.17:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des fluorierten Indolbausteins **18a** mit den jeweiligen Ausschnitten für die aus den C-F-Kopplungen resultierenden Dubletts. Gemessen in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.

Die fluorierte Verbindung **18a** konnte final mit einer Gesamtausbeute von 32%, die bromierte Verbindung **19a** mit einer leicht höheren Gesamtausbeute von 43% über zwei Stufen erhalten werden. Die durchaus geringeren Ausbeuten im Verhältnis zur einfacheren benzylierten Verbindung **17a** lassen sich mit weniger betriebenem Optimierungsaufwand beschreiben, da für die halogenierten Verbindungen noch kein Upscaling wegen nicht vorhandener Notwendigkeit erfolgt ist.

Die Synthese der freien Carbonsäure **143** und dessen *tert*-Butylesters **144** wurde wie bereits bei den halogenierten Bausteinen über eine Doppelstrategie forciert (Schema 4.12). Dabei war

#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

die Synthese des Esters der primäre Schritt, aus welchem final durch Verseifung die freie Carbonsäure **143** hergestellt werden sollte. Eine Alkylierung mit dem 4-*tert*-Butylesterbenzylbromid konnte, trotz schlechter Ausbeuten und aufwändiger Aufreinigung, zum Zielprodukt gelangen. Die anschließend durchgeführte Acylierung hingegen konnte nicht das gewünschte Produkt erreichen, da es zum Teil zu Zersetzungen oder lediglich zur Reisolierung der Substrate kam. Die Synthese über die acylierte Verbindung **16** zeigte in allen durchgeführten Temperatur- und Lösungsmittelprofilen nur einen mäßigen Umsatz und keine Produktbildung. So mussten beide Verbindungen zunächst außer Acht gelassen werden, sollen aber in einer späteren Syntheseroute (Vgl. Kapitel 4.6.) wieder aufgegriffen werden.



**Schema 4.12:** Fehlgeschlagene Syntheseroute der alkylierten Indolbausteine **144** und **145**.

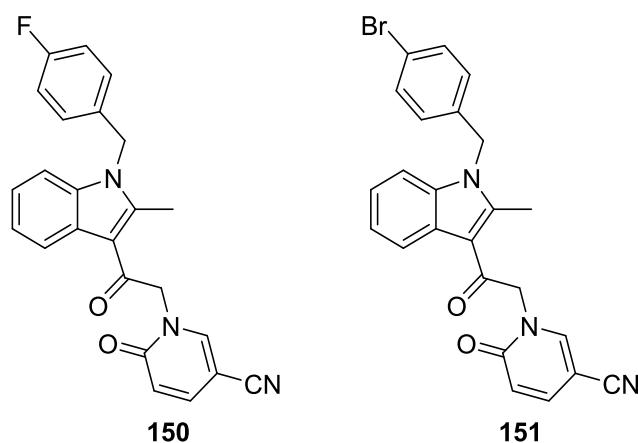
Ähnlich verhielt sich die Synthese des Pyridinylsubstituenten. Hierbei konnte zunächst noch eine direkte Alkylierung des Indols **149** mit einer hervorragender Regioselektivität durchgeführt werden, bei der eine Zweitalkylierung nicht beobachtet werden konnte. Es konnte eine mäßige Ausbeute von 20% für das Produkt erhalten werden. Jedoch war ein weiterer Umsatz mit einer Acylierung an Position 3 anschließend nicht weiter möglich. Dabei konnte der Baustein **145** zwar massenspektrometrisch aus dem Rohprodukt nachgewiesen werden, nach anschließender säulenchromatographischer oder durchgeführter extraktiver Aufreinigung konnte aber trotz mehrfacher Versuche kein Produkt isoliert werden. Es konnte hierbei zwar ein vollständiger Umsatz beobachtet werden, nach der Aufarbeitung war es aber nicht möglich, Produkte mit Ausnahme der Substrate zu isolieren sowie zu identifizieren. Es wurde dafür eine Vielzahl an Synthesen und Reaktionsbedingungen getestet. Des Weiteren konnten bei den Versuchen, einen Pyridinylrest anzubringen, vermehrt Zersetzungen der Rohprodukte



beobachtet werden. Es ist davon auszugehen, dass eine Kombination eines Chloracetylrestes in Gegenwart eines Pyridinylindols, wenn überhaupt, nur schwierig zu bearbeiten ist.

#### 4.3.4. Generation B: Kupplung mit dem Pyridonbaustein

Aufgrund der erfolgreichen Synthese der zwei verschiedenen Indolbausteine wie in Kapitel 4.3.3. beschrieben konnten diese für die Synthese der Zielverbindungen (Abbildung 4.18) eingesetzt werden. Sowohl der fluorierte Baustein **18a** als auch die bromierte Variante **19a** zeigten hierbei einen quantitativen Umsatz. Es konnten somit zwei neue Verbindungen hergestellt werden, welche mit dem S1P<sub>2</sub>-Rezeptor getestet werden konnten.



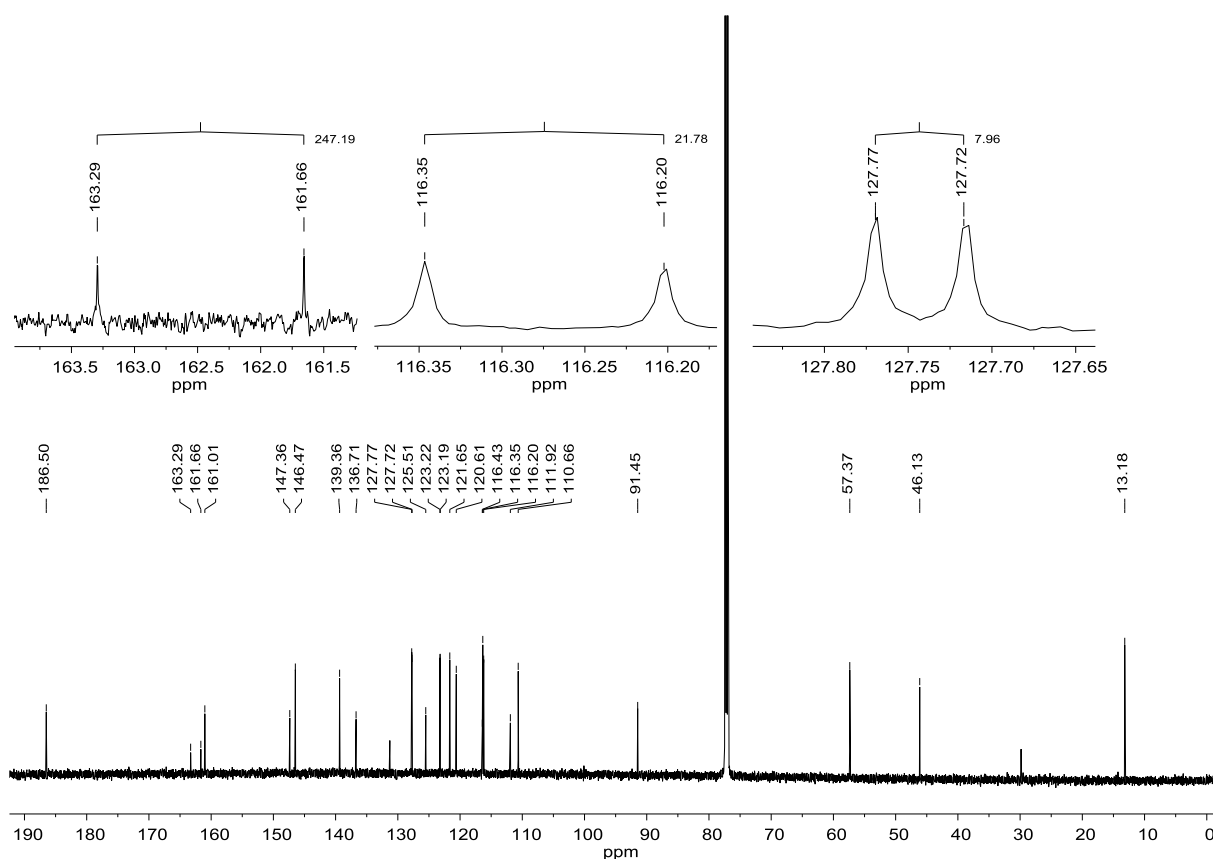
**Abbildung 4.18:** Die Produkte der Kupplung mit dem Pyridon **12**: Der fluorierte und der bromierte Indolwirkstoff **150** und **151**.

Auch bei diesen beiden Verbindungen konnten wieder die halogenspezifischen Wechselwirkungen in unterschiedlichen Analyseverfahren beobachtet werden. Für den fluorierten Indolwirkstoff **150** konnten erneut die C-F-Kopplungen im <sup>13</sup>C-NMR betrachtet werden (Tabelle 4.4, Abbildung 4.19). Im Gegensatz zum fluorierten Indolbaustein **18a**, bei dem Kopplungen bis <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub> beobachtet wurden, konnten beim fluorierten Indolwirkstoff lediglich die <sup>1-3</sup>J<sub>C,F</sub>-Kopplungen beobachtet werden. Für den bromierten Indolwirkstoff **151** hingegen konnte in der massenspektrometrischen Analyse die jeweiligen Bromisotope für eine Bestätigung der Synthese detektiert werden (Abbildung 4.20).

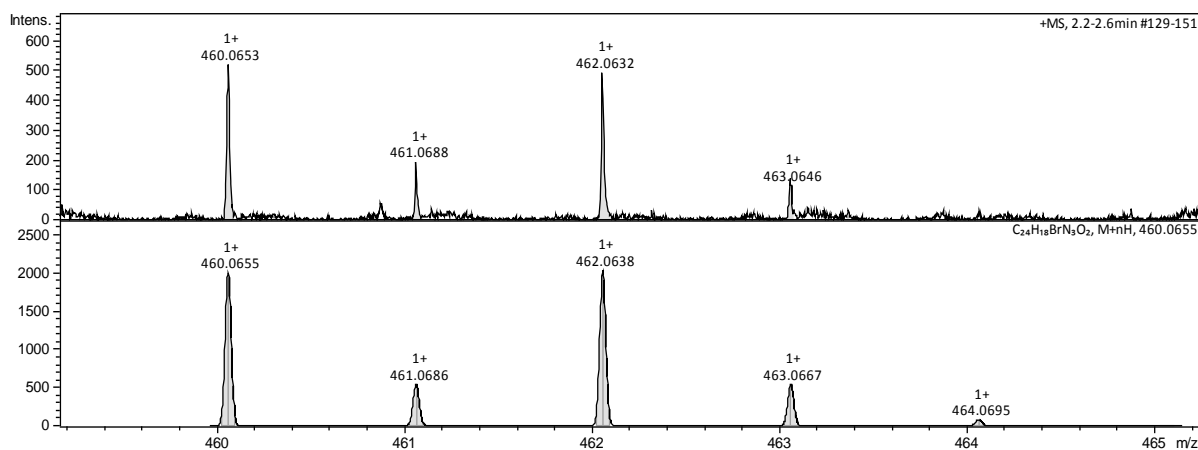
<sup>1</sup> J <sub>C,F</sub>	247.2 Hz
<sup>2</sup> J <sub>C,F</sub>	21.8 Hz
<sup>3</sup> J <sub>C,F</sub>	8.0 Hz

**Tabelle 4.4:** C-F-Kopplungskonstanten für den fluorierten Indolwirkstoff **150**.

#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose



**Abbildung 4.19:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des fluorierten Indolwirkstoffs **150** mit den jeweiligen Ausschnitten für die aus den C-F-Kopplungen resultierenden Dubletts. Gemessen in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.

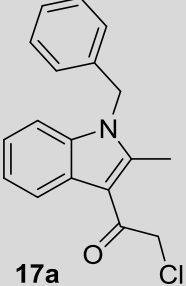
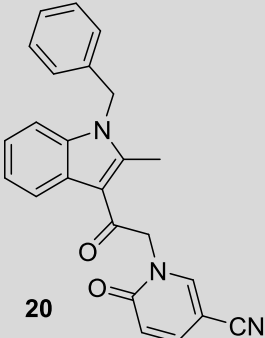
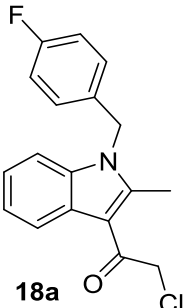
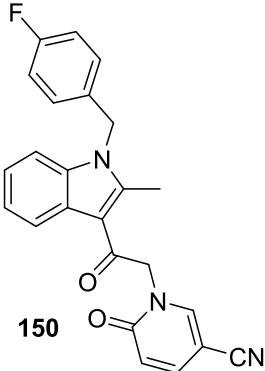
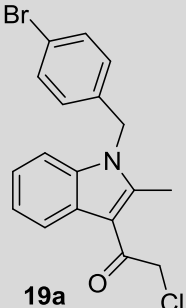
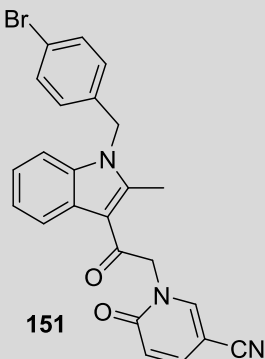


**Abbildung 4.20:** Massenspektrum des bromierten Indolwirkstoffs **151** als Protonenaddukt mit dem erkennbaren Brom-typischen Isotopenmuster. Im oberen ist das gemessene, im unteren Spektrum die simulierten Massensignale zu sehen.

Dadurch dass die Ausbeuten im quantitativen Bereich liegen (Tabelle 4.5), ist davon auszugehen, dass die gewählten Reaktionsbedingungen (DMF, Rückfluss, 48 Stunden, nach 24 Stunden war der Umsatz noch nicht vollständig) den Optimalbereich erreicht haben. Ebenfalls wurde der Überschuss an DIPEA-Äquivalenten im Vergleich zum benzylierten

4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

Baustein **17a** erhöht, was den vorherigen Erkenntnissen der Heteroaromatenkupplungen im Vergleich zum Baseneinsatz in Kapitel 4.3.2. widerspricht. Es wird hiermit jedoch auch der Beweis gebracht, dass ein überstöchiometrischer Einsatz der sterisch anspruchsvollen Base keine negativen Auswirkungen auf die Ausbeute hat.

Substrat:	Äquivalente DIPEA	Äquivalente Pyridonbaustein 12	Produkt:	Ausbeute
 <p><b>17a</b></p>	2.20	1.29	 <p><b>20</b></p>	71%
 <p><b>18a</b></p>	3.32	1.22	 <p><b>150</b></p>	quant.
 <p><b>19a</b></p>	4.06	1.89	 <p><b>151</b></p>	quant.

**Tabelle 4.5:** Reaktionsbedingungen für die Kupplung des Pyridonbausteins **12** und der Generation B Indole im Vergleich zum benzylierten Indolbaustein **17a**.

#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

---

Abschließend konnten somit zwei weitere Verbindungen hergestellt werden, um in dem Testsystem nach Levkau *et al.* auf ihren Einfluss der Osteoblastenaktivität untersucht zu werden. Alle Ergebnisse dieser Untersuchungen werden in Kapitel 4.5. behandelt und liefern weitere Grundlagendaten zur Erstellung entsprechender Synthesevorschläge.

#### 4.4. Synthese einer Plattform für die einstufige Derivatisierung

Ein besonders reizvolles Ziel ist die Synthese einer Plattform (**152**), auf derer Basis in einfachen Synthesen weitere Derivatisierungen stattfinden können. Die einfachste Variante dieser Plattform ist in Abbildung 4.21 dargestellt. Ausgehend von dem freien Stickstoff am Indol kann eine Vielzahl an möglichen Alkylierungen getestet werden, um somit eine möglichst große Diversifikation an Testsubstanzen zu generieren.

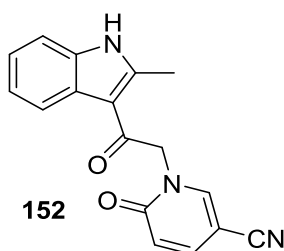
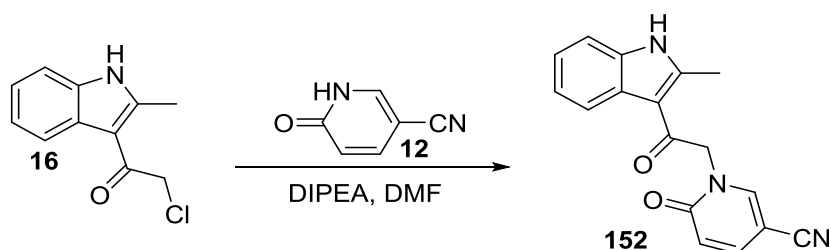


Abbildung 4.21: Plattform für weitere Derivatisierungen (**152**).

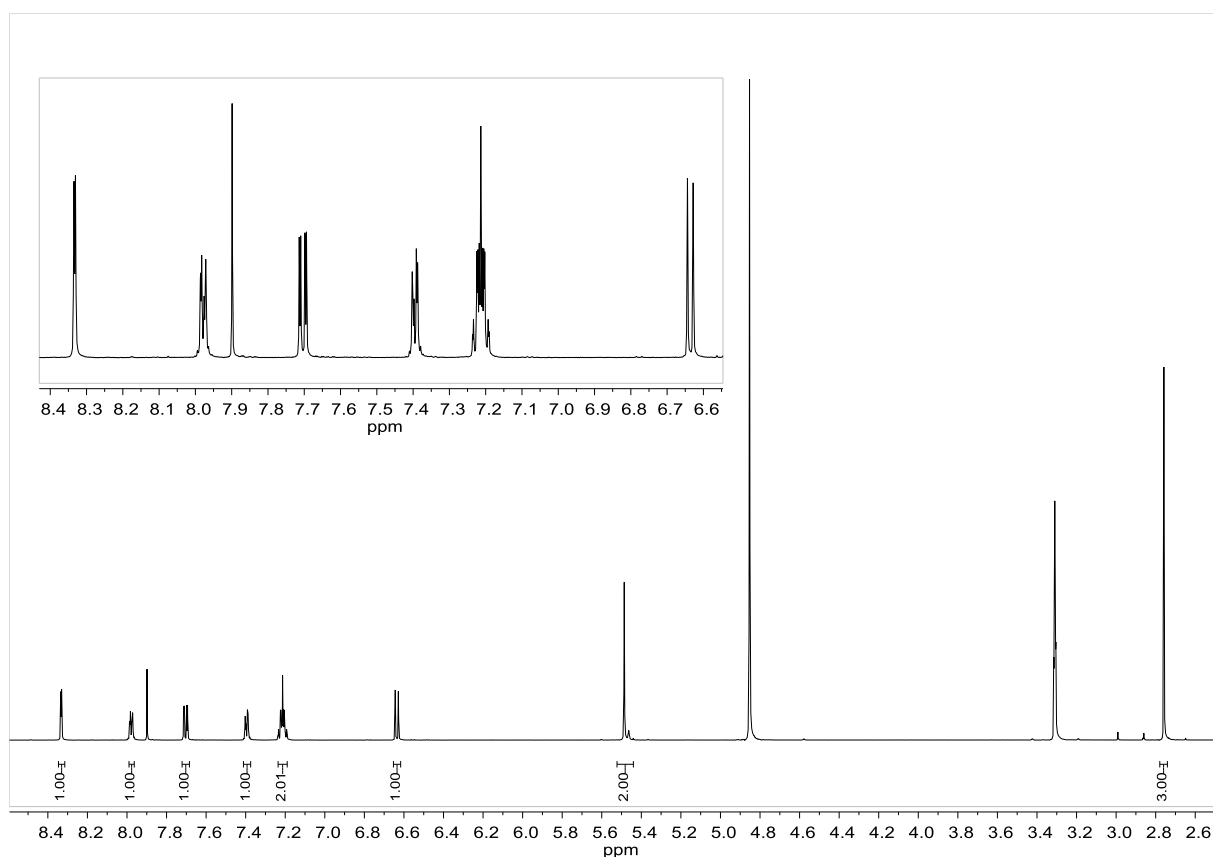
Die freie Plattform konnte unter den Pyridon-Kupplungsbedingungen (Schema 4.13), wie sie schon in den benzylierten Substanzen **17a**, **18a** und **19a** zuvor verwendet worden sind, erfolgreich hergestellt werden.



Schema 4.13: Synthese der offenen Plattform für die Entwicklung weiterer Indolwirkstoffe. Reaktionsbedingungen: DIPEA, DMF, 70 °C, über Nacht.

Für die Bestätigung der Synthese dient das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in Abbildung 4.22. Der Ausschnitt zeigt die entsprechenden Aufspaltungen im aromatischen Bereich, in dem sowohl für den Pyridonteil **12** als auch den aromatischen Indolteil **16** die gewünschten Kopplungen beobachtet werden können. Lediglich die Acetylprotonen bei 5.49 ppm zeigen eine leichte Verunreinigung, die säulenchromatographisch nicht entfernt werden konnte. Diese mögliche Verunreinigung kann unterschiedlich stark bei den anderen substituierten Indolwirkstoffen **20**, **151** und **150** beobachtet werden. Es ist zu vermuten, dass es sich um ein Tautomer der hergestellten Plattform **152** am Pyridon (Pyridon-Pyridin-Tautomer) handeln könnte, welches besonders in der Verschiebung der CH<sub>2</sub>-Protonen deutlich wird.

#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

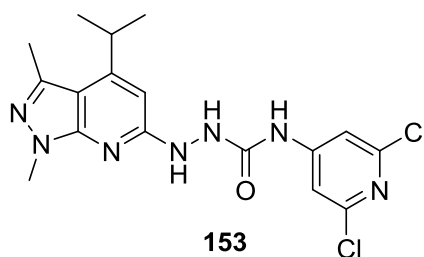


**Abbildung 4.22:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der erfolgreich hergestellten Plattform **152** aufgenommen in MeOD bei 600 MHz.

Für das Kupplungsprodukt konnte eine Ausbeute von 71% erhalten werden. Die Ausbeute weicht somit nicht im großen Maß von denen der Kupplungen, die bereits an den verschiedenen benzylierten Indolen durchgeführt wurden, ab. Auch diese Plattform **152** wird in den *in vitro* Tests im System von Levkau *et al.* überprüft. Ergebnisse für die Verbindung liegen jedoch zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vor.<sup>[3,40,48,72]</sup> Es ist jedoch erkenntlich, dass die Verbindung aufgrund des freien Indolstickstoffes bereits eine gesteigerte Wasserlöslichkeit besitzt.

## 4.5. Testergebnisse und Dockingexperimente

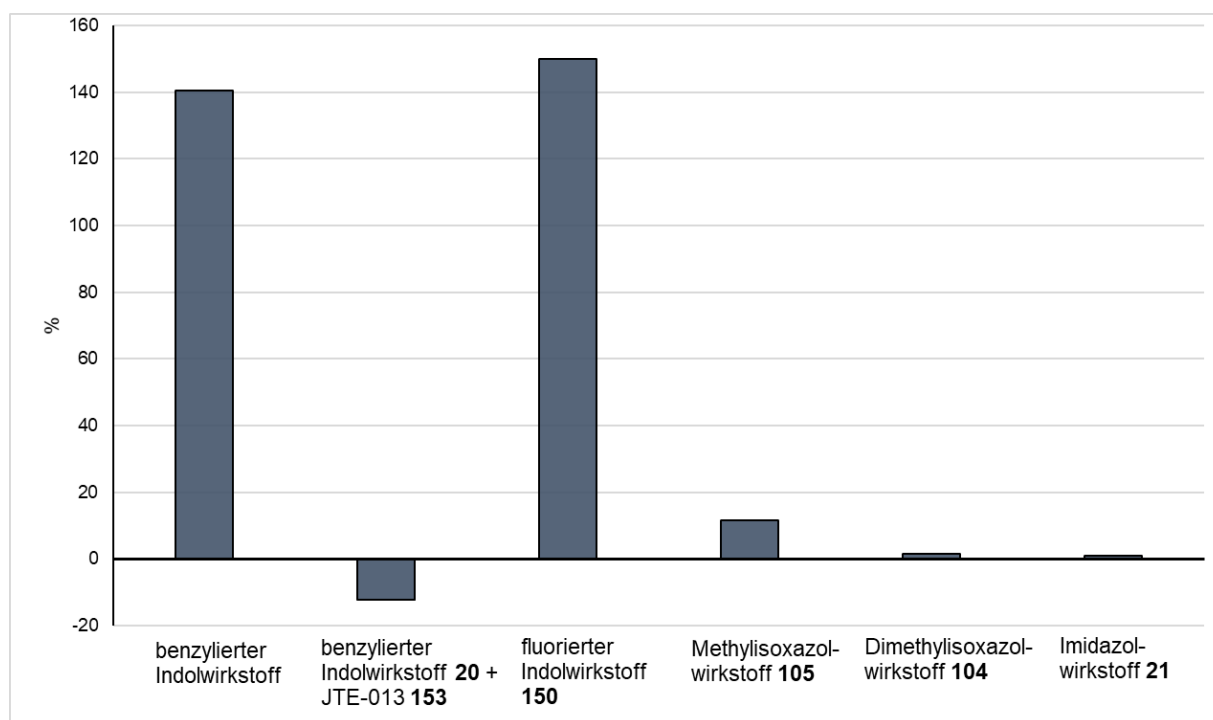
Alle hergestellten Substanzen wurden *in vitro* Tests des Systems von Levkau *et al.* unterzogen und auf Reversibilität und relative Aktivität im Verhältnis zu normalaktivem S1P untersucht.<sup>[3,40,48,72]</sup> Als Inhibitor wurde JTE-013 **153** (Abbildung 4.23), ein S1P<sub>2</sub>-Rezeptor Antagonist, eingesetzt. Dieser kann im besten Fall die Aktivierung, die durch einen Agonisten erfolgt, vollständig aufheben und den S1P<sub>2</sub>-Rezeptor wieder in den desaktivierten Zustand versetzen.<sup>[73,74]</sup>



**Abbildung 4.23:** S1P<sub>2</sub>-Antagonist und Inhibitor JTE-013 **153**.

Die Verbindungen wurden allesamt in DMSO vorgelöst und in einer 5 µM wässrigen Lösung eingesetzt. Die Referenzierung der Tests wurde auf eine 5 µM wässrige Sphingosin-1-phosphat-Lösung bezogen. Bei den Untersuchungen (Abbildung 4.24) zeigte sich, dass die Indolverbindungen **20** und **150** den S1P<sub>2</sub>-Rezeptor nahezu in der natürlichen Aktivität, welche das Sphingosin-1-phosphat **94** erreichen kann, hebt. Der natürliche Ligand erreicht zwar höhere Werte zur Aktivierung auch bei geringerer Konzentration, wurde im Vergleich aber aus testverfahrenstechnischen Gründen in geringerer Konzentration als die synthetisierten Wirkstoffe eingesetzt. Der Brom-substituierte Indolwirkstoff **151** konnte bisher keine messbaren Ergebnisse erzielen und wird somit in Abbildung 4.24 nicht berücksichtigt. Eine weitere Testsequenz hierfür befindet sich derzeit in Arbeit. Wenn bei der positiv durchgeführten Messung mit der benzylierten Indolverbindung **20** der Inhibitor JTE-013 eingesetzt wird, kann die gemessene Aktivität wieder auf ein Minimum gesenkt werden.<sup>[74]</sup> Dass die Aktivität, wie in Abbildung 4.24 zu sehen, in den negativen Bereich sinkt, ist zudem noch weitergehend als Vorteil zu betrachten, da der Inhibitor somit den synthetisierten Liganden besser verdrängen kann als den natürlichen Liganden Sphingosin-1-phosphat **94**.

#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose



**Abbildung 4.24:** Aktivitätsvergleich der Heterocyclen (5  $\mu\text{M}$ ) als Calciumsignal in % relativ zu Sphingosin-1-phosphat (2  $\mu\text{M}$ ) mit 100%.

Die Abweichung der einzelnen aus den Testsystemen erhaltenen Ergebnisse voneinander ist jedoch noch so hoch, dass die unter Abbildung 4.24 gezeigten Aktivierungen weitestgehend mit Vorsicht betrachtet werden müssen. Dies kann insbesondere am benzylierten Indolwirkstoff beobachtet werden. Da dieser in unterschiedlichen Chargen hergestellt wurde, die auch vergleichend vermessen wurden, konnten unterschiedliche Aktivitäten beobachtet werden. In der Konzentration von 5  $\mu\text{M}$  (bezogen auf 2  $\mu\text{M}$  Sphingosin-1-phosphat **94**) konnten Werte von 107 – 141%, in der Konzentration von 1  $\mu\text{M}$  (bezogen auf 1  $\mu\text{M}$  Sphingosin-1-phosphat) Werte von 72 – 121% relativer Aktivierung erreicht werden. Dies kann zum einen auf unterschiedliche Lösungsansätze und deren Fehler zurückzuführen sein, jedoch auch auf die Qualität der unterschiedlichen Chargen. Obwohl die Substanzen in bestmöglicher Art und Weise aufgereinigt worden sind, können auch die nicht mehr detektierbaren Verunreinigungen eben jene Abweichung verursachen. Daher soll die Abbildung 4.24 somit nur von qualitativer Natur betrachtet werden, da bisher noch keine relativen Fehler aufgrund von zu geringer Datengrundlage berücksichtigt werden können. Dass der benzylierte Wirkstoff **20** aber bereits auch in 1  $\mu\text{M}$  wässriger Lösung hervorragende Ergebnisse erzielt, ist als weiterer wichtiger Hinweis für das Erreichen einer stark verbesserten Leitstruktur zu werten. Dies wird dadurch gestützt, dass auch der Fluor-substituierte Indolwirkstoff **150** in 1  $\mu\text{M}$  wässriger Lösung einen Wert von 147% erreicht. Der bis dato vorhandene Gold-Standard CYM-5520 **10** hingegen konnte nur einen Wert von 124% erreichen. Des Weiteren konnten sowohl der fluorierte als auch der benzylierte Baustein **150** und **20** in Lösung stabil gelagert werden und nach 14 Tagen

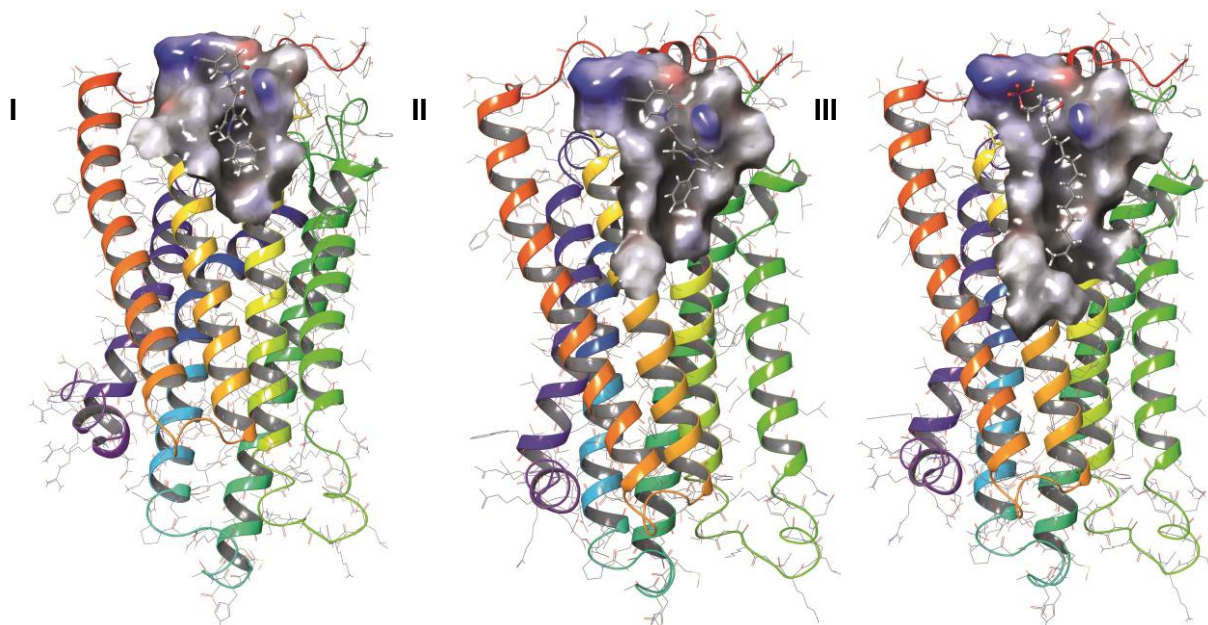


identische Aktivitäten aufweisen. Auch mit diesem Faktor konnte ein wichtiges Kriterium für die Entwicklung eines Wirkstoffes erfüllt werden.

Die Aktivität der Isoxazolwirkstoffe mit einer (**105**) bzw. zwei Methylgruppen (**104**) sowie des Imidazolwirkstoffes sind in Relation zum benzylierten Indolwirkstoff **20** sehr klein. Diese Information führt dazu, dass die Stoffklasse dieser beiden Heterocyclen vorerst keine weitere Beachtung finden wird, da eine größere Struktur-Wirkungs-Beziehung unwahrscheinlich ist. Was hieraus jedoch geschlossen werden kann, ist, dass noch immer eine gewisse Aktivität vorhanden ist, die vermutlich auf die Strukturaktivität des Pyridonbausteins **12** zurückgeht. Schlussfolgernd sollte für eine weitere Derivatisierung eben dieses Pyridon weiterhin Bestandteil des Wirkstoffes sein und kann als wichtiges Schlüsselement betrachtet werden. Es ist möglich, dass die fünfgliedrigen stickstoffhaltigen Heteroaromaten entgegen dem möglicherweise genau passenden Substitutionsmuster des CYM-5520 **10** keine gesteigerte Aktivität besitzen.

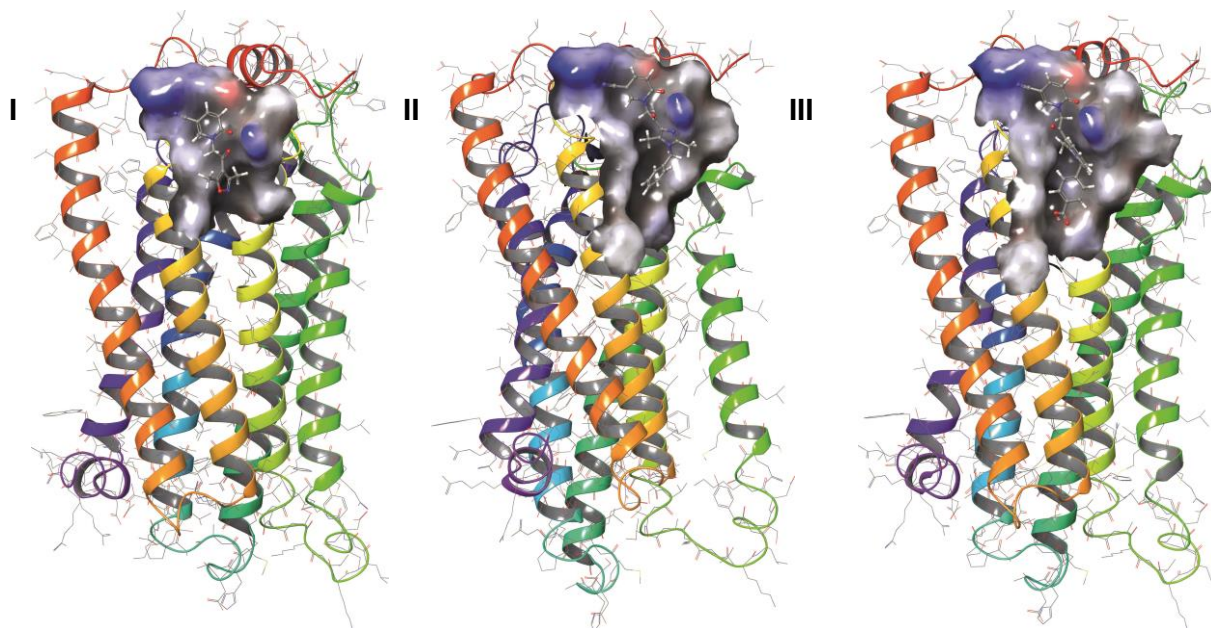
Dass die Aktivitäten der hergestellten Systeme derart drastisch voneinander abweichen, wird besonders beim Indolwirkstoff deutlich, der eine große Affinität an der Bindeposition zeigt. Um dieses zu bestätigen, wurden in der Region des S1P<sub>2</sub>-Rezeptors, in welcher die wichtige Bindetasche liegt, virtuelle Dockingexperimente durchgeführt. Dabei wurden für alle Dockings die gleichen Parameter wie Areal, Genauigkeitsstufen und Minimierungen in der Schrödinger® Maestro-Plattform eingehalten.<sup>[75]</sup>

Die ersten durchgeführten Dockingexperimente wurden zunächst unter Schrödingers Induced Fit Protokoll durchgeführt.<sup>[76]</sup> Hierzu wurde im ersten Schritt das Protein, der S1P<sub>2</sub>-Rezeptor, in der Software vorbereitet und alle Bindungen minimiert.<sup>[77]</sup> Der Rezeptor wurde aus einem theoretischen Modell mit vollständig aufgeklärter Sequenz erhalten, da zum Zeitpunkt der Erstellung der Rechnungen noch keine vollständige Kristallstruktur vorliegt.<sup>[78]</sup> Im nächsten Schritt wird der entsprechende Ligand, welcher auf der Maestro-Plattform von Schrödinger® strukturell minimiert wurde, mit dem Glide-Docking Prozess innerhalb des vorher definierten Areals in einem einfacheren Dockingprozess platziert. Hierfür wird der S1P<sub>2</sub>-Rezeptor zunächst als starres Protein angenommen. Aus den erhaltenen Ligand-Rezeptor-Strukturen kann dann mithilfe des Induced Fit Protokolls anhand der van-der-Waals-Radien und Coulomb-Kräfte eine dynamische Struktur erstellt und die bisher gedockten Liganden neu bewertet werden.<sup>[79-81]</sup> Aus diesen Bewertungen, welche auf der Basis von flexiblen Seitenketten des S1P<sub>2</sub>-Rezeptors erstellt wurden, werden anschließend mittels des Moduls *Prime* vergleichbare Ergebnisse erhalten, die zunächst noch ohne Lösungsmiteleinfluss berechnet sind.<sup>[82]</sup>



**Abbildung 4.25:** Vergleich der in Maestro über Induced Fit gedockten Wirkstoffe. I) CYM-5520 **10**; II) Benzylierter Indolwirkstoff **20**; III) Sphingosin-1-phosphat **94**.

Wie in Abbildung 4.25 zu sehen ist, verhalten sich die Strukturen sowohl für das CYM-5520 **10** als auch für den benzylierten Indolwirkstoff **20** ähnlich. Der Pyridonbaustein **12** legt sich, reproduzierbar mit den verschiedenen simulierten Substanzen, perfekt in die Bindetasche. Leichte Abweichungen dieser Einheit sind lediglich durch das im Induced Fit Docking verschobene Rückgrat des S1P<sub>2</sub>-Rezeptors zu erklären. Es ist zu vermuten, dass das Pyridon in der Bindetasche, in welcher der aktive Phosphatkopf des Sphingosin-1-phosphates **94** liegt, sehr gut interagieren kann. Wenn man beispielhaft das CYM-5520 **10** sowie den hergestellten benzylierten Indolwirkstoff **20** vergleicht, fällt auf, dass die Methylgruppe am Heteroaromaten in Richtung des Rezeptors zeigt. Ob es sich hierbei um einen aktivierenden oder lediglich um einen den größeren Resten ausweichenden sterischen Faktor handelt, müsste vergleichend mit neuen Derivatisierungen der Indolmethylgruppe betrachtet werden. Hierbei würden insbesondere Fluorierungen an dieser Position lohnend sein, da keine sterischen, jedoch größere elektronische Änderungen des Wirkstoffes an dieser Position gelingen könnten und somit ein aktivierender Mechanismus untermauert werden könnte. Als Hinweis hierauf lässt sich unter Abbildung 4.26 der Dimethylisoxazolwirkstoff **104** nennen, der sichtlich diese Position nicht beeinflusst und auch in den *in vitro* Tests entsprechend schlechter abgeschnitten hat. Dem entgegengesprechend wäre der Imidazolwirkstoff **21** zu nennen, der seine Methylgruppe in der Bindetasche äquivalent ausgerichtet hat, aber in den *in vitro* Tests ebenfalls keine guten Ergebnisse erzielen konnte. Es ist davon auszugehen, dass die Imidazolstruktur rechnerisch in Bezug auf den S1P<sub>2</sub>-Rezeptor überbewertet wird.



**Abbildung 4.26:** Vergleich der in Maestro über induced Fit gedockten Wirkstoffe. I) Dimethylisoxazolwirkstoff **104**; II) Imidazolwirkstoff **21**; III) Carbonsäure-Indolwirkstoff **143**.

Die berechneten Werte werden in sogenannten Docking Scores für alle betrachteten Strukturen ausgegeben (Tabelle 4.6). Hierbei sind für jede Struktur Spitzen- sowie auch verhältnismäßig schlechte Werte ermittelt worden. Somit ist es sinnvoll, aus den erstellten Daten Durchschnittswerte zu erstellen und diese in Vergleich zu setzen. Unter Betrachtung des natürlichen Liganden Sphingosin-1-phosphat **94** wird schnell ersichtlich, dass eben diese verschiedenen gemittelten Docking Scores stark voneinander abweichen können. So verhält sich der beste ermittelte Score von natürlichem Liganden **94**, CYM-5520 **10** und benzyliertem Indolwirkstoff **20** wie erwartet, der Imidazolwirkstoff hingegen wird völlig überbewertet. Unter Betrachtung der Durchschnittswerte fällt der natürliche Ligand, vermutlich aufgrund seiner stark von den anderen Verbindungen abweichenden strukturellen Eigenschaften, in den Docking Scores weiter zurück. Es wird aber ersichtlich, dass beide berechneten Isoxazolwirkstoffe **104** und **105** den *in vitro* Tests folgen und die schlechtesten Ergebnisse in den Docking Scores erhalten. In Bezug auf den Carbonsäure-Indolwirkstoff **143** zeigt sich, dass die Verbindung trotz der bisherigen gescheiterten Synthesen weiter von Interesse ist, da diese sowohl in den besten als auch in den durchschnittlichen Scores beste Werte erhält.

4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

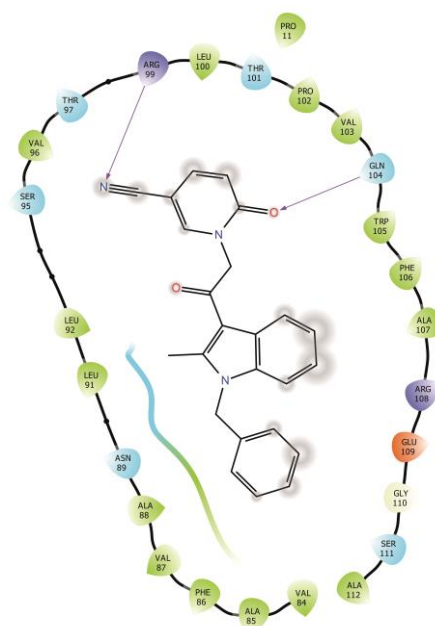
	Durchschnittswert des Dockings Scores der besten 10 Variationen in kcal/mol	Bester Docking Score nach Induced Fit Berechnung in kcal/mol	Gesamtdurchschnitt der Scores in kcal/mol
Sphingosin-1-phosphat <b>94</b>	-5.8	-7.6	-4.0
CYM-5520 <b>10</b>	-6.8	-7.5	-4.9
Benzylierter Indolwirkstoff <b>20</b>	-6.1	-7.0	-4.8
Methylisoxazolwirkstoff <b>105</b>	-5.1	-5.5	-4.0
Imidazolwirkstoff <b>21</b>	-6.0	-8.3	-4.4
Dimethylierter Isoxazolwirkstoff <b>104</b>	-4.7	-5.7	-3.9
Ungekuppelter Indolwirkstoff <b>152</b>	-5.6	-6.5	-4.2
Bromierter Indolwirkstoff <b>151</b>	-5.6	-7.3	-4.3
Fluorierter Indolwirkstoff <b>150</b>	-5.9	-6.6	-4.8
Carbonsäure-Indolwirkstoff <b>143</b>	-6.1	-7.8	-4.9

**Tabelle 4.6:** Vergleich der Verbindungen gedockt mittels Induced Fit Berechnung an den S1P<sub>2</sub>-Rezeptor.

Für einen guten Vergleich der Strukturen wurden sogenannte Ligand-Interaktions-Diagramme erstellt (Abbildung 4.27). Hier fällt auf, dass insbesondere die Aminosäuren Arginin und Glutamin an Position 99 und 104 eine entscheidende Rolle zum Bindungsmuster des Pyridonteils beitragen. Denn in allen wirksamen hergestellten Strukturen kann, äquivalent zu den in den Abbildungen 4.25 und 4.26 gezeigten Bindungsmotiven, eben jenes Pyridon **12** in

#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

der Bindetasche mit dem in *para*-Position enthaltenen Cyano- und Ketonmuster perfekt interagieren. Der weitere heterocyclische Rest der Wirkstoffe hingegen arbeitet, so scheint es aus den Berechnungen, nur allosterisch. Auch der natürliche Ligand **94** adressiert bevorzugt die Aminosäuren 99 und 104, faltet jedoch seine aliphatische Kette in der Bindetasche entsprechend. Ebenso wie das CYM-5520 **10** passen auch die benzylierten Indolwirkstoffe **20**, **151** und **150** (mit H, Br und F als *para*-Substituent) mit dem Pyridon **12** perfekt in das Bindungsmotiv, zeigen jedoch keine weiteren direkten Interaktionen mit dem Rezeptor-Rückgrat.



**Abbildung 4.27:** Ligand-Interaktions-Diagramm des benzylierten Indolwirkstoffs **20**.

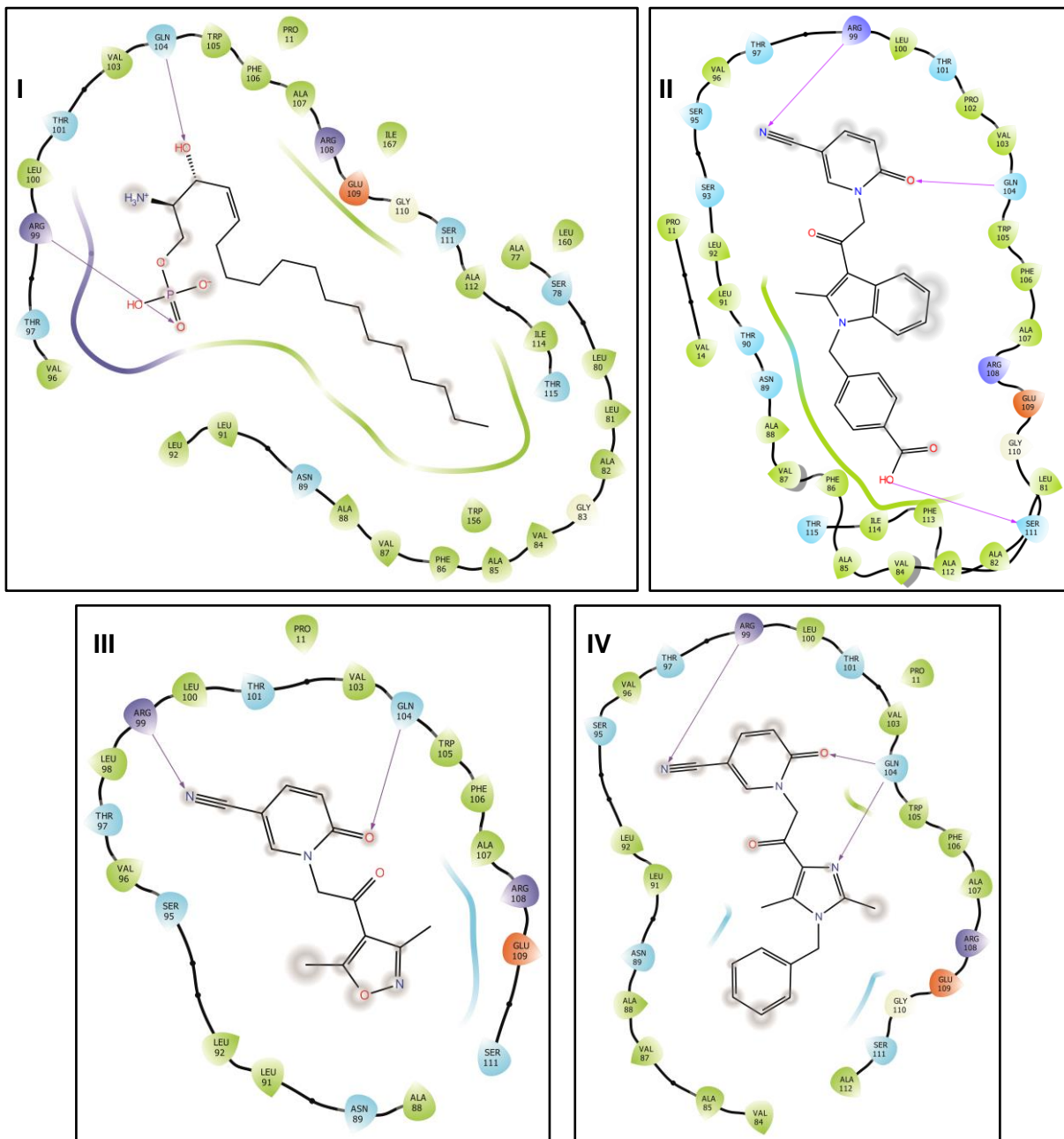
Der heteroaromatische Teil passt sich jedoch fast ausnahmslos allosterisch an die Bindetasche des Rezeptors an. Dies erklärt auch, dass zu kleine heteroaromatische Systeme wie beide Isoxazolderivate eben diese allosterische Aktivierung am S1P<sub>2</sub>-Rezeptor nicht mehr vornehmen können. Bei dem Dimethylisoxazolderivat **104** kann dieser noch in der bekannten Art und Weise interagieren, bei dem einfach methylierten Isoxazol **105** hingegen kommt es schon im Großteil der Dockingstrukturen vor, dass der heteroaromatische Rest kopfüber im Docking simuliert wird.

Anhand des Imidazolwirkstoffs **21** in Abbildung 4.28 wird deutlich, warum die durchgeführten Dockingexperimente zu einer Überbewertung dieser Substanz führen können. Durch das freie Elektronenpaar am Stickstoff des Heterocyclus können weitere Interaktionen mit dem Rezeptor kalkuliert werden, die aber nicht zwangsweise zu einer Aktivierung führen müssen. Dies erhöht auf der einen Seite die berechnete Bindungsaktivität, kann auf der experimentellen Seite jedoch für den Aktivierungsmechanismus, der noch nicht geklärt ist, hinderlich sein. Um diese Bewertung des Liganden zu stützen, wäre es von Interesse, weitere heterocyclische

#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

Systeme mit freien Stickstoff-Elektronenpaaren und einer ähnlichen sterischen Umgebung zu synthetisieren. Eine Überbewertung des unsubstituierten Indolwirkstoffs **152** konnte hingegen äquivalent zum Imidazol nicht beobachtet werden.

Bei Betrachtung des Ligand-Interaktions-Diagramms des Carbonsäure-substituierten Indolwirkstoffes **143** fällt eine weitere aktive Bindung auf (Carbonsäure – Serin 111), was die erhöhten Docking-Scores erklärt. Dies soll als weitere Motivation für fernere Synthesen dienen. Ob auch dieses Bindungsmotiv wie bereits im Imidazol zu einer Desaktivierung führt, muss experimentell nach erfolgreicher Synthese in *in vitro* Tests geklärt werden.



**Abbildung 4.28:** Vergleich der Ligand-Interaktions-Diagramme von I) Sphingosin-1-phosphat **94**; II) Carbonsäure-substituierter Indolwirkstoff **143**; III) Dimethyl-substituierter Isoxazolwirkstoff **104**; IV) Imidazolwirkstoff **21**.

#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

Um die Ergebnisse des Induced Fit Dockings besser bewerten zu können, wurden diese in einer MM-GBSA-Rechnung (Molecular Mechanics - Generalized Born Surface Area) im Modul Prime in einem Lösungsmittelmodell VSGB (Variable Dielectric Surface Generalized Born) weitergehend berechnet. Dabei werden die Ligand-Rezeptor-Strukturen erneut, aber mit Wasser als Lösungsmittel, in dem Umfeld von 5 Å des Liganden neu bewertet. Die Struktureinheiten, sowohl von Rezeptor als auch von Ligand, werden dabei wie im Induced Fit Docking nicht starr, sondern dynamisch betrachtet. Die daraus resultierenden Ergebnisse werden in Tabelle 4.7 gezeigt. Dabei wird unter der Spalte MM-GBSA dG Bind die Bindungsenergie gezeigt, die aus dem Komplex abzüglich Liganden und Rezeptor entsteht. Der Zusatz MM-GBSA dG Bind (NS) betrachtet zusätzlich, dass keine Spannungen gelöst werden, um den Komplex zu formen, weshalb diese Energien höher liegen, somit aber teilweise mehr oder weniger stark von den vormals berechneten Werten abweichen. Dabei konnte mit einer Differenz von 18.7 kcal/mol für den Carbonsäure-substituierten Indolwirkstoff **143** der höchste Wert und mit 1.8 kcal/mol der niedrigste Wert für den benzylierten Indolwirkstoff **20** erhalten werden.

	<b>MM-GBSA dG Bind in kcal/mol</b>	<b>MM-GBSA dG Bind (NS) in kcal/mol</b>
Sphingosin-1-phosphat <b>94</b>	-94.4	-101.5
CYM-5520 <b>10</b>	-56.0	-63.2
Benzylierter Indolwirkstoff <b>20</b>	-56.9	-58.7
Methylisoxazolwirkstoff <b>105</b>	-36.9	-41.1
Imidazolwirkstoff <b>21</b>	-47.7	-65.9
Dimethylierter Isoxazolwirkstoff <b>104</b>	-37.4	-50.8
Ungekuppelter Indolwirkstoff <b>152</b>	-44.0	-48.9
Bromierter Indolwirkstoff <b>151</b>	-61.2	-68.0
Fluorierter Indolwirkstoff <b>150</b>	-58.2	-62.9
Carbonsäure-Indolwirkstoff <b>143</b>	-63.0	-81.7

**Tabelle 4.7:** Vergleich der mittels MM-GBSA Rechnung an den S1P<sub>2</sub>-Rezeptor angepassten Verbindungen.

#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

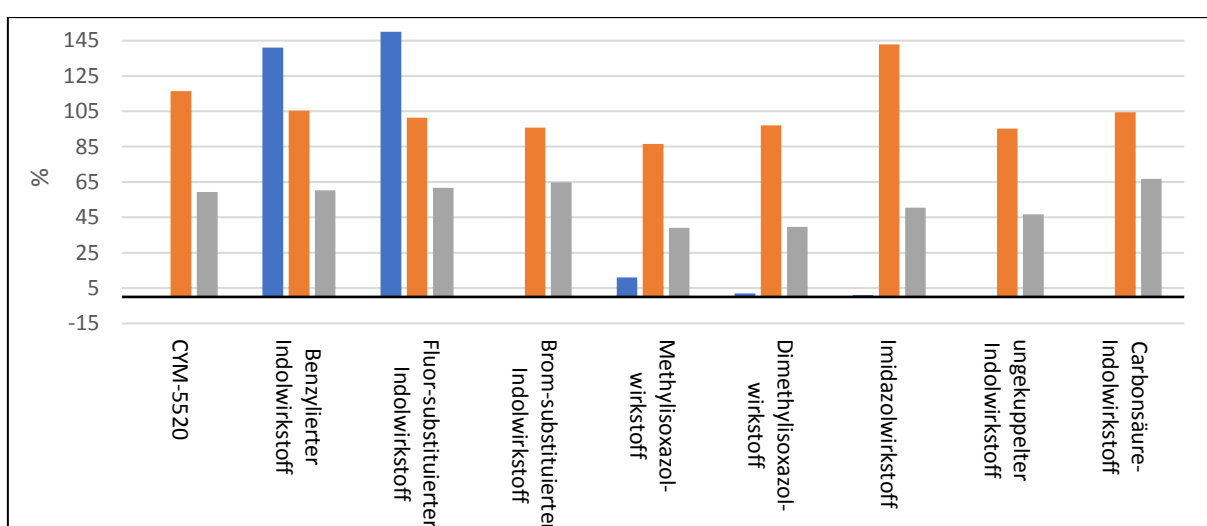
---

Es ist bemerkenswert, dass dem natürlichen Liganden in dieser Rechnung besonders starke Bindungsaffinitäten zugeschrieben werden, die weitaus über den anderen berechneten Strukturen liegen. Dass das CYM-5520 (**10**), der benzylierte **20** wie auch die halogenierten benzylierten Indolwirkstoffe **151** und **150** in ähnlichen Affinitätsbereichen liegen, war zu erwarten, ebenso dass es erneut eine Überbewertung des Imidazolwirkstoffes **21** gibt. Auch die Isoxazolwirkstoffe zeigen die erwarteten, schwächeren Bindungsaffinitäten. Der ungekuppelte Indolwirkstoff hingegen, von dem gerade in einer Berechnungsumgebung einer Wasserbox aufgrund der Stickstoff-Wasser-Beziehung mehr erwartet worden ist, erreicht keine überzeugenden Rezeptor-Ligand-Interaktionen.

Unter Betrachtung der experimentell und rechnerisch erhaltenen Werte fällt auf, dass die bisherigen Tendenzen zum Großteil zutreffend sind, auch wenn die Herangehensweisen, um eine Bindungsaffinität abzuleiten, rechnerisch und experimentell vollkommen unterschiedlich sind. Der Imidazolwirkstoff, der in den berechneten Werten stärker abschneidet als z.B. der benzylierte Indolwirkstoff, fällt hier besonders aus der Reihe. Für beide Isoxazolwirkstoffe, die in den experimentellen Werten wesentlich schlechter abgeschnitten haben, kann auch in den Rechnungen eine niedrigere Tendenz der Affinität erhalten werden. Der Vollständigkeit halber wurden sowohl die Werte vom berechneten CYM-5520 (**10**) als auch vom Brom-substituierten **151**, dem ungekuppelten **152** und dem Carbonsäure-substituierten Indolwirkstoff **143** in Abbildung 4.29 hinzugefügt, obwohl hier keine experimentellen Daten existieren. Die Abbildung soll lediglich den Trend der einzelnen Verbindungen widerspiegeln. Die berechneten Daten sind im Vergleich zu den experimentellen Daten auch nicht auf eine unterschiedliche Konzentration von Sphingosin-1-phosphat **94** referenziert und somit vom absoluten Wert unterbewertet. Da eine Erhöhung der Konzentration aber nicht zwangsweise mit einem entsprechenden Faktor ermittelt werden kann, wie es sich bei den experimentellen Daten für den benzylierten Wirkstoff **20** gezeigt hat, soll Abbildung 4.29 allein von qualitativer Natur betrachtet werden.



#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose



**Abbildung 4.29:** Aktivitätsvergleich der Heterocyclen im Vergleich unter Referenzierung auf den natürlichen Liganden Sphingosin-1-phosphat mit 100%. Blau = experimenteller Wert; Orange = Induced Fit Berechnung; Grau = MMGBSA dG Bind. Für CYM-5520 (**10**), den Brom-substituierten **151**, den ungekuppelten **152** sowie den Carbonsäure-Indolwirkstoff **143** liegen keine vergleichbaren experimentellen Daten vor.

Um die Ligand-Rezeptor Systeme abschließend vergleichend zu beurteilen, wurden MD (Molecular Dynamics) Rechnungen unter dem Modul Desmond durchgeführt.<sup>[83]</sup> Dabei werden die bereits im Vorfeld gedockten Komplexe in ein virtuelles Lösungsmittelmodul auf Basis von einer wässrigen Pufferlösung, wie sie in lebensnaher Umgebung zu finden wäre, gesetzt. In einer Rechnung, welche weder Ligand noch Rezeptor als starres Molekül behandelt, werden dann Kriterien zur Bewertung dieser Komplexe erschaffen und mit Bezug auf ein gewähltes Zeitfenster (100 Nanosekunden) in ihren möglichen Interaktionen betrachtet. Das Zeitfenster wurde so gewählt, dass die üblichen Interaktionen wie Bindungsbrüche und -bildungen, Wasserstoffbrückenbindungen wie auch ihr Transfer, Rotationsdiffusion und letztendlich auch die Bindung von Liganden, allosterische Effekte sowie Neu- oder Umfaltung des Rezeptors stattfinden können. Die Faltprozesse können jedoch, aufgrund der größeren Zeitspanne, die sie abdecken (bis zu  $10^3$  Sekunden), nur in einem begrenzten Bereich betrachtet werden. Für länger angesetzte Simulationen von >100 Nanosekunden wären auch die benötigten Rechenkapazitäten deutlich gestiegen und Rechencluster von leistungsfähigeren Grafikkarten benötigt gewesen.

Zur Bewertung der Strukturen werden die beiden Glide Module EModel und GScore herangezogen. Dabei wird im GScore hauptsächlich die freie Bindungsenergie des Liganden betrachtet, die unter Einfluss des Kraftfelds (elektrostatische sowie van-der-Waals-Kräfte), spezialisiert auf Docking Prozesse in virtuellen Screenings, erreicht werden kann. Der berechnete EModel-Wert legt hingegen eine höhere Gewichtung auf die Kraftfeldkomponenten, was den Vergleich verschiedener Konformere besser

#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose

möglich macht.<sup>[79,80]</sup> Es gilt jedoch in beiden Betrachtungen, dass je niedriger der Wert im Glide EModel oder im Glide GScore, desto stärker kann die Ligand-Rezeptor-Interaktion angenommen werden.

	Glide EModel in kcal/mol	Glide GScore in kcal/mol
Sphingosin-1-phosphat <b>94</b>	-27.3	-1.3
CYM-5520 <b>10</b>	-54.6	-6.9
Benzylierter Indolwirkstoff <b>20</b>	-43.4	-5.4
Methylisoxazolwirkstoff <b>105</b>	-28.0	-4.3
Imidazolwirkstoff <b>21</b>	-40.9	-5.4
Dimethylierter Isoxazolwirkstoff <b>104</b>	-29.5	-4.3
Ungekuppelter Indolwirkstoff <b>152</b>	-33.2	-4.8
Bromierter Indolwirkstoff <b>151</b>	-55.9	-6.1
Fluorierter Indolwirkstoff <b>150</b>	-45.5	-5.8
Carbonsäure-Indolwirkstoff <b>143</b>	-68.2	-7.8

**Tabelle 4.8:** Vergleich der MD-Rechnungen der einzelnen bisher behandelten Strukturen untereinander.

Unter Betrachtung der in Tabelle 4.8 erhaltenen Werte ist auffällig, dass der natürliche Ligand Sphingosin-1-phosphat (**94**) in beiden Berechnungsvarianten die schlechteste Position übernimmt. Dies ist in Hinsicht auf die Ligand-Rezeptor-Interaktion nicht verwunderlich, da der natürliche Ligand vermutlich eine wesentlich erhöhte Reversibilität am Rezeptor besitzt. Die Spitzenposition wird, wie auch schon in den zuvor durchgeführten Rechnungen, vom Carbonsäure-Indolwirkstoff **143** eingenommen. Dies ist trotz erhöhter Wasserlöslichkeit im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen ein Hinweis auf eine erhöhte Affinität, die jedoch auch für fernere *in vitro* oder *in vivo* Tests die Problematik der schlechten Reversibilität mit sich bringen könnte. Sowohl beide Isoxazole als auch der ungekuppelte Indolwirkstoff zeigen erniedrigte Bindungsaffinitäten, was bei den jeweiligen Verbindungen auch bereits in vorangegangenen Rechnungen angemerkt wurde. Für den bisher überbewerteten Imidazolwirkstoff wird deutlich, dass die MD-Rechnungen diese Substanz als weniger potent

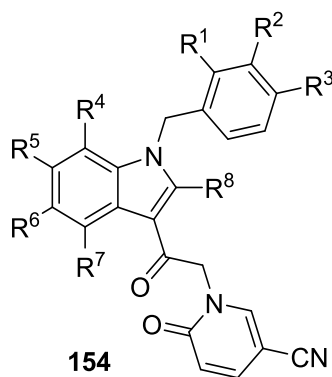
katalogisieren. Zwar konnte der exakt gleiche Wert wie auch der benzylierte Indolwirkstoff **20** erreicht werden, jedoch kann auch unter dem Wissen des negativen *in vitro* Tests davon ausgegangen werden, dass die MD-Rechnungen zu einem realistischeren Bild als die verhältnismäßig weniger aufwändigen, im Vorfeld durchgeführten Dockings führen.

Abschließend konnten Simulationen für alle hergestellten Systeme zur Bewertung dieser durchgeführt werden. Es wird deutlich, dass die verschiedenen Berechnungen teilweise Stärken als auch Schwächen besitzen, und für ein Gesamtbild der betrachteten Substanzen immer verschiedene Ansätze betrachtet werden müssen. Dabei können in den gezeigten, stufenweise durchgeführten Simulationen vorgeschlagene Strukturen herausgestellt oder auch in ihrer Wahrscheinlichkeit, potentiell wirkungsvollere Wirkstoffe zu bilden, herabgestuft werden. Es ist also für zukünftige Synthesen durchaus sinnvoll, zunächst eine Berechnung der jeweiligen Strukturen anzufertigen, um somit nicht notwendige Syntheseherausforderungen zu umgehen.

#### 4.6. Ausblick in weitere Derivatisierung der Leitstruktur

Da die bisherigen Substanzen in den *in vitro* Studien größtenteils erfolgreiche Ergebnisse erbrachten, sollen zukünftig noch weitere Derivate hergestellt werden. Das Anforderungsprofil liegt nach wie vor insbesondere in bestmöglicher Wasserlöslichkeit, um die orale Verfügbarkeit des Wirkstoffes bei optimaler Biostabilität zu erhöhen. Dabei soll die Reversibilität des Wirkstoffes am Rezeptor erhalten bleiben, um biologische Fehlfunktionen, ausgelöst durch eine dauerhafte Überaktivierung des Rezeptors, zu vermeiden.

Bei allen Synthesen soll die Funktion des Pyridons **12** zunächst weiterhin unberührt bleiben. So ist die Überlegung, am Benzyl- beziehungsweise am Indolgerüst polare Substituenten einzuführen, die eine Möglichkeit bieten, diese auch in die entsprechende Salzform (Carboxylat, Sulfonat) überführen zu können. Auch der Austausch von Wasserstoff gegen Fluorsubstituenten an verschiedenen Positionen kann einen entscheidenden Vorteil in der Biostabilität erbringen. Zudem konnte dieser Substitutionseffekt bei dem fluorierten Indolwirkstoff **150** bereits eine höhere Potenz nachweisen.

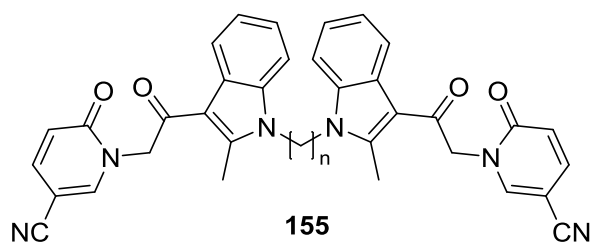


**Abbildung 4.30:** Verschiedene mögliche Substitutionspositionen für den Indolwirkstoff.

Trotz der gescheiterten bisherigen Synthese ist es nach wie vor von hohem Interesse, die Carbonsäure **143** (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> = H; R<sup>8</sup> = Me; R<sup>3</sup> = COOH) herzustellen und dieser Substanz als Carboxylat im bestmöglichen Sinne eine gesteigerte Wasserlöslichkeit zu verleihen (Abbildung 4.30). Eine Variation der Position der Carbonsäure am Benzylrest ist genauso möglich, insbesondere um vergleichende Abschätzungen zu treffen, inwiefern der Benzylrest überhaupt in die Rezeptorinteraktion am S1P eingreift. Wenn möglich sind auch multiple, löslichkeitsvermittelnde funktionelle Gruppen wie Carboxylate denkbar.

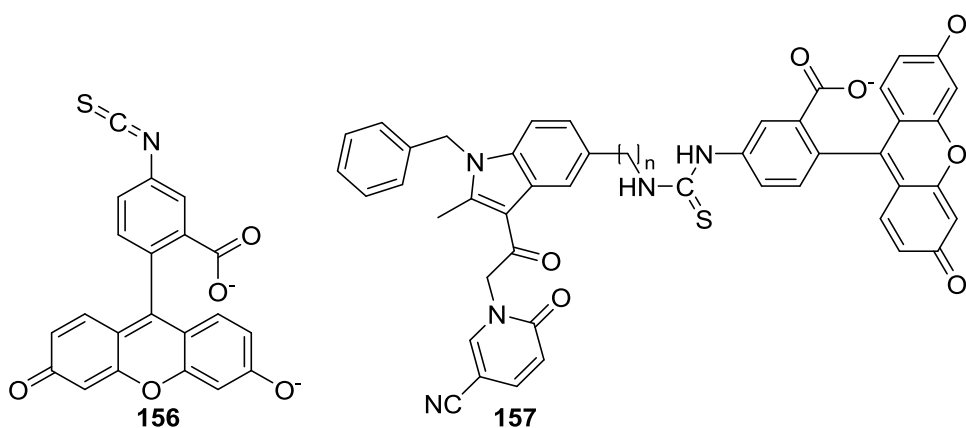
Des Weiteren sollen als alternative löslichkeitsvermittelnde funktionelle Gruppen Sulfonsäuren hergestellt werden. Auch diese können in ihre entsprechenden Sulfonate überführt werden und eine gute Wasserlöslichkeit erlangen. Es ist denkbar, die Funktion über eine direkte Sulfonierung<sup>[84]</sup> oder bei mildereren Reaktionsbedingungen über eine Chlorsulfonierung<sup>[85]</sup> am Produkt einzuführen.

#### 4. Agonisten für den S1P-Rezeptor – Die Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Osteoporose



**Abbildung 4.31:** Struktur des dimerisierten Indols **155**.

Für eine weitere Steigerung der Wirksamkeit des bisherigen erfolgreichen Systems konnte mithilfe einer Dimerisierung des unalkylierten Indolwirkstoffs ein weiterer potenzieller Kandidat ausgemacht werden (Abbildung 4.31). Dabei werden über ein Dibromalkan beliebiger Länge die beiden Indolstickstoffe des ungekuppelten Indolbausteins **152** miteinander verbrückt. Der Vorteil des Systems wäre, dass eine doppelte Erkennungseinheit vorläge und durch einen doppelt vorhandenen Pyridonrest eine erhöhte Polarität gegeben wäre. Inwieweit hierdurch eine Wasserlöslichkeit erfolgt, ist durch Abschätzungen schlecht zu ermitteln und soll nach erfolgreicher Synthese in der Praxis getestet werden. Auch hier können langfristig noch weitere wasserlösliche Reste über den Baustein **152** oder sogar durch die Alkylkette eingeführt werden. Alle bisherigen Versuche, diese Struktur mit  $n=4$  herzustellen, scheiterten zuletzt. Weitere Versuche, die Alkylkette zu variieren, sind derzeit in Arbeit.



**Abbildung 4.32:** Fluoreszenzfarbstoff Fluoresceinisothiocyanat (FITC) **156** und Beispiel für einen potenziellen S1P-Agonisten **157**, der mit einem FITC verlinkt ist.

Ein besonders reizvolles Ziel wäre hierbei die Anknüpfung eines Fluorophors an den Agonisten über eine für die Wechselwirkung mit dem S1P<sub>2</sub>-Rezeptor nicht-relevante Position (die Position wurde beispielhaft anhand der Dockingexperimente gewählt, da sie anscheinend nicht in der Bindetasche involviert ist. Siehe Abbildung 4.27). Die Verwendung eines solchen Fluorophors würde ein einfaches Readout via Fluoreszenz ermöglichen. Für diese Strategie könnte beispielsweise der kommerziell erhältliche Fluoreszenzfarbstoff Fluoresceinisothiocyanat **156**<sup>[86]</sup> in Frage kommen (FITC; siehe Abbildung 4.32), der eine sehr hohe Quantenausbeute aufweist und dessen Verwendung bereits in vergleichbaren Systemen etabliert ist. Als

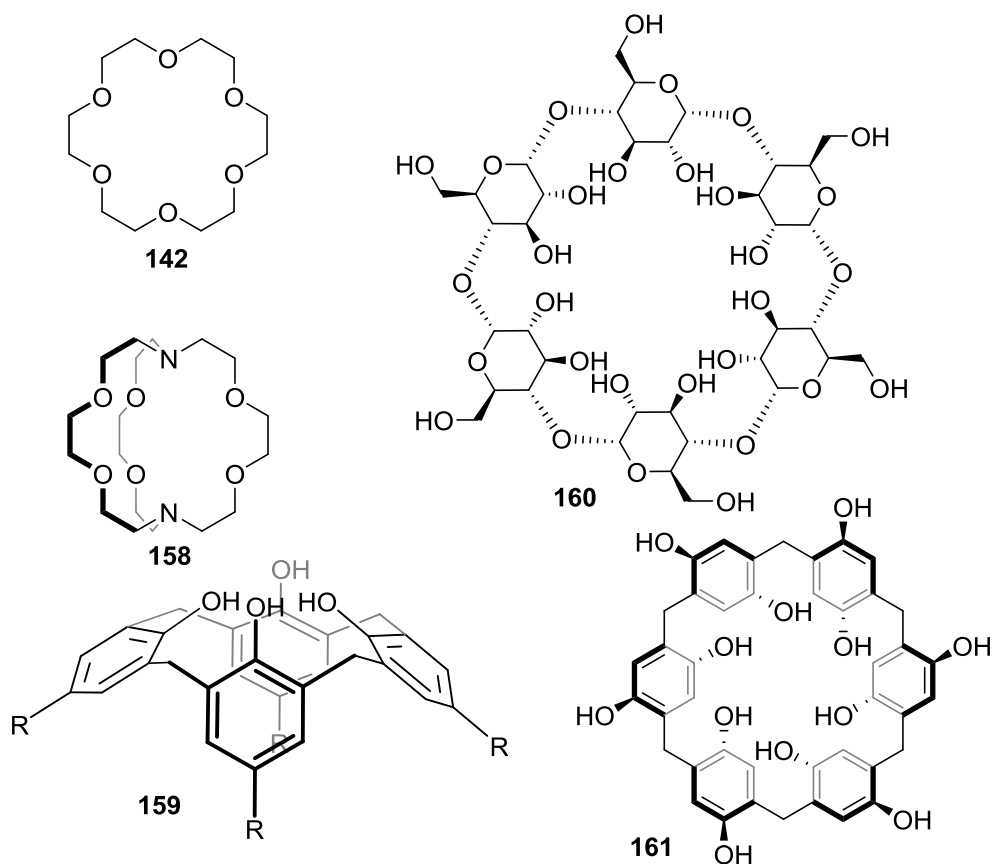
mögliches Linkersystem für diesen Farbstoff würden sich aufgrund von Biostabilitäten längere Alkylketten anbieten, wobei auch weiterhin auf Löslichkeitseigenschaften ein Augenmerk gelegt werden soll. Die entsprechende Kettenlänge muss für ein optimales Testsystem ermittelt werden. Eine vorstellbare Struktur **157** ist in Abbildung 4.32 beispielhaft anhand des benzylierten Wirkstoffes **20** aufgeführt. Nach Bedarf kann anstelle von FITC auch eine Reihe von weiteren kommerziell erhältlichen Farbstoffen mit den potentiellen S1P-Agonisten gekuppelt werden, so dass die Testplatten auch bei anderen Bedingungen (z.B. verschiedene Wellenlängen) ausgelesen werden können.

Abschließend konnte in dieser Arbeit ein Beitrag zur Erforschung und möglichen zukünftigen Behandlung der sowohl ökonomisch als auch gesellschaftlich herausfordernden Krankheit Osteoporose beigetragen werden. Mit den hergestellten Substanzen konnte die bisherige Leitstruktur CYM-5520 (**10**) abgelöst werden und mit einer neuen Verbindung, den entsprechend korrespondierenden Indolen, verbessert werden. Aus dieser Arbeit, auch insbesondere aus den Berechnungen der Dockingexperimente, wird auf der einen Seite deutlich, dass noch Optimierungsspielraum existiert, hingegen auf der anderen Seite, dass alle im Vorfeld getätigten Überlegungen hinsichtlich der zu synthetisierenden Strukturen den richtigen Pfad beschritten haben. Mit den Strukturen, wie sie in der vorliegenden Arbeit hergestellt worden sind, ist möglicherweise auch ein wichtiger Grundbaustein für weitere Grundlagenforschung von Osteoporose gelegt worden. Sowohl für die Untersuchung des mechanistischen Ursprungs als auch Möglichkeiten, diese zu behandeln, sind mit den neuen Generationen an Wirkstoffen geschaffen worden. Es kann somit zuversichtlich davon ausgegangen werden, dass in den nächsten Generationen der Menschheit dieses Leid möglicherweise gelindert werden kann.

## 5. Schaltbare Container

### 5.1. Einleitung

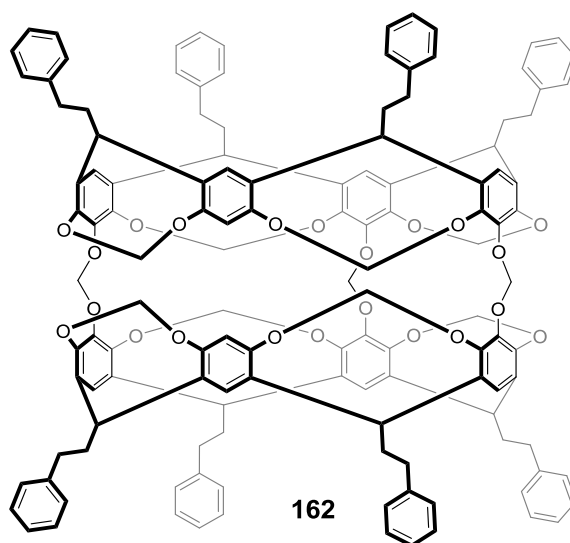
Seit jeher spielen molekulare Container eine elementare Rolle im Organismus von vielen Pflanzen, Tieren und insbesondere des Menschen. Verantwortlich dafür ist in vielen Fällen das Porphyringerüst, welches sich sowohl in den Chlorophyll- als auch in den für den Sauerstofftransport elementaren Hämoglobin-Derivaten wiederfindet.<sup>[87]</sup> Hierbei befindet sich inmitten eines pyrrolverbrückten, planaren Cyclus in der Regel ein Metallion, welches zwischen den Stickstoffen der Pyrrole eingespannt ist. Dieses bereits als molekularen Container zu beschreiben, könnte man per geometrischer Definition als falsch ansehen, da ein Container aus einer dreidimensionalen Struktur bestehen müsste.<sup>[88]</sup> Jedoch werden in der Literatur auch die von Charles Pedersen 1967 erstmals beschriebenen und synthetisch hergestellten Container, sogenannte Kronenether **142**, bereits als molekulare Container bezeichnet (Abbildung 5.1).<sup>[89]</sup> Dieser erhielt gemeinsam mit den anderen beiden Pionieren dieses Feldes, Jean-Marie Lehn und Donald J. Cram zusammen 1987 den Nobelpreis für die Entwicklung und Verwendung von Molekülen mit strukturspezifischer Wechselwirkung von hoher Selektivität.<sup>[90]</sup>



**Abbildung 5.1:** Verschiedene Beispiele molekularer Container: [18]Krone-6 (**142**), [2.2.2]Kryptand **158**, Calixaren **159**,  $\alpha$ -Cyclodextrin (**160**), Pillar[6]aren **161**.<sup>[91]</sup>

Kurz nachdem Pedersen die Synthese der Kronenether publiziert hatte, konnte Lehn sich 1973 um die Synthese der Kryptanden **158**, die direkt von ebenen cyclischen Ethern abgeleitet werden können, verdient machen.<sup>[92]</sup> Diese können als die ersten dreidimensionalen Vertreter der molekularen Container verstanden werden. Cram *et al.* versuchten bereits früh, die ersten Container zur Steuerung komplexer Reaktionen zu verwenden. Er verknüpfte zum Beispiel ein Binaphthylgerüst mit einem Kronenether, um diesen als chiralen Katalysator über die Komplexierung für eine enantioselektive Michael-Addition einzusetzen.<sup>[93]</sup>

Dass mit molekularen Containern auch reaktive Spezies teils irreversibel eingeschlossen werden können, konnten Cram *et al.* bereits 1985 mit einem Hemicarceranden **162**, bestehend aus zwei konformationsstabilisierten miteinander verbrückten Calixarenen **159**, zeigen (Abbildung 5.2).<sup>[94]</sup> Im Jahr 1991 konnten Cram *et al.* zusätzlich noch in eindrucksvoller Weise beweisen, dass sie Cyclobutadien in einem Hemicarceranden **162**, also einem durch Temperaturänderung schaltbaren Container, einschließen konnten.<sup>[95]</sup> Da Cyclobutadien eine hochreaktive, antiaromatische Verbindung ist, konnte diese bei Raumtemperatur in den Container eingeschlossen werden, welcher sich bei Temperaturen von über 100 °C öffnen ließ und dabei eine Reaktivität mit externen Molekülen ermöglichte. Dies lässt erkennen, welche Chancen ein Containersystem ermöglichen kann, wenn es reaktive Zentren maskieren und zu einem gewünschten Zeitpunkt durch einen externen Anreiz freisetzen kann.

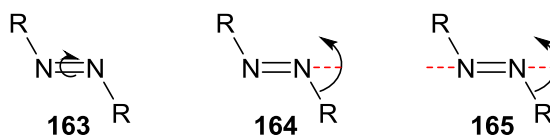


**Abbildung 5.2:** Struktur des Hemicarceranden **162** nach Cram *et al.*<sup>[95]</sup>

Um Moleküle, die eine Kavitätsumgebung bieten, mit einem Verschlusssystem zu versehen, haben sich verschiedene Möglichkeiten von Schaltprozessen etabliert. Wurde in dem System nach Cram *et al.* noch mit Temperatur geschaltet, konnten schon bald Systeme mit Licht-, Redox- oder pH-Wert-geschalteten Steuerungsmöglichkeiten implementiert werden.<sup>[96]</sup> Rebek *et al.* synthetisierten beispielsweise einen Bipyridin-verbrückten Kronenether, der über die Zugabe von entsprechend Bipyridin-komplexierenden Metallen (Palladium bzw. Wolfram) unterschiedliche Affinitäten für die Kronenether-Kalium-Bindung aufwies.<sup>[97]</sup>

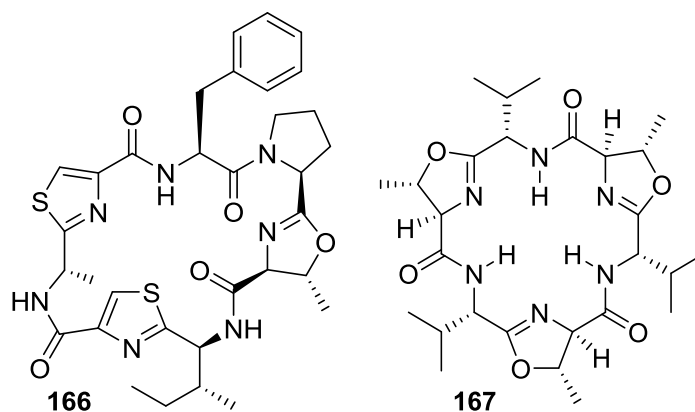


Aufgrund der schnellen Schaltfähigkeit (die auch von den entsprechenden Substitutionen abhängig ist)<sup>[98]</sup> sind insbesondere Azobenzolschalter von hohem wissenschaftlichem Interesse, um molekulare Container besser zu verstehen. Zudem ist durch die Reversibilität, ohne chemisch in das betrachtete System einzugreifen, ein großer Vorteil gegenüber anderen Schaltern gegeben. Diese Schalter besitzen die Fähigkeit, bei einer Bestrahlung mit einer Wellenlänge von etwa 350 nm ( $\pi \rightarrow \pi^*$ ) ihre Struktur von der stabileren *trans*- in die weniger stabile *cis*-Konformation umzuwandeln. Umgekehrt ist es jedoch ebenso möglich, mit einer Bestrahlung bei einer Wellenlänge von etwa 450 nm ( $n \rightarrow \pi^*$ ) die *cis*- in die *trans*-Konformation umzuwandeln.<sup>[98]</sup> Dieser Prozess kann zusätzlich auch thermisch initiiert werden und kann in Abhängigkeit von der Temperatur beschleunigt werden. Der Schaltprozess als solcher kann sowohl über einen Rotationsmechanismus (Rotation transition state) um die Bindung der Azostickstoffe (Abbildung 5.3 **163**) als auch über einen linearen Übergangszustand (Abbildung 5.3 **164** und **165**) erklärt werden. Bei dem linearen Übergangszustand (Inversion transition state) kann nicht nur einer, sondern können auch beide Substituenten linear zur Azoverbindung stehen.<sup>[99]</sup>



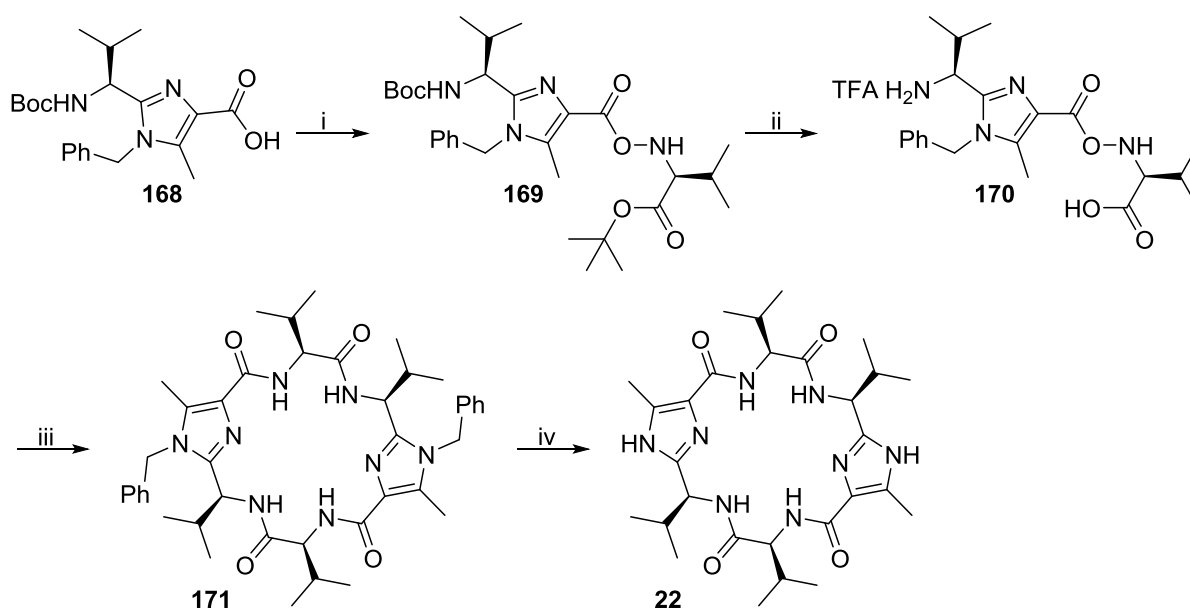
**Abbildung 5.3:** Mögliche Schaltprozesse eines Azobenzolschalters.

Die in dieser Arbeit behandelten und von Haberhauer *et al.* verwendeten chiralen Klammern entspringen einer großen Klasse an marinen Lebensformen, welche der Familie der Manteltiere angehören.<sup>[12]</sup> Diese Naturstoffklasse der Alkaloide, genauer als *Lissoclinum*-Cyclopeptide bekannt, enthält cyclische Hexa-, Hepta- und Octapeptide von in der Regel natürlichen Aminosäuren und wird von den Heterocyclen Thiazol, Dihydrothiazol und -oxazol inkorporiert begleitet.<sup>[100]</sup> Die erste publizierte Totalsynthese eines dieser *Lissoclinum*-Cyclopeptide wurde von Schmidt *et al.* im Jahr 1985, fünf Jahre nach seiner Entdeckung und struktureller Aufklärung durch Scheuer und Ireland,<sup>[101]</sup> zum Naturstoff Ulicyclamid **166** durchgeführt.<sup>[102]</sup> Eine weitere Struktur der wichtigen *Lissoclinum*-Cyclopeptide, die totalsynthetisch hergestellt werden konnten, wird mit dem Westiellamid (**167**) in Abbildung 5.4 gezeigt.<sup>[103]</sup>



**Abbildung 5.4:** Die totalsynthetisch zugänglichen Naturstoffe Ulicyclamid (**166**) und Westiellamid (**167**).

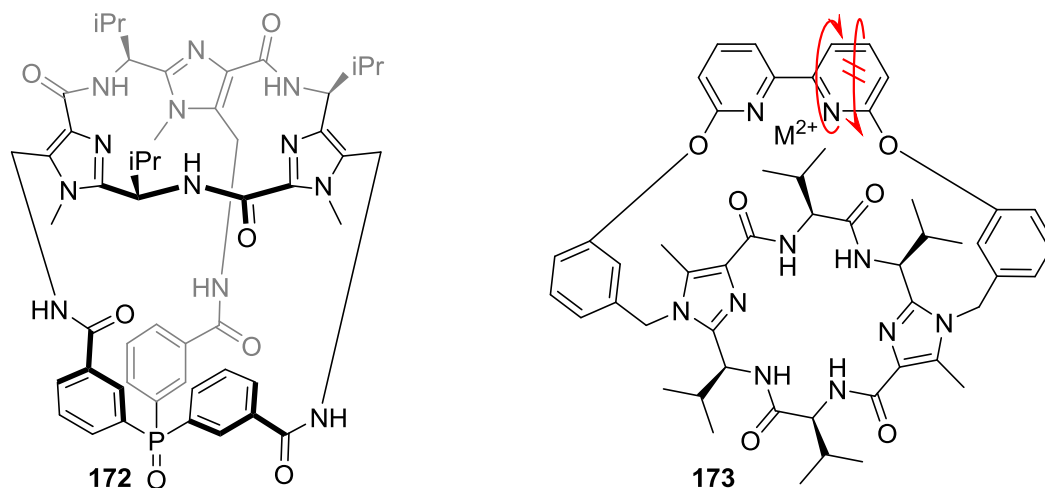
Aufgrund der großen Anzahl an Anwendungsmöglichkeiten, auch durch die zytotoxische Wirkweise dieser Cyclopeptide, entwickelte sich um diese Klasse von Naturstoffen ein großes Forschungsfeld. Rebek *et al.* berichteten erstmals 1998 von künstlichen Vertretern dieser Naturstoffklasse, die als Analoga des Westiellamid (**167**) hergestellt wurden.<sup>[104]</sup> Diese wurden im Laufe der Zeit immer weiter modifiziert und von ihrer Ursprungsform entfremdet. Die hier behandelten Cyclopeptide wurden ebenfalls auf der Basis der *Lissoclinum*-Cyclopeptide, respektive des Westiellamids (**167**), künstlich von Haberhauer *et al.* hergestellt und enthalten chirale  $C_2$ -symmetrische Imidazol-, Thiazol- und Oxazolcyclen, die wie ihre natürlichen Vertreter durch Aminosäuren voneinander getrennt sind.<sup>[11,105,106–123]</sup> Dabei konnten im Speziellen diese Imidazoleinheiten im Jahr 2002 erstmals in die Naturstoffklasse eingeführt werden (Schema 5.1).<sup>[11]</sup>



**Schema 5.1:** Synthese der chiralen  $C_2$ -symmetrischen Klammer mit Valin als Aminosäure nach Haberhauer:<sup>[115,116]</sup> i) FDPP,  $iPr_2NEt$ ,  $CH_3CN$ , 89%; ii) TFA, DCM, quant.; iii) FDPP,  $iPr_2NEt$ ,  $CH_3CN$ , 45%; iv)  $H_2$ ,  $Pd(OH)_2$ ,  $MeOH/DCM$ , 95%.

Die chiralen Klammern sind über einen mehrstufigen Syntheseprozess, je nach gewünschter Heteroaromat- bzw. Aminosäurenstruktur zugänglich.<sup>[115,116]</sup> Dafür müssen die entsprechenden Bausteine, wie sie in Schema 5.1 ausgehend von der Verbindung **168** gezeigt werden, variiert werden. In dieser Arbeit soll sich im Besonderen nur auf die  $C_2$ -symmetrische Klammer **22** konzentriert werden.

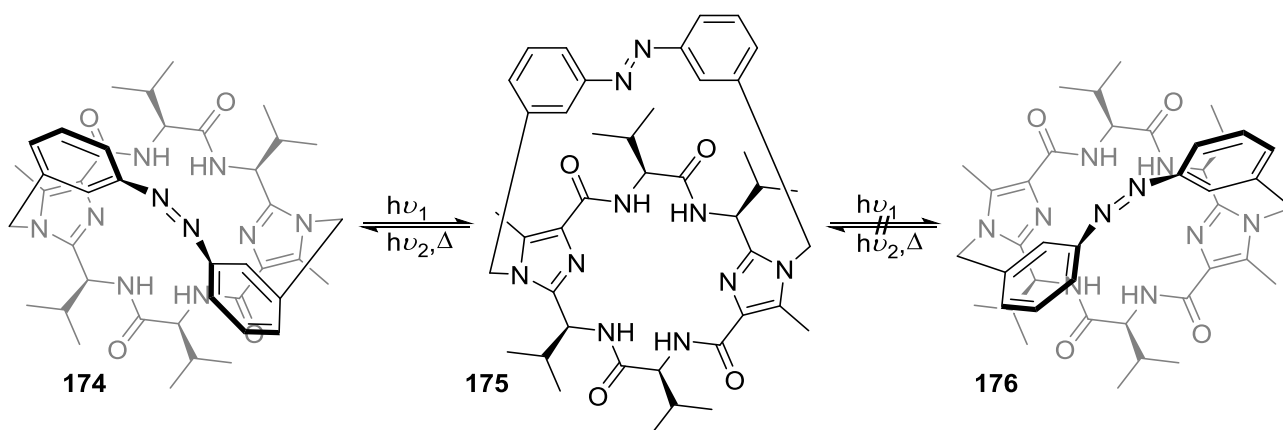
Ein wichtiger Meilenstein, diese chiralen Klammern zu Containermolekülen umzusetzen, war die Synthese des Triphenylphosphinoxid verbrückten  $C_3$ -symmetrischen Containers **172** auf Basis eines  $C_3$ -symmetrischen Imidazolcyclus, welcher in seiner Kavität einen sehr stabilen Komplex mit Chloroform bilden kann.<sup>[121]</sup> Diese Kavität wird durch die überspannte Klammer ermöglicht, die dadurch eine dreidimensionale Käfigstruktur bildet. Ebenfalls von Interesse ist, dass auch chirale Klammern bereits die Möglichkeit besitzen, durch Komplexbildung oder leichte Modifikationen eine Art Container zu generieren. Dies kann insbesondere durch die CD-Spektroskopie beobachtet werden.<sup>[113,114,117,119,120,124]</sup> Als weiteres herausragendes Beispiel dient das durch Zugabe oder Entfernung von Metallkationen unidirektional schaltbare Pendel **173**, welches aus der  $C_2$ -symmetrischen Klammer **22** und einer 2,2'-Bipyridineinheit besteht (Abbildung 5.5). Die Bipyridineinheit kann im Anschluss an die Anwesenheit eines zweiwertigen Metallkations von der symmetrischen Form aufgrund des chiralen Rückgrats lediglich in die *S*-Konformation zurückpendeln. Die *R*-Konformation ist aufgrund der chiralen Information, vorgegeben durch die Klammer, energetisch stark gehindert.<sup>[106]</sup>



**Abbildung 5.5:** Beispiele für von Haberhauer *et al.* hergestellte Imidazol-haltige Container aus verschiedenen  $C_n$ -symmetrischen Klammern: Das Triphenylphosphin-überspannte Containermolekül **172** mit einem  $C_3$ -symmetrischen chiralen Rückgrat und das über Metallionen-Koordination schaltbare  $C_2$ -symmetrische Pendel **173**.<sup>[121]</sup>

Die Kombination einer chiralen Einheit, in diesem Fall der  $C_2$ -symmetrischen Klammer **22**, mit einer Azobenzoleinheit führte zum überbrückten, photoschaltbaren System **175** (Schema 5.2).<sup>[118]</sup> Hierbei kann mit Einfluss auf das chirale Rückgrat der Azobenzolschalter

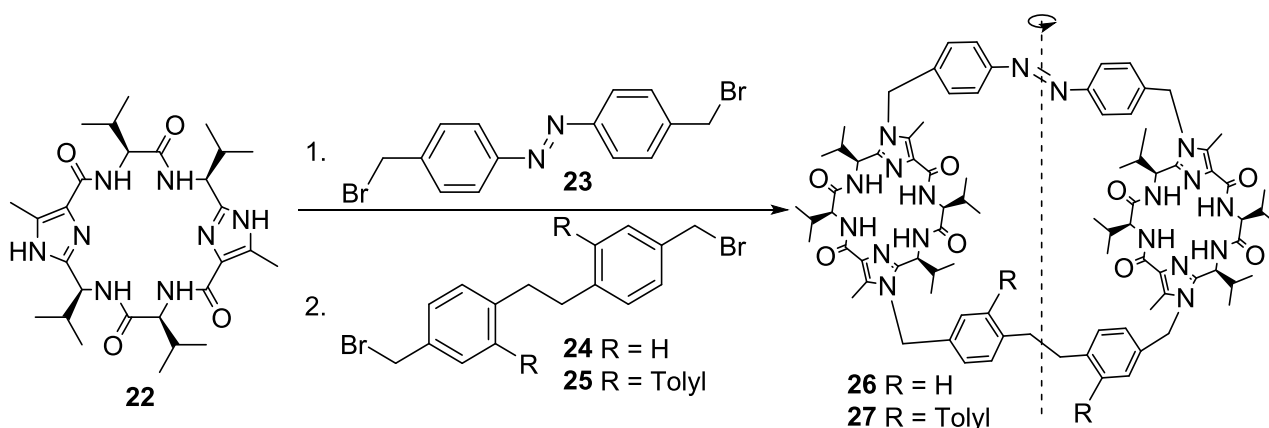
von der stabileren *trans*- in die *cis*-Konformation überführt werden. In der *cis*-Konformation kann das Molekül in der *M*- (**176**) oder *P*-Form (**174**) vorliegen. Trotz ihrer theoretischen energetischen Äquivalenz konnte anhand der überspannten Klammer **175** gezeigt werden, dass die *cis*-(*M*)-Konformation aufgrund der helikalen Destabilisierung nicht mehr gebildet wird. Es ist also möglich, das Azobenzol selektiv mithilfe einer geeigneten Wellenlänge von der *trans*- in die *cis*-(*P*)-Konformation zu schalten.



**Schema 5.2:** Die unidirektionale Schaltung der Azobenzol-überbrückten, photoschaltbaren Klammer **175**.<sup>[118]</sup>

## 5.2. Zielsetzung

Anhand der bereits im Arbeitskreis hergestellten Container<sup>[107–112,117,121–123]</sup> und verschiedenen schaltbaren chiralen Systemen behandelt der dritte Teil dieser Arbeit die Synthese und Untersuchung von neuartigen Containern. Hierbei sollen zwei identische  $C_2$ -symmetrische Imidazolklammern in einer Sandwichform mit verschiedenen Brücken versehen werden, um so die ebenfalls  $C_2$ -symmetrischen Containermoleküle **26** und **27** herzustellen (Schema 5.3). Die Symmetrieachse liegt dann folglich nicht mehr senkrecht zu dem Cyclopeptid, sondern parallel zu diesem und orthogonal zu den Brückenatomen. Die synthetische Herausforderung liegt insbesondere darin, dass lediglich ein Schalter, nämlich das bereits bekannte Azobenzolssystem **23**, verbaut werden soll. Die zweite Kupplungsstelle am Imidazol soll dann jeweils von verschiedenen Bibenzyleinheiten abgeschlossen werden. Die neuartigen Container werden nach erfolgreicher Synthese unter allen zur Verfügung stehenden Charakterisierungsmethoden untersucht. Um vergleichende Experimente durchzuführen, werden die Reste der Bibenzyl-derivate von einfach (mit  $R = H$ ) bis sterisch anspruchsvoll (mit  $R = \text{Tolyl}$ ) gewählt. Der Tolylrest wird im Besonderen aufgrund der eindeutigen NMR-Referenzierung seiner Methylgruppen gewählt.



**Schema 5.3:** Die Synthese der gewünschten Containersysteme **26** und **27** mit eingezeichneter  $C_2$ -Symmetrieachse ausgehend von der  $C_2$ -symmetrischen Klammer **22** unter Baseneinsatz.

### 5.3. Synthese der Bibenzylderivate

Für die Kupplung mit den chiralen Klammern **22** wurden zwei verschiedene Bibenzylderivate als Kandidaten ausgemacht. Hierbei sollte zunächst eine unsubstituierte, sterisch einfache Variante **24** synthetisiert werden, welche freie Drehbarkeit um die eigene Ethylenachse im Container erhalten sollte. Zudem sollte ein weiteres Bibenzylderivat hergestellt werden, welches in *ortho*-Position zur Ethylenbrücke einen weiteren Substituenten tragen sollte. Die Anforderungen an diesen wurden in sterischem Anspruch, einer guten Identifizierbarkeit für NMR-Experimente und einer guten Verfügbarkeit für die Synthesesubstrate gestellt. Ebendiese Ansprüche werden mit dem Tolylyl-substituierten Bibenzyl **25** vollständig erfüllt. Eine Kupplung beider Derivate an die chirale Klammer sollte über eine  $S_N2$ -Reaktion stattfinden, weshalb in den  $C_2$ -symmetrischen Bibenzylen zwei elektrophile Zentren eingebaut werden müssen. Die gute Verfügbarkeit durch Bromierungsreaktionen und die bereits existierenden Erfahrungswerte machten somit die beiden in Abbildung 5.6 dargestellten Bibenzyle **24** und **25** zu den gewünschten Zielverbindungen.

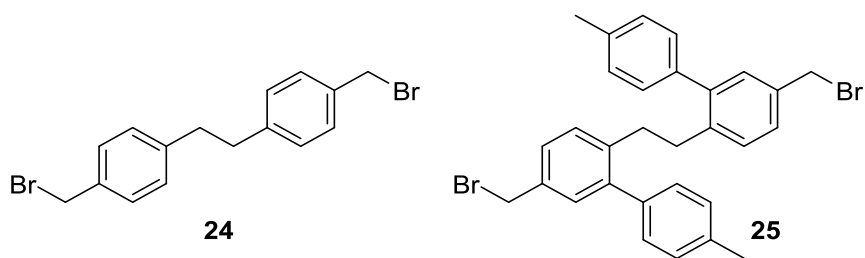
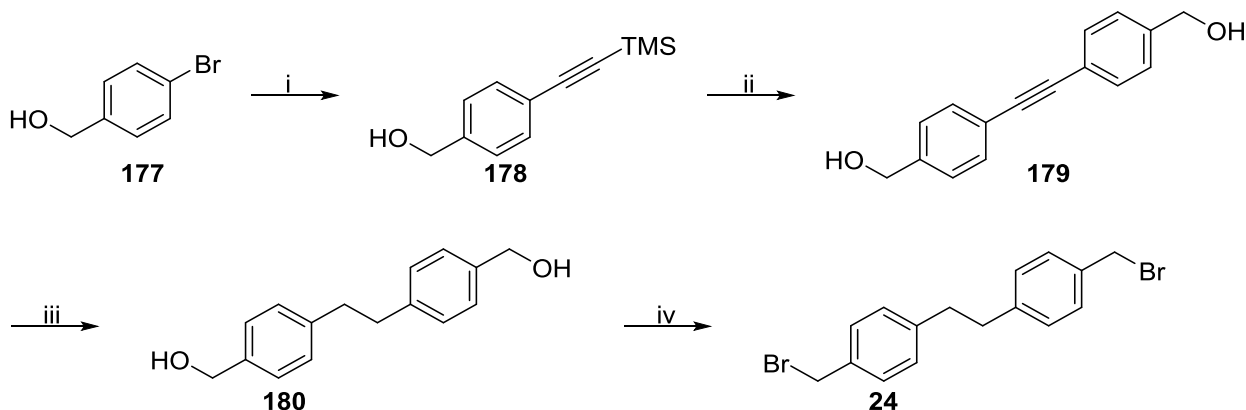


Abbildung 5.6: Strukturen der beiden Zielverbindungen **24** und **25**.

### 5.3.1. Synthese des unsubstituierten Bibenzyls

Die einzelnen Syntheseschritte zu dem unsubstituierten Bibenzyl **24** sind bereits in unterschiedlichen Abhandlungen literaturbekannt und wurden aufgrund der Verfügbarkeit von Substraten und benötigten Reaktionsbedingungen, wie in Schema 5.4 gezeigt, durchgeführt.<sup>[123]</sup>



**Schema 5.4:** Synthese des unsubstituierten Bibenzyls **24**. Reaktionsbedingungen: i) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Kupferiodid, TMS-Acetylen, Triethylamin, 70 °C, über Nacht, 97%; ii) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Kupferiodid, **177**, TBAF-Trihydrat, Triethylamin, 70 °C, über Nacht, 89%; iii) Palladium auf Aktivkohle, H<sub>2</sub>, DCM, EtOAc, RT, acht Stunden, 68%; iv) Triphenylphosphin, NBS, THF, 0 °C, drei Stunden, RT, vier Stunden, quant.

Für die Synthese des unsubstituierten Bibenzyls **24** wurde zunächst in einer *Sonogashira*-Kupplung<sup>[26,123]</sup> der entsprechende *para*-substituierte Brombenzylalkohol **177** mit Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid, Kupferiodid und Trimethylsilylacetylen in Triethylamin umgesetzt. Dabei musste auf ein sauerstofffreies System geachtet werden, welches über die mehrfache *pump-freeze-thaw* Prozedur und das Arbeiten unter Argon erreicht werden konnte. Das Produkt konnte nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden. Ausbeuteverluste sind durch den Mechanismus in Schema 5.5 zu erklären. Bei diesem muss die aus **181** entstehende Palladium(II)-Spezies **182** erst durch das entsprechende Kupfer-Alkin **183**, das in einer Homokupplung zum Diin **186**, beziehungsweise einer reduktiven Eliminierung, geopfert wird, zur Palladium(0)-Spezies **187** reduziert werden.<sup>[125]</sup> Diese Katalysatorverbindung kann dann den Cyclus aus oxidativer Addition (**190**), Transmetallierung (**189**) gefolgt durch die *trans-cis*-Isomerisierung (**191**) und der reduktiven Eliminierung zu **188** durchführen. Mögliche Leckagen, die Kontaminationen mit Sauerstoff und die daraus folgende Oxidation des Katalysators **187** führen dementsprechend zum Ausbeuteverlust.



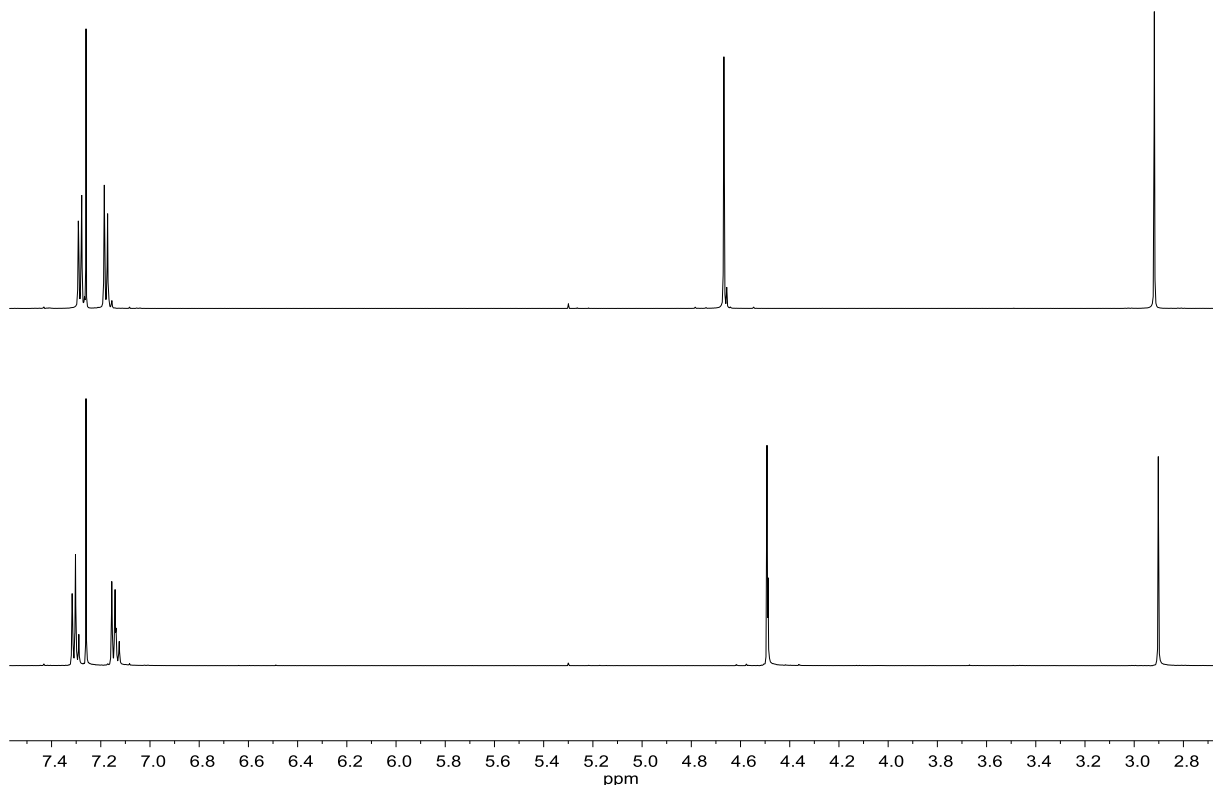


Lösungsmittel	Reaktionszeit	Ausbeute
DCM/MeOH 50:50	Über Nacht	0%
DCM/MeOH 50:50	8 Stunden	0%
DCM/EtOAc 50:50	8 Stunden	68%
DCM/EtOAc 50:50	Über Nacht	0%
DCM/EtOAc 50:50	12 Stunden	34%
MeOH	2 Stunden	0%
MeOH	1 Stunde	0%
EtOAc	2 Stunden	0%
DCM/EtOAc 35:65	8 Stunden	45%
DCM	8 Stunden	12%

**Tabelle 5.1:** Reaktionsbedingungen für die Hydrierung des Tolans **179** bei Raumtemperatur und Normaldruck.

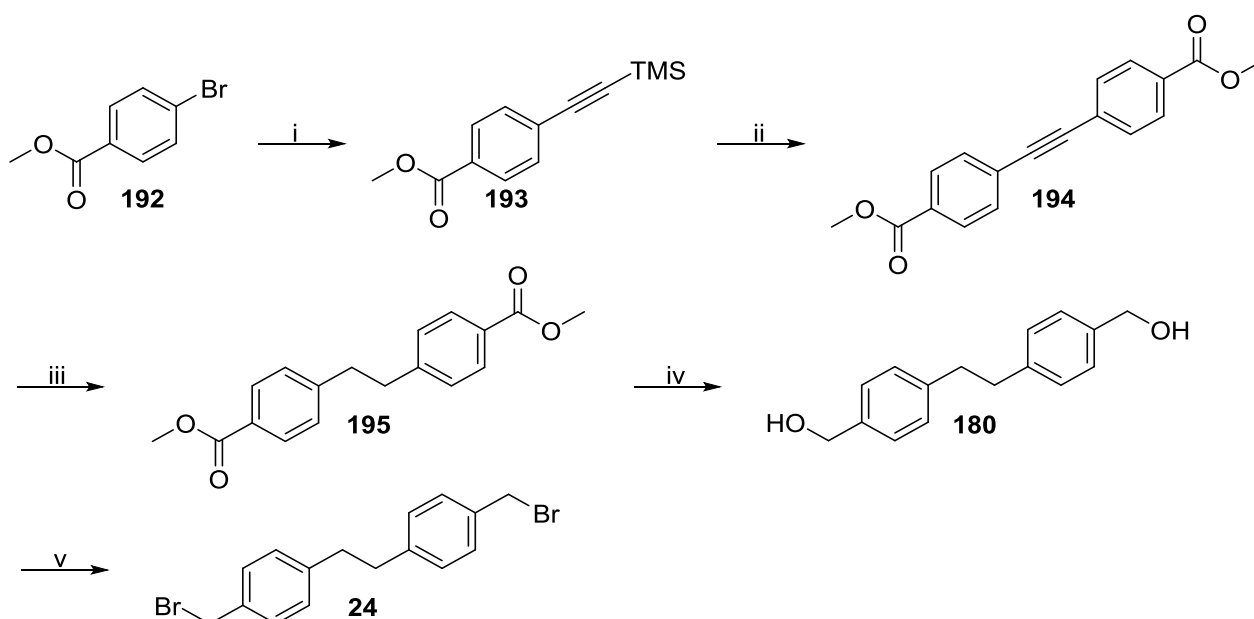
Wie in Tabelle 5.1 erkennbar ist, führt der Einsatz von reinem Methanol als Lösungsmittel zu keiner Produktbildung. Es konnte zudem festgestellt werden, dass das Substrat in Methanol vollständig umgesetzt, jedoch zu nicht identifizierbaren Produkten zersetzt wurde. Es ist zu vermuten, dass Methanol für die Hydrierung dieses Substrates aufgrund seiner hohen Polarität ungeeignet ist und zu einer Überhydrierung führt. Der Einsatz von reinem Ethylacetat führte ebenso zu dieser Problematik, wenngleich die Reaktionszeit hierfür nur bei zwei Stunden gehalten wurde. Der Einsatz eines anteilig gleichen Lösungsmittelgemisches aus Dichlormethan und Ethylacetat konnte eine gute Ausbeute von 68% erzielen. Eine Verschiebung des Lösungsmittelverhältnisses sowohl zur einen als auch zur anderen Seite hingegen führte erneut zu einer Senkung der Ausbeute. Der Einsatz von Dichlormethan als reines Lösungsmittel zeigte nur einen geringen Umsatz. Hier hätte vermutlich die Reaktionszeit, unter der Gefahr einer weiteren Überhydrierung und Zersetzung des Produktes **180**, noch wesentlich erhöht werden müssen. Weitere Optimierungsmethoden könnten im Einsatz eines alternativen Katalysators, Anpassung der Druckbedingungen bzw. in der Variation der Reaktionstemperatur erfolgen. Diese Optimierungsmöglichkeiten wurden jedoch aufgrund der letztendlich erfolgreich optimierten Synthese nicht weiterverfolgt. Es konnte

abschließend gezeigt werden, dass mit einem anteilig gleichen Lösungsmittelverhältnis von Ethylacetat und Dichlormethan die besten Ergebnisse mit einer Ausbeute von 68% erzielt werden konnten.



**Abbildung 5.7:** Verschiebung der Methylenprotonen im  $^1\text{H}$ -NMR bei 600 MHz in  $\text{CDCl}_3$  vom Bibenzylalkohol **180** (oben) zur Dibromverbindung **24** (unten).

Der letzte Schritt der Synthese war die Bromierung des 4,4'-Dihydroxymethylbibenzyls **180**. Hierbei wurde ein Gemisch aus Triphenylphosphin und *N*-Bromsuccinimid in Tetrahydrofuran bei 0 °C in einer *Appel*-analogen Reaktion eingesetzt. Im Zuge derer konnte eine quantitative Ausbeute erhalten werden. Die literaturbekannte Synthese mit Tetrabromkohlenstoff in einer *Appel*-Reaktion<sup>[127]</sup> sowie die Bromierung via hochreaktivem Thionylbromid<sup>[128]</sup> im kleinen Ansatz stellten sich mit schlechten Ausbeuten und vergleichsweise höherem Aufwand als nicht zufriedenstellend heraus. Die daraus resultierende Hochfeldverschiebung um 0.18 ppm der Methylenprotonen der Verbindung **24** im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum sind in Abbildung 5.7 gezeigt. Ebenfalls kann eine stärkere Aufspaltung der aromatischen Protonen betrachtet werden.



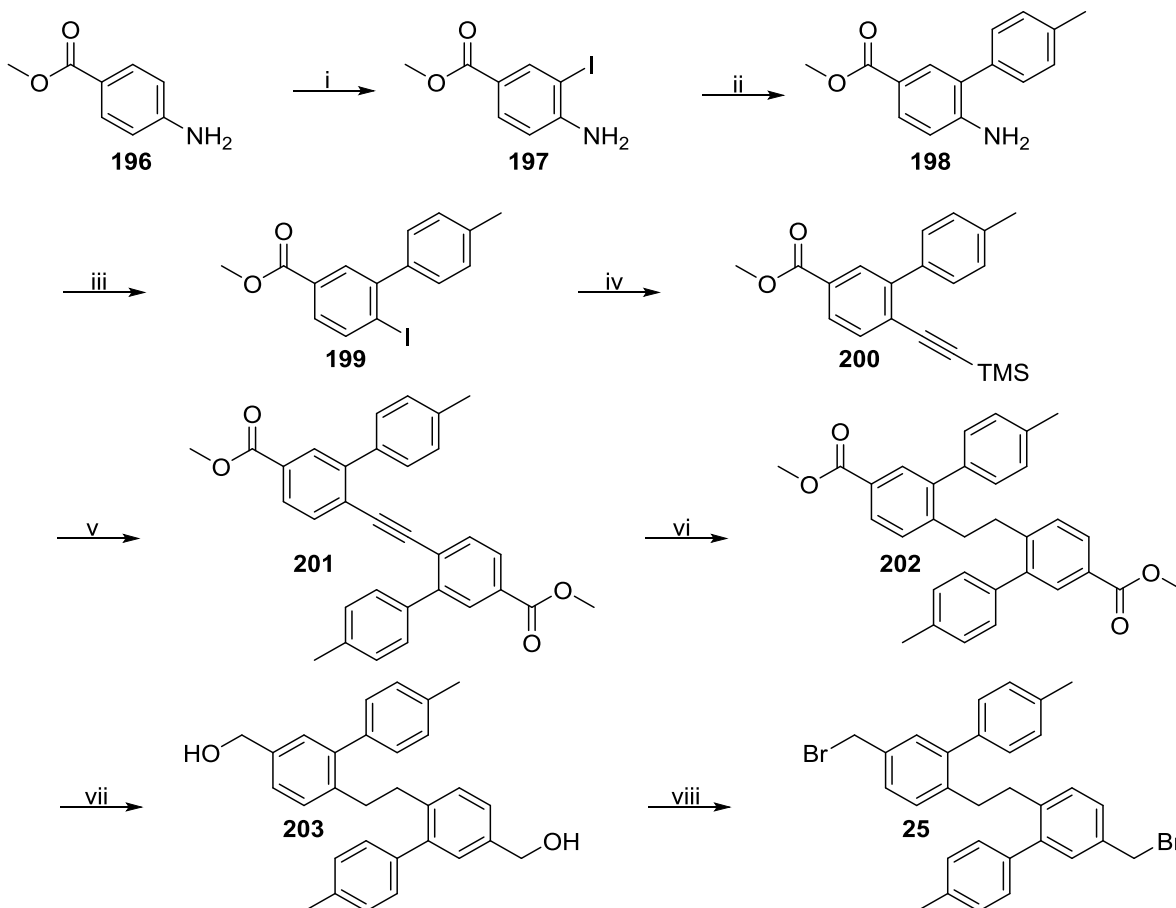
**Schema 5.6:** Synthese des unsubstituierten Bibenzyls **24** ausgehend vom Carbonsäureester **192**. Reaktionsbedingungen: i) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Kupferiodid, TMS-Acetylen, Triethylamin, 70 °C, über Nacht, quant.; ii) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Kupferiodid, **192**, TBAF-Trihydrat, Triethylamin, 70 °C, über Nacht, 72%; iii) Palladium auf Aktivkohle, H<sub>2</sub>, DCM, EtOAc, RT, acht Stunden, 51%; iv) LAH, DCM, THF, 0 °C, fünf Stunden, 80%; v) Triphenylphosphin, NBS, THF, 0 °C, drei Stunden, RT, vier Stunden, quant.

Die alternative Synthese des Bibenzyls **24** über den Carbonsäureester **192** wurde aufgrund des zusätzlich benötigten Reaktionsschrittes der Carbonylreduktion wieder verworfen (siehe Schema 5.6). Zwar konnten in dieser Hydrierung ähnliche Ausbeuten wie in der des Benzylalkohols **180** vom Tolangerüst **179** erhalten werden, jedoch erbrachten diese ebenfalls die Herausforderung der zusätzlichen nicht identifizierbaren Nebenprodukte. Die Reaktionsführung wurde aufgrund der bereits erfolgreichen, parallel durchgeführten Synthese des Bibenzyls **24** nicht wie bereits am Benzylalkohol **179** optimiert. Auch diese Verbindung konnte in der *in situ* Symmetrisierung durch die *Sonogashira*-Kupplung (Schema 5.6, ii) in wesentlich besseren Ausbeuten erhalten werden, als wenn das TMS-geschützte Alkin **193** zuvor zum freien Alkin entschützt, aufgereinigt und anschließend gekuppelt wurde.

Abschließend kann die Synthese des unsubstituierten Bibenzyls **24** mit einer Gesamtausbeute von 59% über 4 Stufen als optimierungsbedürftig, insbesondere im Syntheseschritt der Hydrierung jedoch als erfolgreich beschrieben werden. Es konnte zudem eine neue Reaktionsführung mit guten Ausbeuten für die Hydrierung von Tolan-Gerüsten mit Methylalkoholsubstituenten etabliert werden.

## 5.3.2. Synthese des Tolyly-substituierten Bibenzyls

Die Synthese des substituierten Bibenzyls **25** erfolgte über insgesamt 8 Stufen ausgehend von 4-Aminobenzoesäuremethylester (Schema 5.7).

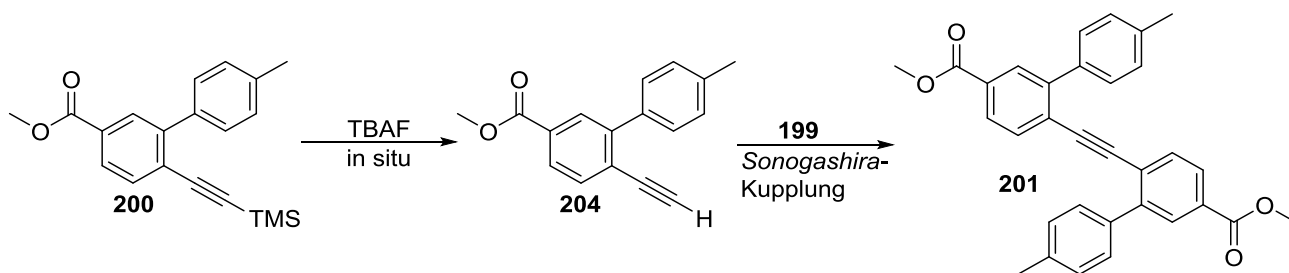


**Schema 5.7:** Synthese des Tolyly-substituierten Bibenzyls **25**. Reaktionsbedingungen: i) NIS, DMF, RT, sechs Stunden, 90%; ii) Pd(OAc)<sub>2</sub>, NaCO<sub>3</sub>, Toluol-4-boronsäure, Aceton, H<sub>2</sub>O, 35 °C, über Nacht, 94%; iii) NaNO<sub>2</sub>, HCl, H<sub>2</sub>O, zwei Stunden, 0 °C, KI, zwei Stunden, RT, über Nacht, 94%; iv) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Kupferiodid, TMS-Acetylen, Triethylamin, 70 °C, über Nacht, 97%; v) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Kupferiodid, **199**, TBAF-Trihydrat, Triethylamin, 70 °C, über Nacht, 82%; vi) Palladium auf Aktivkohle, H<sub>2</sub>, MeOH, RT, über Nacht, 78%; vii) LAH, DCM, THF, 0 °C, zwei Stunden, RT, zwei Stunden, 92%; viii) Triphenylphosphin, NBS, THF, 0 °C, sechs Stunden, 84%.

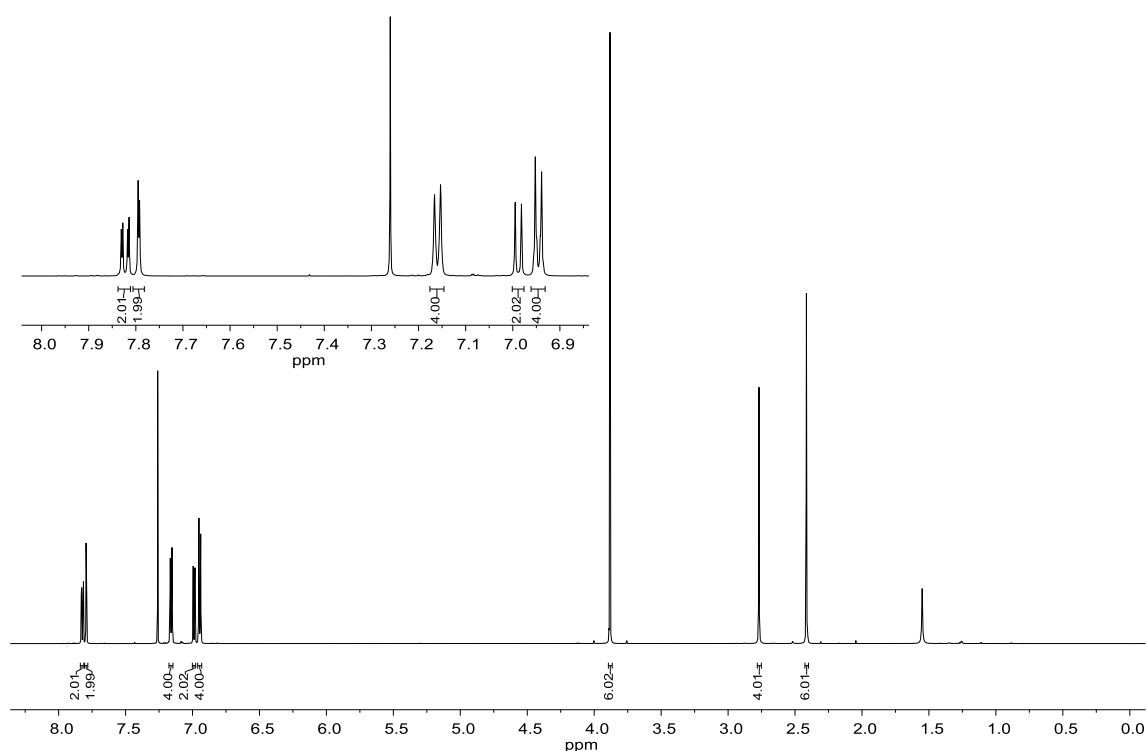
In der ersten Stufe wurde das Substrat selektiv in *ortho*-Position zum 1,3,4-substituierten Aromaten mittel *N*-Iodsuccinimid iodiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das iodierte Anilin **197** mit einer Ausbeute von 90% erhalten werden.

Die anschließende *Suzuki*-Kupplung an der Iodverbindung **197** erfolgte in Aceton und H<sub>2</sub>O mit dem Katalysator Pd(OAc)<sub>2</sub> und der Base Natriumcarbonat und konnte das Tolyly-substituierte Anilin **198** ebenfalls mit einer exzellenten Ausbeute von 94% nach Aufreinigung erzielen. Der zuvor durchgeführte Einsatz des Katalysators Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> mit Kaliumphosphat als Base und Ethanol als Lösungsmittel führte zu keiner isolierbaren Produktverbindung.

Durch den erfolgreichen Einbau des Substituenten konnte anschließend mit der Synthese des entsprechenden symmetrischen Tolan-Grundgerüsts begonnen werden (Schema 5.8). Dies erfolgte über eine Sequenz von Iodierung, *Sonogashira*-Kupplung und *in-situ-Sonogashira*-Kupplung in drei weiteren Stufen. Hierbei konnte in der ersten Reaktionssequenz der iodierte Carbonsäureester **199** über eine Diazotierung des Anilins nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit einer Ausbeute von 94% erhalten werden. Die anschließend erfolgte *Sonogashira*-Kupplung zum TMS-geschützten Alkin **200** konnte mit einer nahezu quantitativen Ausbeute von 97% durchgeführt werden. Die Reaktionsbedingungen wurden hier äquivalent zu der Kupplung zum TMS-geschützten Alkin **200** durchgeführt und konnten die Anwendbarkeit auch auf *ortho*-substituierte Systeme validieren. In der Stufe der Symmetrisierung zum Tolan **201** wurde ebenfalls eine *Sonogashira*-Kupplung durchgeführt, wobei jedoch das freie Alkin *in situ* durch die Entschützung des TMS-Alkins **200** zum Alkin **204** mit Tetrabutylammoniumfluorid erfolgte.



**Schema 5.8:** Reaktionsfolge für die Symmetrisierung zum Tolan **201**.



**Abbildung 5.8:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Dibenzylcarbonsäureesters **202** bei 600 MHz in CDCl<sub>3</sub>.

Die anschließende Hydrierung des Tolans **201** konnte, im Gegensatz zum Benzylalkohol **179**, mit guten Ausbeuten von 78% über Nacht in Methanol durchgeführt werden. Unter Betrachtung der vorangegangenen Hydrierungen ist dies ein Hinweis darauf, dass weder das Tolan-Grundgerüst noch die verwendeten Lösungsmittel-, Temperatur- und Katalysatorbedingungen, sondern der unter den Reaktionsbedingungen labile Benzylalkoholsubstituent für die Herausforderungen in der Reaktion zum Bibenzyl **180** verantwortlich ist. Auf weitere vergleichende Reaktionen wie in Tabelle 5.1 ist in dem Fall des Toly-substituierten Bibenzyls **202** jedoch verzichtet worden. Die erfolgreiche Synthese kann in Abbildung 5.8 im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum betrachtet werden. In diesem sind sowohl die Ethenbrücke als auch die Methylgruppen des Tolyrestes und des Esters definiert als Singulets zu erkennen.

Der nachfolgende Schritt der Reduktion wurde mit einem Überschuss von Lithiumaluminiumhydrid in trockenem Tetrahydrofuran und Dichlormethan bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durchgeführt. Das entsprechende Bibenzylidol **203** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit einer sehr guten Ausbeute von 92% erhalten werden. Der Vergleich zu dem Ester **202** kann insbesondere an den resultierenden Methylalkoholgruppen des Diols **203** in Abbildung 5.9 vorgenommen werden. Hierbei ist in deuteriertem DMSO deutlich die Aufspaltung in ein Dublett für die Methylenprotonen sowie ein Triplet für den Alkohol zu erkennen.

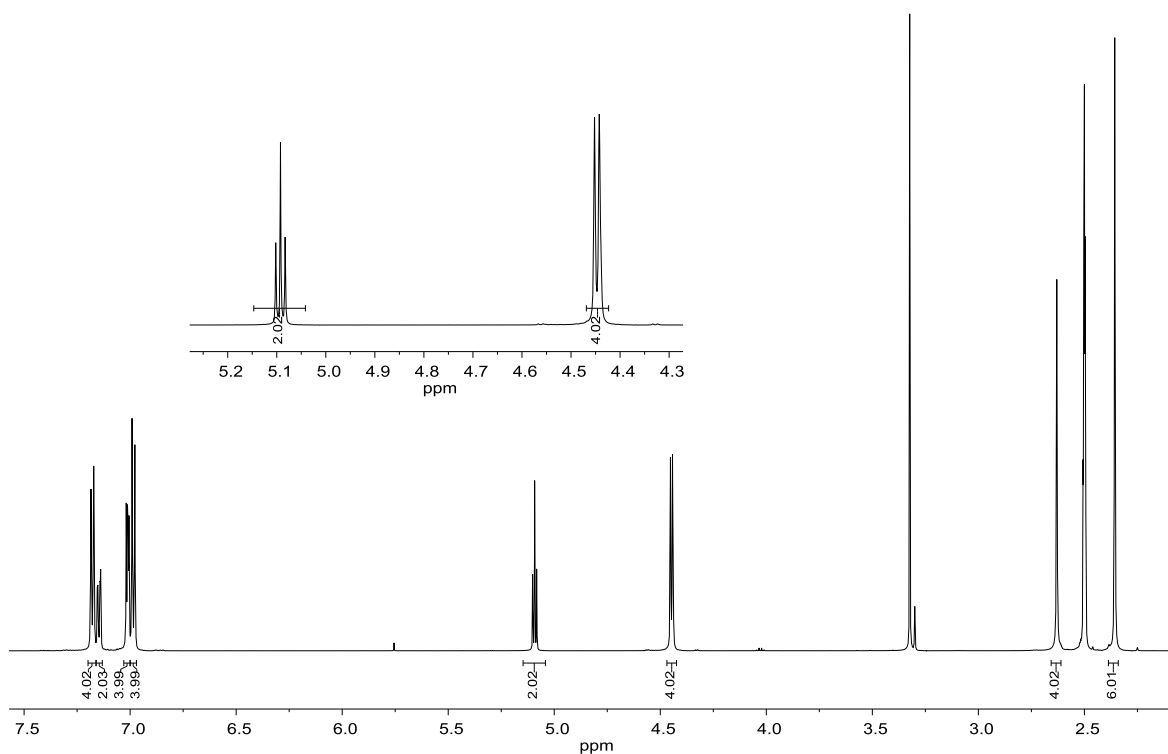


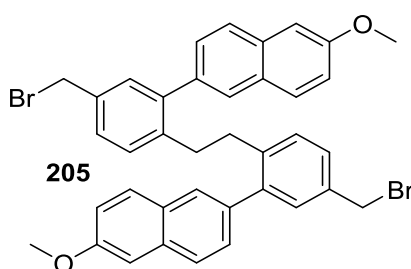
Abbildung 5.9:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Bibenzylidols **203** bei 600 MHz in  $\text{DMSO}$ .

Der abschließende Reaktionsschritt zum Dibromobenzyl **25** in einer *Appel*-analogen Reaktion mit Triphenylphosphin und *N*-Bromsuccinimid in trockenem Tetrahydrofuran erfolgte mit einer guten Ausbeute von 84%, sodass auch das finale Produkt vor der Kupplung in den Container erfolgreich hergestellt werden konnte.

Bei einer Gesamtausbeute des Produktes **25** von 38% über acht Stufen konnten in den einzelnen Synthesen gute bis sehr gute Prozentsätze erreicht werden. Für weitere Optimierungen der Reaktionsschritte sollten besonders die letzten drei Stufen in den Fokus gerückt und verbessert werden, da gerade diese Sequenzen entsprechend entwicklungsbedürftig sind und die Gesamtausbeute am stärksten beeinflussen.

### 5.3.3. Synthese des Stilbens

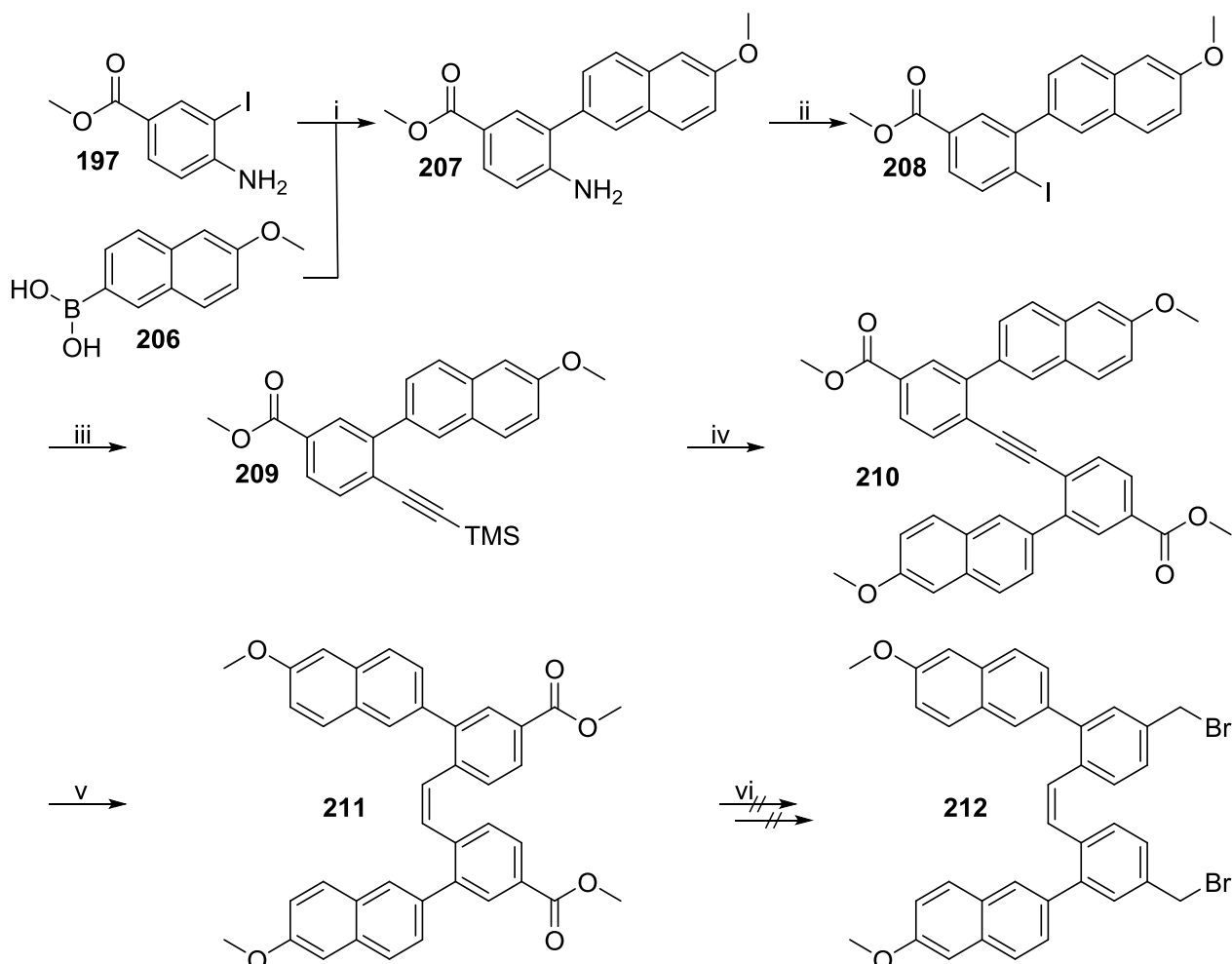
Als zusätzliches Brückensystem sollte ein Stilben (Abbildung 5.10) hergestellt werden und die Synthese analog zu den Bibenzylen erfolgen. Der Ausgangspunkt für diese Überlegung war, dass bei der Synthese der alternativ angedachten Naphthyl-substituierten Bibenzylsysteme **205** festgestellt wurde, dass diese in der Hydrierung, die zum Bibenzyl führen sollte, primär das Stilben **211** entsteht.<sup>[129]</sup> So sollten ebendiese Naphthyl-Stilbene hergestellt werden und in einer anschließenden Kupplung in ein Containermolekül eingebaut werden (Schema 5.9). Die Synthese sollte ausgehend von den in der Bibenzylsyntheseroute vorgefertigten 1,3,4-substituierten Iodaromaten **197** durchgeführt werden.



**Abbildung 5.10:** Ursprünglich angedachtes Naphthyl-substituiertes Bibenzylsystem **205**.

Bei der im ersten Schritt durchgeführten *Suzuki*-Kupplung von 3-Iod-4-aminobenzoensäuremethylester (**197**) mit 6-Methoxy-2-naphthylboronsäure (**206**) in Aceton/Wasser mittels Pd(OAc)<sub>2</sub>, konnte die Verbindung **207** nur in einer schlechten Ausbeute von 13% erhalten werden. Der Austausch des Katalysators gegen Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> bzw. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> führte nur zu einer weiteren Verschlechterung der Ausbeute. Ebenfalls konnten keine besseren Ergebnisse mit einer Variation der Lösungsmittel (Toluol/Ethanol) sowie erhöhter Temperatur erhalten werden, welche in vergleichbaren Systemen der Literatur bereits verwendet wurden.<sup>[130]</sup> Des Weiteren wurden sowohl bromierte als auch iodierte Substrate

verwendet, da es übergangsweise zu einem Engpass des Iodierungsmittels *N*-Iodsuccinimid für die Substratsynthese gekommen ist. Da die hergestellte Menge an substituiertem Anilin **207** jedoch ausreichend war, wurden keine weiteren Versuche unternommen.



**Schema 5.9:** Synthese des Naphthyl-substituierten Stilbens **211**. Reaktionsbedingungen: i) Pd(OAc)<sub>2</sub>, NaCO<sub>3</sub>, 6-Methoxy-2-naphthalylboronsäure (**206**), Aceton, H<sub>2</sub>O, 35 °C, über Nacht, 13%; ii) NaNO<sub>2</sub>, HCl, H<sub>2</sub>O, zwei Stunden, 0 °C, KI, zwei Stunden, RT, über Nacht, 34%; iii) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Kupferiodid, TMS-Acetylen, Triethylamin, 70 °C, über Nacht, 93%; iv) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Kupferiodid, **208**, TBAF-Trihydrat, Triethylamin, 70 °C, über Nacht, 61%; v) Palladium auf Aktivkohle, H<sub>2</sub>, MeOH, RT, über Nacht, 87%; vi) Reduktion des Esters konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden.

Anschließend wurde in einer Iodierung mittels NaNO<sub>2</sub>/HCl und Kaliumiodid die Schnittstelle für die Symmetrierung geschaffen. Die Ausbeute konnte für den Iodaromaten **208** mit 34% wie schon im Schritt zuvor nicht in einen optimalen Bereich gehoben werden, war jedoch ausreichend. Die darauffolgende *Sonogashira*-Kupplung konnte mit 93% Ausbeute hingegen hervorragend durchgeführt werden. Es konnten nun das *Sonogashira*-Kupplungsprodukt **209** und der iodierter Aromat **207** mittels einer weiteren *Sonogashira*-Kupplung umgesetzt werden. Dabei musste eine *in situ* Entschützung durchgeführt werden, die zu einer Symmetrierung bei der Bildung eines Tolans **210** mit einer Ausbeute von 61% führt. Eine vorab durchgeführte



Entschützung des TMS-Alkins, wie in Kapitel 5.2.1. und 5.2.2. genannt, wurde hier nicht durchgeführt.

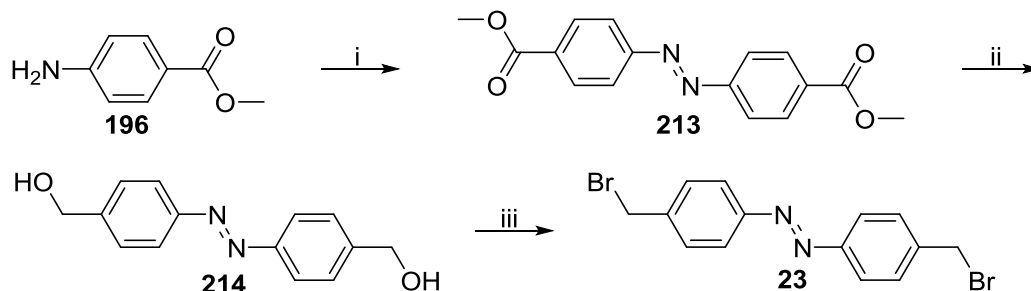
Das entstandene Tolan **210** konnte folgend in einer Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle zum Stilben reduziert werden. Trotz einer großen Anzahl an Nebenprodukten wurde dieses mit einer Ausbeute von 87% erhalten. Da ursprünglich das entsprechende Bibenzylderivat hergestellt werden sollte, wurde noch eine Vielzahl an Lösungsmitteln für die Hydrierung getestet. Jedoch führten Lösungsmittelgemische von Ethylacetat/Dichlormethan zu keiner Reaktion, die Reduktion in Essigsäure hingegen ebenfalls zu dem Stilben **211**. Bei der erhaltenen Verbindung handelt es sich, wie zu erwarten, um das *cis*-Isomer des Stilbens **211**. Dabei dient sowohl die  $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstante der Alken-Protonen von 7.9 Hz als auch der bekannte *cis*-selektive Mechanismus von Hydrierungen ohne spezielle Katalysatorsysteme als Beweis.

Alle weiteren Versuche, das erhaltene Stilben zur Bishydroxyverbindung äquivalent zu den Bibenzylderivaten zu reduzieren und anschließend zum Produkt **212** bromieren, schlugen fehl. Es konnten unter den durchgeführten Bedingungen lediglich Substrat oder weiter nicht identifizierbare Produktgemische erhalten werden. Alle weiteren Anstrengungen, die Verbindung herzustellen, mussten aufgrund von zeitlichen Herausforderungen in Bezug auf die Einstellung der Arbeit zurückgestellt und die finale Synthese der Bibenzyl-substituierten Container vorangetrieben werden. Somit wurde eine Basis geschaffen, auf der weitere  $C_2$ -symmetrische Brücken in den Containern verbaut und deren Kavitätsgröße nach abschließenden erfolgreichen Reaktionsschritten zur Dibromverbindung **212** gesteuert werden kann.

## 5.4. Synthese der schaltbaren Container

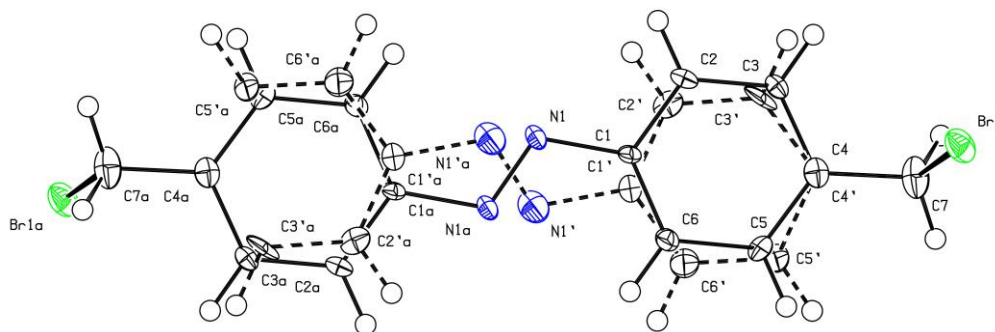
### 5.4.1. Synthese des Azobenzolschalters

Um die Schaltbarkeit des Containersystems zu erzielen, wurde ein Azobenzolschalter-System **23** nach der bereits im Arbeitskreis etablierten Synthese von Adam hergestellt (Schema 5.10).<sup>[122,131]</sup> Das schaltbare, dibromierte System konnte nach einer dreistufigen Synthese in moderaten Ausbeuten erhalten werden.



**Schema 5.10:** Reaktionsschema der Synthese des Azobenzolschalter-Systems **23**.  
 Reaktionsbedingungen: i) CuBr, O<sub>2</sub>, Pyridin, DMAP, Toluol, 60 °C, über Nacht, 68%; ii) LAH, DCM, THF, 0 °C, fünf Stunden, 77%; iii) Triphenylphosphin, NBS, THF, 0 °C, drei Stunden, RT, über Nacht, 64%.

Im ersten Syntheseschritt findet die oxidative Kupplung des 4-Aminobenzoesäuremethylesters (**196**) unter Bildung der gewünschten Azobenzol-Einheit statt. Das orangefarbene Produkt konnte nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung mit einer moderaten Ausbeute von 68% erhalten werden. Nach anschließender Reduktion des Carbonsäuremethylesters **213** mit Lithiumaluminiumhydrid wurde der Benzylalkohol **214** mit einer Ausbeute von 77% hergestellt. Die Verbindung wurde direkt nach der Aufarbeitung ohne weitere Aufreinigung in der Synthese zu der Dibromverbindung **202** umgesetzt. Diese erfolgte in einer *Appel*-analogen Reaktion mittels Einsatzes von Triphenylphosphin und *N*-Bromsuccinimid. Das Produkt wurde hierbei als orangefarbener Feststoff mit einer moderaten Ausbeute von 64% erhalten.



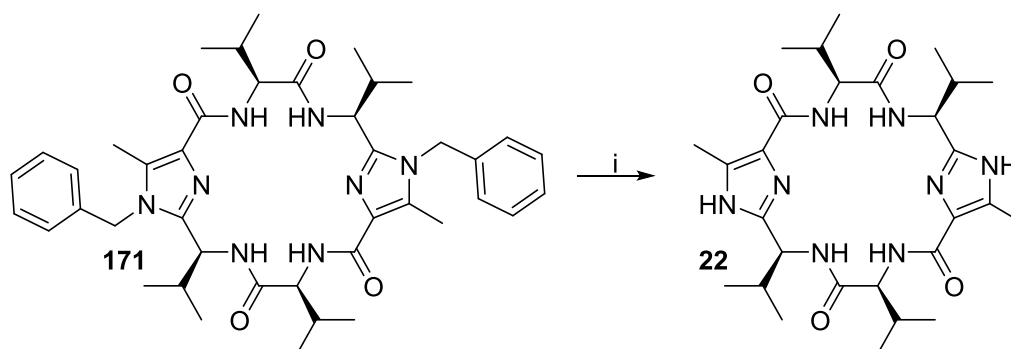
**Abbildung 5.11:** Kristallstruktur der dibromierten Azoverbindung **23**.

Von der dibromierten Azoverbindung **23** liegt die Struktur im Festkörper vor (Abbildung 5.11). Hier ist, wie erwartet, das *trans*-Konformer als bevorzugtes Isomer erhalten worden. Die

Kristallstruktur dient als Beweis, dass die Azoverbindung das *trans*-Konformer bevorzugt und kann als Blaupause für weitere Untersuchungen an den schaltbaren Containern verstanden werden.

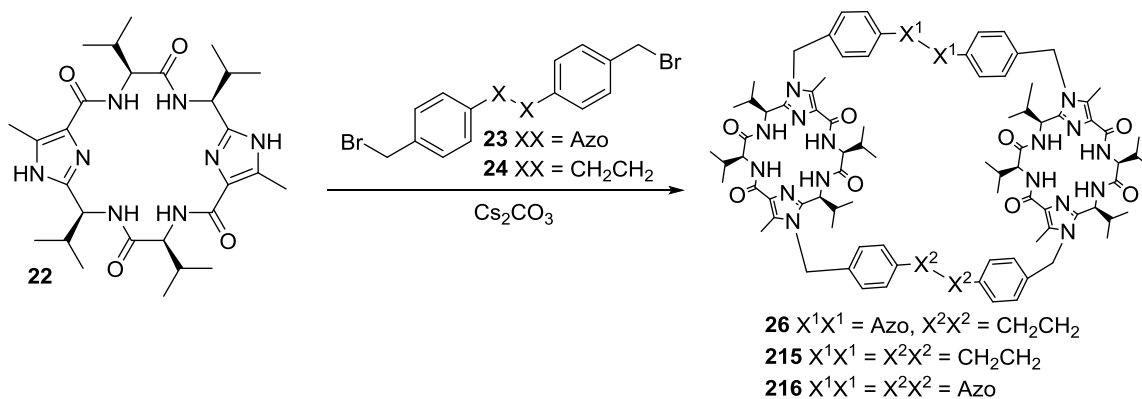
#### 5.4.2. Synthese des Container-Vorläufers

Für die Synthese der schaltbaren Container musste die chirale Klammer **171** zunächst an den Imidazol-Stickstoffen entschützt werden (Schema 5.11). Hierzu wurde die benzylierte Klammer **171** in einer Hydrogenolyse mit Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff in einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol umgesetzt. Die Reaktion wurde unter konstant leichtem Wasserstoffüberdruck für 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Da die Umsetzung des Substrates schrittweise erfolgt, konnte nach Aufarbeitung der Reaktionsmischung neben dem gewünschten Produkt sowohl das Substrat an sich als auch die einfach entschützte Klammer erhalten werden. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnten die jeweils einzelnen Stufen sauber isoliert werden. Die nicht vollständig entschützten Stufen konnten nach der Reisolation einer erneuten Hydrogenolyse unterzogen werden und somit das Substrat nahezu quantitativ nach multiplem Einsatz zum gewünschten Produkt **22** umgesetzt werden.

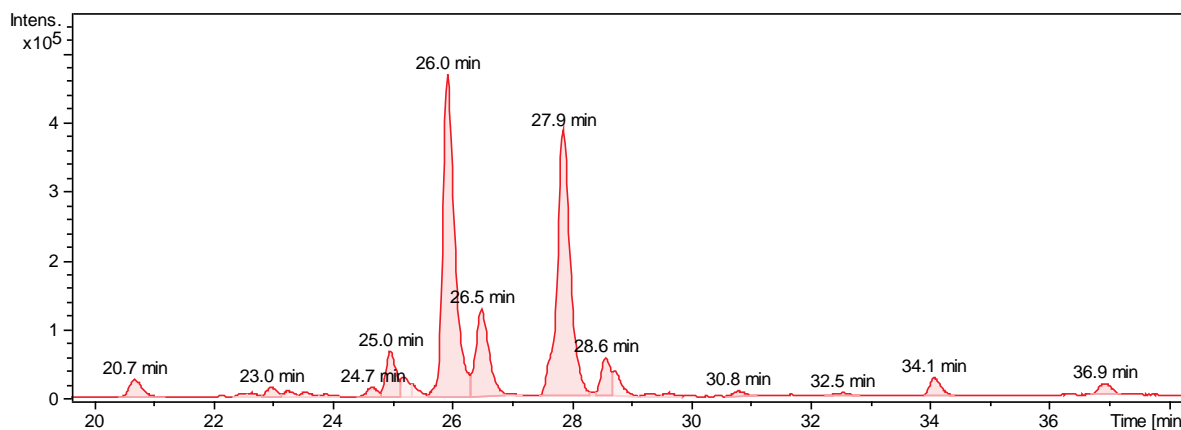


**Schema 5.11:** Reaktionsschema zu der eingesetzten entschützten Klammer **22**.  
Reaktionsbedingungen: Pd auf Aktivkohle, H<sub>2</sub>, DCM, MeOH, RT, 3 Tage.

Der Versuch, die gewünschten finalen Container **26** und **27** in einer direkten Eintopfsynthese (Beispielhaft für den Container **26** in Schema 5.12) zu erhalten, konnte aufgrund der unterschiedlichen Reaktivitäten der Substrate und der komplexen Isolierbarkeit nicht erfolgreich abgeschlossen werden. Zudem konnte kein Produkt mit erhöhter Selektivität (siehe Abbildung 5.12: Produktgemisch) erhalten werden, was in Korrelation zur Aufreinigung eine hohe Hürde darstellt.



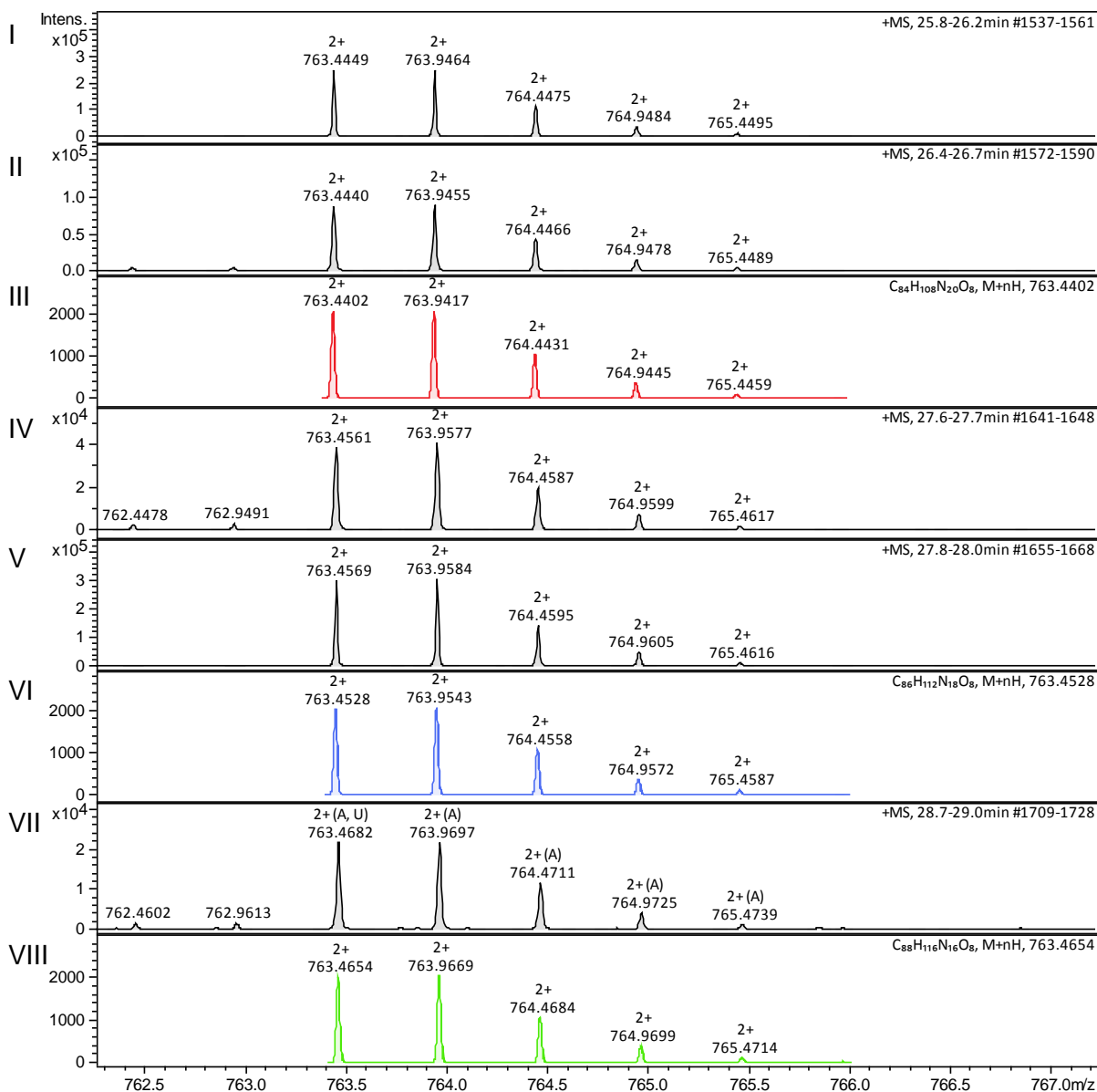
**Schema 5.12:** Reaktionsschema der Eintopfsynthese des gewünschten Containers **26** mit X<sup>1</sup>X<sup>1</sup> = Azobrücke, X<sup>2</sup>X<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> und den homogeckoppelten Systemen mit X<sup>1</sup>X<sup>1</sup> = X<sup>2</sup>X<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> und X<sup>1</sup>X<sup>1</sup> = X<sup>2</sup>X<sup>2</sup> = Azobrücke.



**Abbildung 5.12:** HPLC-Chromatogramm für die massenspektrometrische Untersuchung der einzelnen Fraktionen der homo- und heterogeckoppelten Klammern **26**, **215** und **216**.

Die ersten Versuche in den testweise durchgeführten Eintopfsynthesen scheiterten insbesondere daran, dass eine Trennung der homogeckoppelten Container **215** und **216** von den heterogeckoppelten Systemen im präparativen Maßstab nicht möglich war. Eine Trennung mittels HPLC wäre, wie in Abbildung 5.12 zu sehen, möglich, jedoch sehr aufwändig. Die durchgeführten Methodenentwicklungen, ein Laufmittel- und Packungsmaterialiensystem für eine HPLC-Trennung zu erstellen, scheiterten. Eine zusätzliche Herausforderung war mit den nahezu identischen Massen des unsubstituierten Bibenzylderivates **23** und der Azoverbindung **24** gegeben. Dadurch, dass diese erst auf der zweiten Nachkommastelle voneinander unterscheidbar sind, war auch eine Identifikation der einzelnen entstandenen Verbindungen mittels gekoppelter Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie-Experimente nur unter Berücksichtigung einer großen Fehlerannahme möglich. Hinzu kam, dass die Kalibration für die durchgeführte Messung nicht in dem gewünschten Qualitätsstandard durchzuführen und daraus folgend der Fehler im Verhältnis zu den Massenspektren einer singulären Komponente zu hoch war. Es kann jedoch, wie in Abbildung 5.13 dargestellt, gezeigt werden, dass sich die Container, wie auch alle anderen in

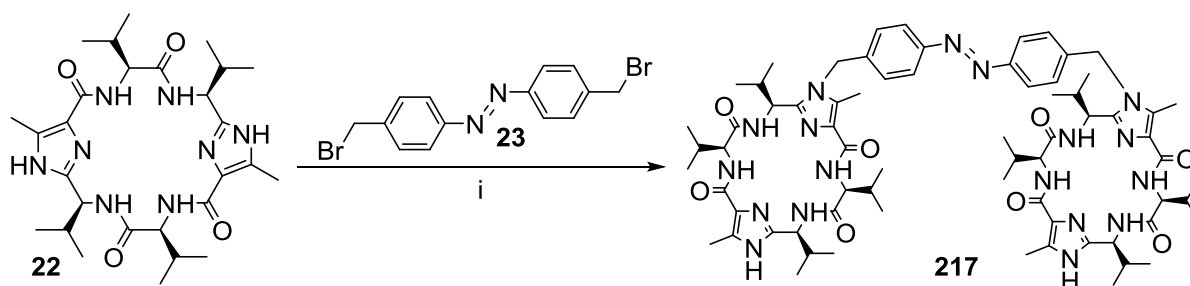
Schema 5.12 genannten Derivate der Klammern, in einem zweifach geladenen Ion als Protonenaddukt wiederfinden lassen.



**Abbildung 5.13:** Gemessene und berechnete Massenspektren für die verschiedenen Container: I-III: Homogekuppeltes Azoprodukt **216**; IV-VI: Gewünschtes heterogekuppeltes Produkt **26**; VII-VIII: Homogekuppeltes Bibenzylprodukt **215**.

Auch die Tolylderivat **25** konnte in einer Eintopfsynthese nicht zu dem gewünschten sauberen Produkt **27** führen. Die aus dieser Ausgangsposition entwickelte Idee, eine mehrstufige Synthese zu den gemischten Containern durchzuführen, konnte trotz größerer auftretender Aufreinigungs-Herausforderungen erfolgreich durchgeführt werden. Hierzu wurde die chirale Klammer **22** mit Cäsiumcarbonat in Acetonitril über einen Tropftrichter zunächst mit der Azoverbindung **23** versetzt, um die als reaktivere Komponente eingeschätzte Verbindung vor der Bibenzyleinheit **24** mit der chiralen Klammer zu verbinden (Schema 5.13).

Cäsiumcarbonat zeigte sich bereits in vorangegangenen Versuchen der S1P<sub>2</sub>-Agonistsynthese als hervorragende Base für Kupplungen an Halogenalkanen und konnte auch hier gute Ergebnisse erzielen.<sup>[132]</sup> Damit es nicht erneut zu einem Überschuss des Homokupplungsproduktes **216** kommen konnte, wurde der Zutropfvorgang bereits in der Siedehitze und über einen längeren Zeitraum von mehreren Stunden durchgeführt. Dies führte dazu, dass die reaktive, am Imidazol deprotonierte Klammer **22** primär mit der Azoverbindung und so auch mit zwei Einheiten verschiedener Klammern reagieren konnte. Es konnte damit die Entstehung von Homokupplungsprodukten beziehungsweise polymeren Azobenzol-Klammer-Nebenprodukten größtenteils vermieden werden. Eine alternative Möglichkeit für die Synthese wäre die Kupplung über die einfach benzylich geschützte chirale Klammer, welche aber aufgrund der identischen Labilität in Bezug auf Entschützungsreaktionen der benzylichen Einheit, die auch in den Bibenzylen sowie in den Azoverbindungen existiert, nicht zielführend gewesen wäre.

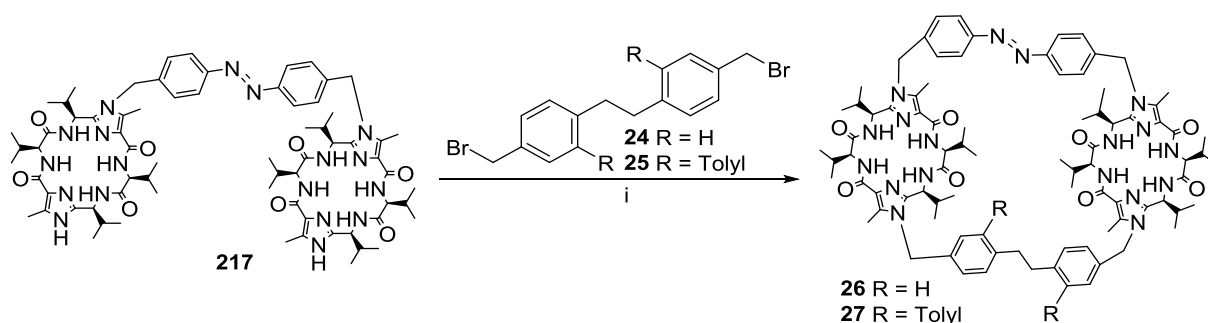


**Schema 5.13:** Reaktionsschema der Synthese des einfach substituierten offenen Containers **217**. Reaktionsbedingungen: i) CsCO<sub>3</sub>, Acetonitril, 85 °C, über Nacht, 63%.

Trotz der größten Anstrengungen, Homokupplungen und andere Seitenreaktionen zu vermeiden, wurde das homogekuppelte Azoprodukt **216** immer wieder als Nebenprodukt erhalten. Dieses konnte nach mehrfachem diversifiziertem säulenchromatographischem Aufreinigungsaufwand jedoch entfernt werden. Leider konnte die offene Klammer **217** dabei, auch aufgrund von vermuteter hoher Schaltfrequenz, nicht in entsprechender Reinheit für eine vollständige Charakterisierung erhalten werden. Es wurden insbesondere in den aufgenommenen NMR-Spektren immer wieder Signale beobachtet, die, obgleich die Substanz mehrfach aufgereinigt wurde, nicht zu interpretieren waren. Eine weitere Betrachtung derer wird in Kapitel 5.5.1. behandelt. Die entsprechende Analytik wurde, insofern nicht anders angegeben, aus dem Gemisch der erhaltenen aufgereinigten Containerverbindungen durchgeführt.

### 5.4.3. Containersynthese

Der erhaltene offene Azobenzol-Container **217** wurde anschließend mit den entsprechenden Bibenzylen **24** und **25** zu den Containern **26** und **27** gekuppelt. Die Produkte wurden in einer äquivalenten Synthese zur ersten Kupplung mit dem offenen Azobenzol-Container **217** hergestellt (siehe Schema 5.14). Auch hierbei diente Cäsiumcarbonat als Base für die Deprotonierung der Imidazolstickstoffe, ebenso wurde Acetonitril als Lösungsmittel verwendet.<sup>[132]</sup> Lediglich die eingesetzten Äquivalente sowie das Substitutionsmuster der Substrate wurden variiert.



**Schema 5.14:** Reaktionsschema der Synthese der beiden Bibenzylcontainer **26** und **27**. Reaktionsbedingungen: i) CsCO<sub>3</sub>, Acetonitril, 85 °C, über Nacht, R = H (62%), R = Tolyl (26%).

Beide Synthesen der fertigen Container wurden unter Überschuss von sowohl den Bibenzylderivaten **24** und **25** als auch von der Base Cäsiumcarbonat durchgeführt. Hierbei konnten jedoch stark voneinander abweichende Ausbeuten in den Synthesen erhalten werden. Die bessere Ausbeute von 62% für die unsubstituierte Bibenzylverbindung **24** lässt sich besonders dadurch erklären, dass die sterischen Einflüsse für die intramolekulare Kupplung im Verhältnis zur substituierten Verbindung **25** vernachlässigbar klein sind. Die zu erwartende Konkurrenzreaktion von einer weiteren intermolekularen S<sub>N</sub>2-Reaktionen nach der ersten Kupplung ist für beide Fälle gleichermaßen als wahrscheinlich einzustufen. Die Cyclisierung sollte nach erfolgter erster Substitution am Bibenzyl **24** und **25** zudem wahrscheinlicher sein als die Kupplung einer weiteren Bibenzylspezies, welche dann zu Oligomeren führen würde. Ungeachtet dessen sollte die Makrocyclisierung und somit die Produktbildung zum unsubstituierten Container stärker bevorzugt sein als die des sterisch anspruchsvolleren substituierten Bibenzyls **25**.

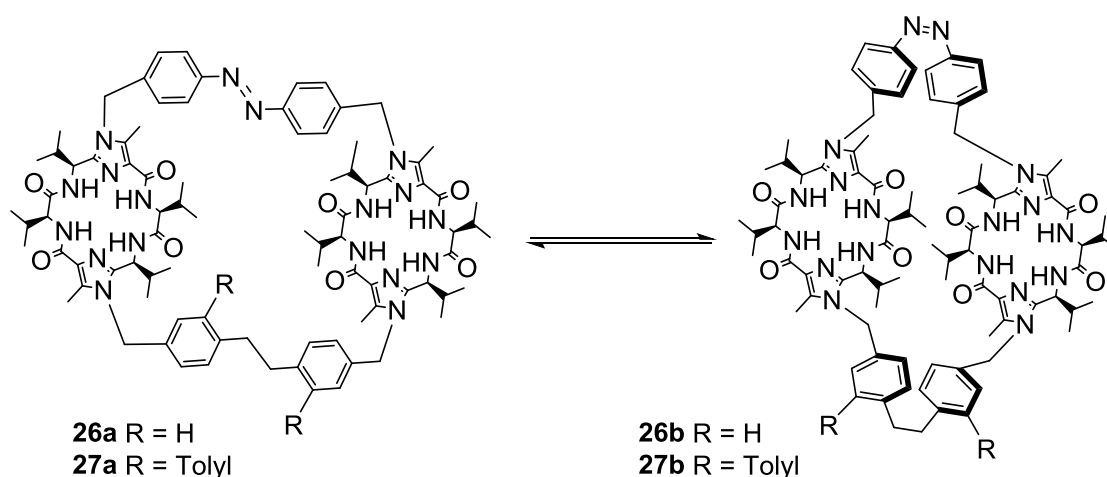
Die säulenchromatographische Aufreinigung beider Verbindungen zeigte ebenfalls größere Herausforderungen, da viele Laufmittelgemische zu keiner beziehungsweise schlechter Trennung von den Substraten und Nebenprodukten führten. So mussten mehrfache Aufreinigungsschritte mit verschiedenen polaren Gradientensystemen erfolgen. Hierbei zeigte besonders das Laufmittelgemisch Dichlormethan/Ethylacetat/Methanol die besten Ergebnisse für eine maximal mögliche Aufreinigung der Zielverbindungen **26** und **27**.

Trotz der aufwändigen Trennvorgänge konnte, insbesondere auch aufgrund der immerwährenden Schaltprozesse des Azobenzolschalters, keine vollständige Aufreinigung erfolgen. Die hergestellten Systeme **26** und **27** wurden vollständig charakterisiert und nachfolgend in Bestrahlungsexperimenten in ihren Schaltprozessen untersucht.



## 5.5. Untersuchung der hergestellten Systeme

Die hergestellten Systeme wurden mittels NMR-, UV/VIS- und CD-Spektroskopie untersucht. Hierbei wurde das in Abbildung 5.15 gezeigte System angenommen, bei dem durch einen Wechsel von den *trans*-Konformeren **26a** und **27a** zu den *cis*-Konformeren **26b** und **27b** durch den Schaltprozess des Azobenzolschalters auch eine Verschiebung der Bibenzyleinheiten stattfindet. Dabei wird die vicinale CH<sub>2</sub>-Brücke des eingebauten Bibenzyls durch einen Schraubstock-ähnlichen Effekt gespannt bzw. wieder relaxiert. Ebenfalls soll betrachtet werden, wie sich die Aromaten des Bibenzyls unter Einfluss eines Substituenten verdrillen und somit zu einer weiteren Aufspaltung der NMR-Signale führen.

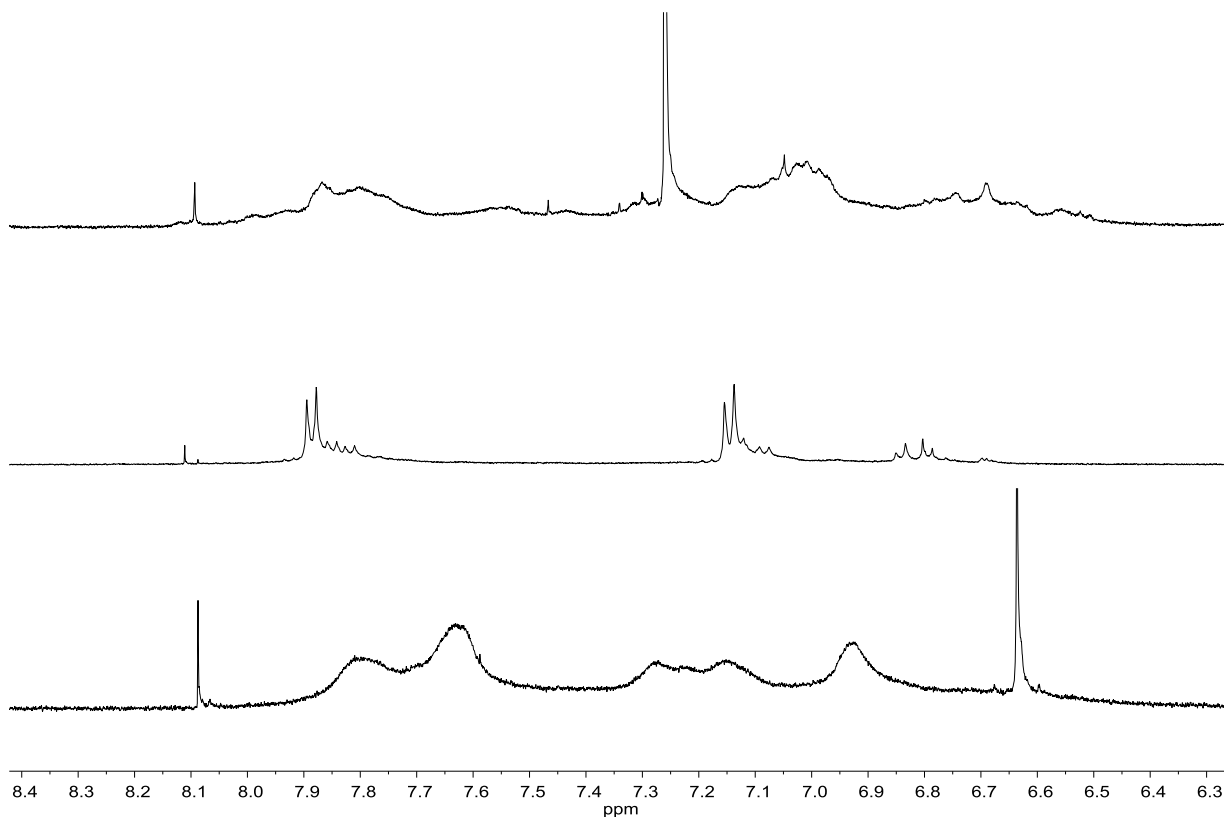


**Schema 5.15:** Schaltprozess zwischen der *trans*- und der *cis*-Verbindung mit R = H (**26a** zu **26b**) und R = Toly (**27a** zu **27b**).

### 5.5.1. NMR-Untersuchung

Zur Untersuchung der unterschiedlichen Container wurden NMR-Spektren der jeweiligen beiden geschalteten Zustände erstellt. Dabei konnte eine Vielzahl an Signalen beobachtet werden, deren Zuordnung nicht möglich war, aber dem Produkt zugehörig sind. Die Aufnahme der Spektren jeglicher gekuppelter Containerverbindungen **26** und **27** konnte somit weder in deuteriertem Chloroform noch in Acetonitril stattfinden. Die besten Ergebnisse mit der niedrigsten Anzahl an störenden Signalen bzw. der bestmöglichen Auflösung wurden in deuteriertem Methanol erhalten. In Abbildung 5.14 ist besonders in den aromatischen Dubletts des Azobenzols zu erkennen, dass diese lediglich in deuteriertem Methanol vollständig aufspalten. Dies führte jedoch dazu, dass die entsprechenden Amid-Protonen durch den Austausch mit dem polar protischen Lösungsmittel für NMR-Experimente maskiert und somit

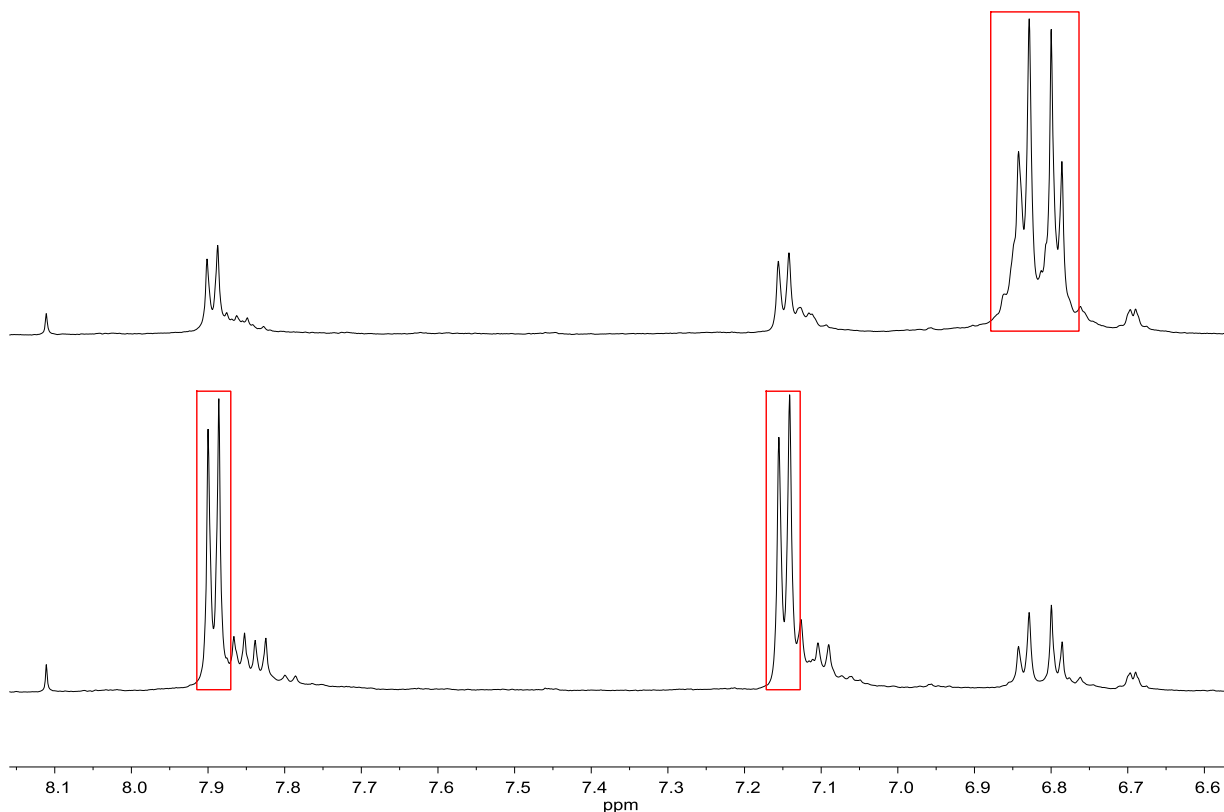
nicht mehr sichtbar wurden. Auf den Test weiterer polarer Lösungsmittel wie DMSO wurde aufgrund der schlechten Entfernbarekeit nach den NMR-Experimenten verzichtet.



**Abbildung 5.14:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektren des offenen Azobenzol-Containers **217** im Vergleich: CDCl<sub>3</sub> (oben), CD<sub>3</sub>OD (mitte) und Acetonitril-D<sub>3</sub> (unten). Es wurde jeweils die identische Probe bei 298.0 K vermessen.

Der zunächst hergestellte Container-Vorläufer **217** konnte leider keine Voraussagen für die NMR-spektroskopischen Untersuchungen erbringen, da dieser bereits nur mit einer Vielzahl von nicht identifizierbaren Begleitsignalen vermessen werden konnte. Hierbei ist es möglich, dass bereits in diesem offenen Container Schaltprozesse einsetzen können. Aggregationen konnten lediglich durch Verdünnungsexperimente ausgeschlossen werden, bei denen alle Signalintegrale entsprechend ihrer Verdünnung in gleichen Maßstab abnahmen.

In Abbildung 5.15 sind besonders an den gut erkennbaren Dubletts bei etwa 7.90 und 7.15 ppm die weiteren, nicht zuzuordnenden Signalsätze zu erkennen. Hierbei ist zu vermuten, dass es sich um Teile der Substanz handelt, da die Integrale dieser bei Bestrahlung um einen prozentual gleichen Betrag wie die Hauptverbindung anwachsen bzw. kleiner werden. Ebenso sind im gesamten Spektrum weitere Signalsätze zu erkennen, die diese Beobachtung unterstreichen.

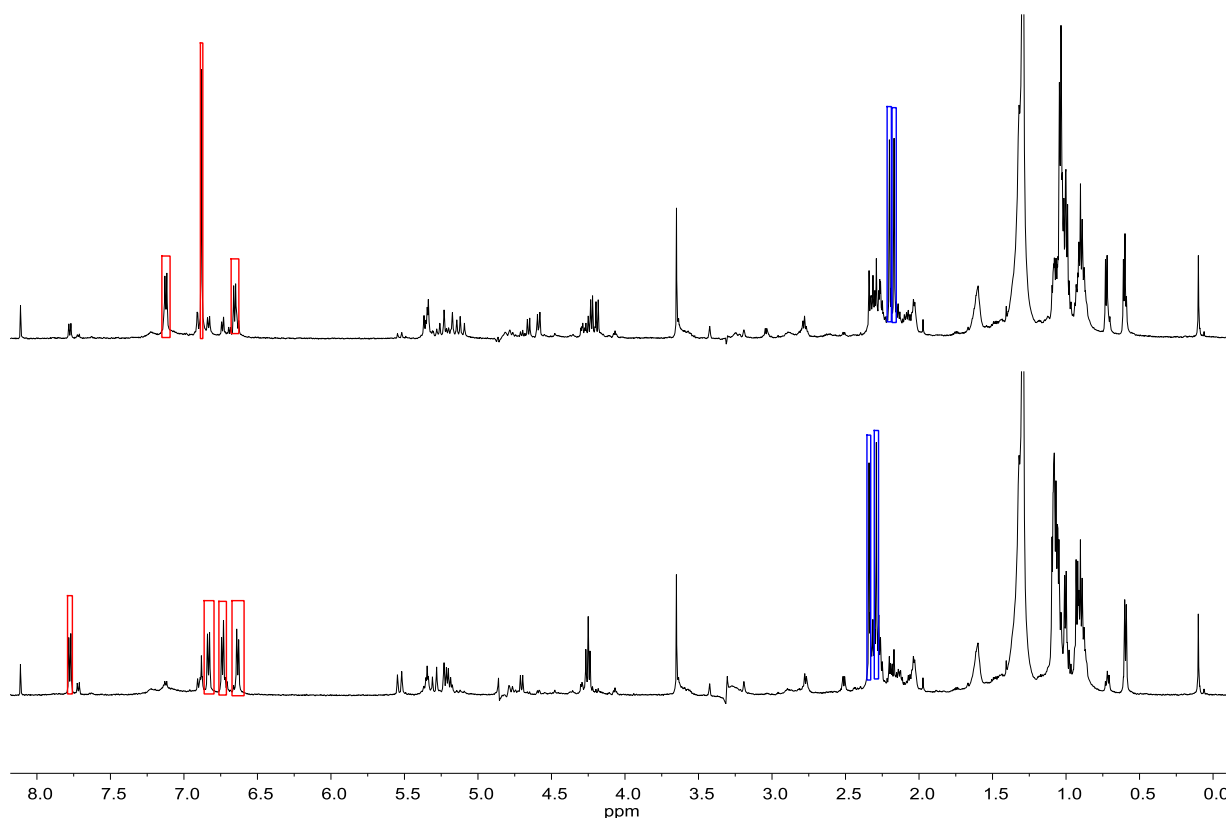


**Abbildung 5.15:** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren im aromatischen Bereich des offenen Azobenzol-Containers **217**. Oben: Bestrahlung mit 365 nm (eine Minute). Unten: Bestrahlung mit 430 nm (eine Minute). Es sind jeweils die aromatischen Dubletts des Azobenzols markiert.

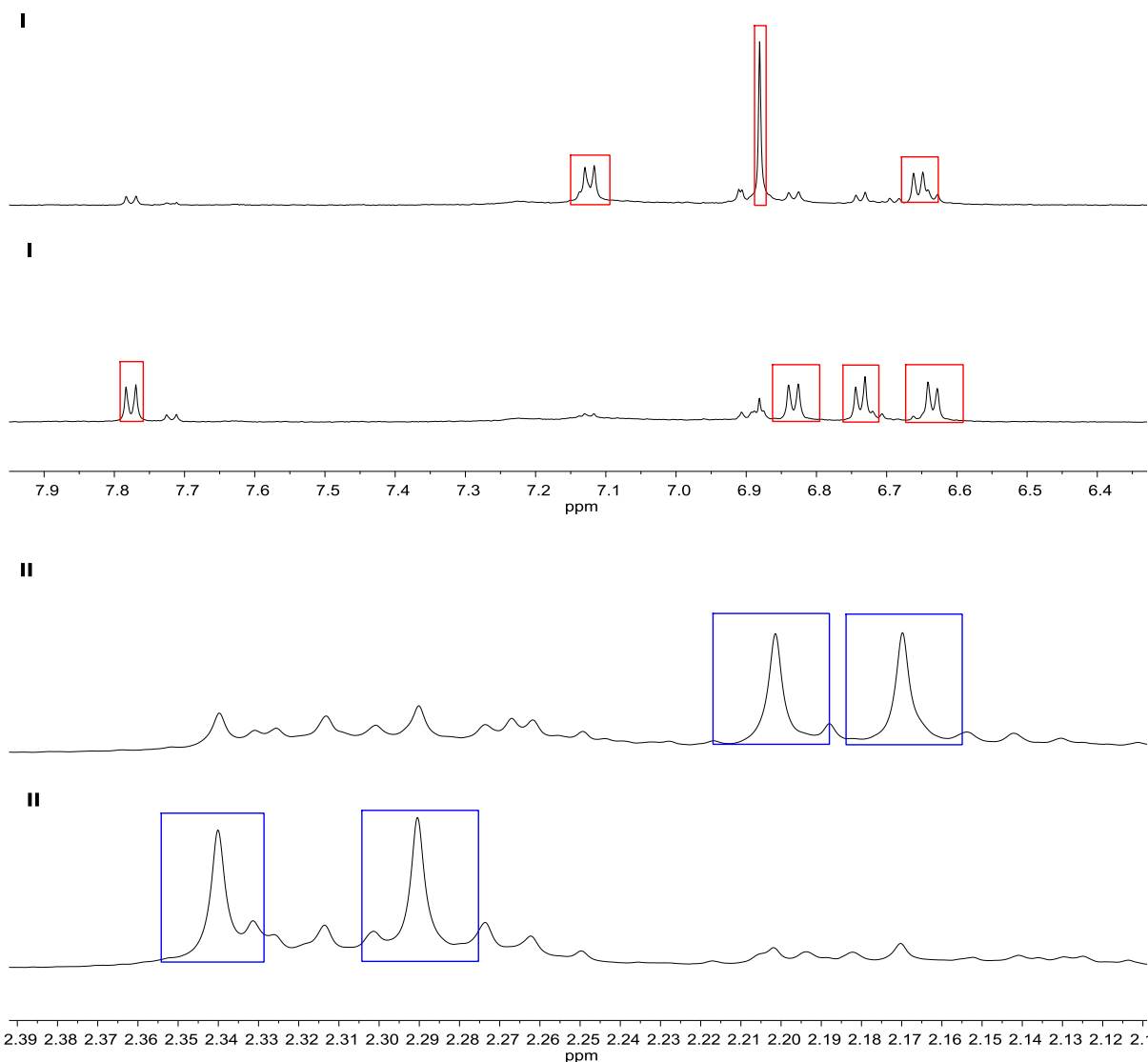
Die Proben der fertiggestellten Container **26a** und **27a** wurden in einem NMR-Röhrchen vorbereitet und zunächst unbestrahlt vermessen. Anschließend wurde der Schaltprozess durch die Bestrahlung mit LED-Licht der Wellenlänge 365, 405 und 530 nm durchgeführt. Wie auch in den UV/VIS- und CD-Untersuchungen wurde hierbei deutlich, dass die Bestrahlung mit 530 nm zu keinem weiteren Erkenntnisgewinn führt. Es wird bei 530 nm der ebenso stabilere *trans*-Zustand wie bei der Bestrahlung mit 430 nm angeregt (Vergleich der Absorptionsmaxima: Abbildungen 5.23 und 5.24), wobei die Absorption von 365 nm den weniger stabilen *cis*-Zustand anregt. Zudem konnte wie zu erwarten, eine vollständige Schaltung in den *cis*- oder *trans*-Zustand nicht erreicht werden (Abbildung 5.16).

Zur Unterscheidung der einzelnen Zustände **26a** und **26b** wurden sowohl die aromatischen Dubletts, von denen vier für jeden Zustand erwartet wurden, als auch die beiden unterschiedlichen Signale für die Imidazol-Methylgruppen betrachtet. Innerhalb der aromatischen Signalsätze ist entgegen der Erwartung zu erkennen, dass bei der Bestrahlung mit 365 nm (*cis*-Konformer) zwei aromatische Dubletts zu einem Singulett bei 6.88 ppm zusammenfallen. Des Weiteren können trotz schnellstmöglich durchgeführter NMR-Messungen nach der Bestrahlung noch immer wesentliche Bestandteile des stabileren *trans*-Zustands erkannt werden (Dubletts bei 7.78, 6.83, 6.74 und 6.63 ppm). Eine Optimierung der

Bestrahlungszeit scheint nicht zielführend, da bereits nach einer kürzeren Bestrahlung von einer Minute nahezu identische Spektren wie bei der Bestrahlung von 3 Minuten erreicht wurden. Es können somit drei verschiedene Thesen aufgestellt werden: Die erste These besagt, dass das Gleichgewicht zwischen dem *cis*- und dem *trans*-Konformer **26a** und **26b** nicht vollständig auf eine der beiden Seiten verschoben werden kann. Die zweite These ist, dass der Schaltprozess so schnell abläuft, dass sich bereits nach Bestrahlungsende die beiden Zustände wieder selbstständig ineinander überführen. Diese Thematik wäre durch eine direkte Bestrahlung während der Messung zu überprüfen. Die Methodik kann über einen Lichtwellenleiter direkt an der Probe in das NMR-Spektrometer realisiert werden. Da jedoch weder das entsprechende Material hierfür vorhanden war noch die zur Verfügung stehenden NMR-Spektrometer für diesen Einsatz ausgerüstet waren, konnten diese Versuche nicht durchgeführt werden. Die dritte These ist, dass die eingestrahlte feststehende Wellenlänge nicht auf das bestrahlte System zur Schaltung optimiert ist. Hier wäre Licht spezifischer Wellenlänge von Nöten, um optimale Quantenausbeuten zu erreichen (Siehe Kapitel 5.4.2.).



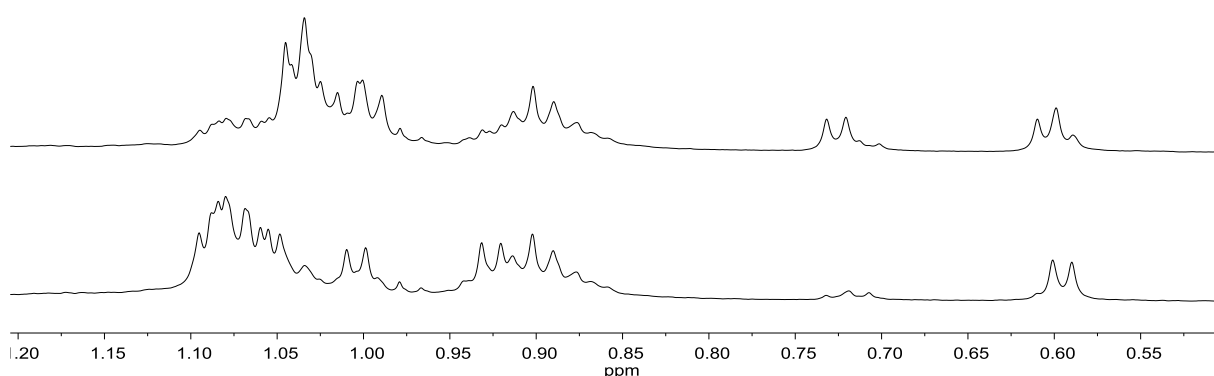
**Abbildung 5.16:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der unsubstituierten Azobenzol-Container **26a** und **26b** bei 600 MHz in  $\text{CD}_3\text{OD}$  im Vergleich: Bestrahlung mit 365 nm (oben) und 405 nm (unten). Die Signale der zugehörigen Aromaten wurden rot und die der Imidazol-Methylgruppen blau gekennzeichnet.



**Abbildung 5.17:** Ausschnitte (I) aromatischer Bereich; (II) Bereich der Imidazol-Methylgruppen der mit 365 nm (oben) und 405 nm (unten) bestrahlten  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der unsubstituierten Azobenzol-Container **26a** und **26b** bei 600 MHz in  $\text{CD}_3\text{OD}$ . Die Signale der zugehörigen Aromaten wurden rot und die der Imidazol-Methylgruppen blau gekennzeichnet.

Das Verhältnis der Zustände von *cis* zu *trans* der Verbindungen **26b** und **26a** nach Bestrahlung mit 365 nm liegt bei 82:18. Nach Bestrahlung mit 405 nm kehrt sich das Verhältnis auf etwa 10:90 um. Die Bestimmung erfolgte sowohl über die aromatischen Dubletts (Abbildung 5.17, I) als auch über die Imidazolmethylgruppen (Abbildung 5.17, II) mit einem äquivalenten Ergebnis. Interessant ist, dass das Verhältnis der beiden Zustände bei einer Untersuchung direkt nach der Synthese ohne externe gezielte Bestrahlung nahezu auf dem Verhältnis der Bestrahlung von 405 nm, also dem *trans*-Zustand, liegt. Auch dies bestätigt die These des stabileren *trans*-Zustands.

Ebenfalls bemerkenswert sind die weiteren Signalsätze, die zum Beispiel bei den aromatischen Dubletts zu erkennen sind. Beispielhaft hierfür kann dem Dublett der *trans*-Verbindung bei 7.78 ppm noch ein weiterer Signalsatz bei 7.72 ppm zugesprochen werden. Dieser verschwindet zwar bei einer Bestrahlung von 365 nm nahezu im Grundrauschen, hat aber, wenn man die beiden Signale integriert, nach wie vor das gleiche Verhältnis zum *trans*-Dublett wie vor der Bestrahlung. Es kann sich also nicht um einen Signalsatz der *cis*-Verbindung handeln, da sonst die Integralverhältnisse im Ungleichgewicht vorlägen. So existieren noch weitere Signale, welche weder direkt der *cis*- noch der *trans*-Verbindung zugeordnet werden können, jedoch teilweise nicht so eindeutig wie die besprochenen Dubletts integrierbar sind. Die zusätzlichen Signalsätze bieten zwar aufgrund der signifikant ähnlichen Verschiebungen und Aufspaltungen Raum zur Spekulation, dass es sich um eine den Containern ähnliche Verbindung handelt, diese konnte jedoch in keiner analytischen Methode bestätigt werden. Diese Beobachtung konnte analog bereits bei dem offenen Azocontainer **217** gemacht werden und ist hier, wenngleich nicht in dem bekannten Ausmaß, erneut zu betrachten. Auch nach mehrfacher säulenchromatographischer Aufreinigung beziehungsweise erneuter Synthese der Verbindung aus frisch hergestellten Substraten bleiben die Signalsätze und deren Verhältnisse zueinander existent. Eine Aggregation des unsubstituierten Containers **26a** bzw. **26b** ist ebenfalls fraglich, da auch mehrfach durchgeführte Verdünnungsexperimente weiterhin zu denselben NMR-Spektren führten. Interessant zu beobachten ist ebenfalls, dass im Gegensatz zum offenen *cis*-Azobenzol-Container **217**, wo die aromatischen Dubletts lediglich mit einem Dacheffekt zusammenrücken, diese im unsubstituierten mit 365 nm bestrahlten *cis*-Azobenzol-Container **26b** zu einem Singulett zusammenfallen (Siehe Abbildung 5.16 und 5.17).

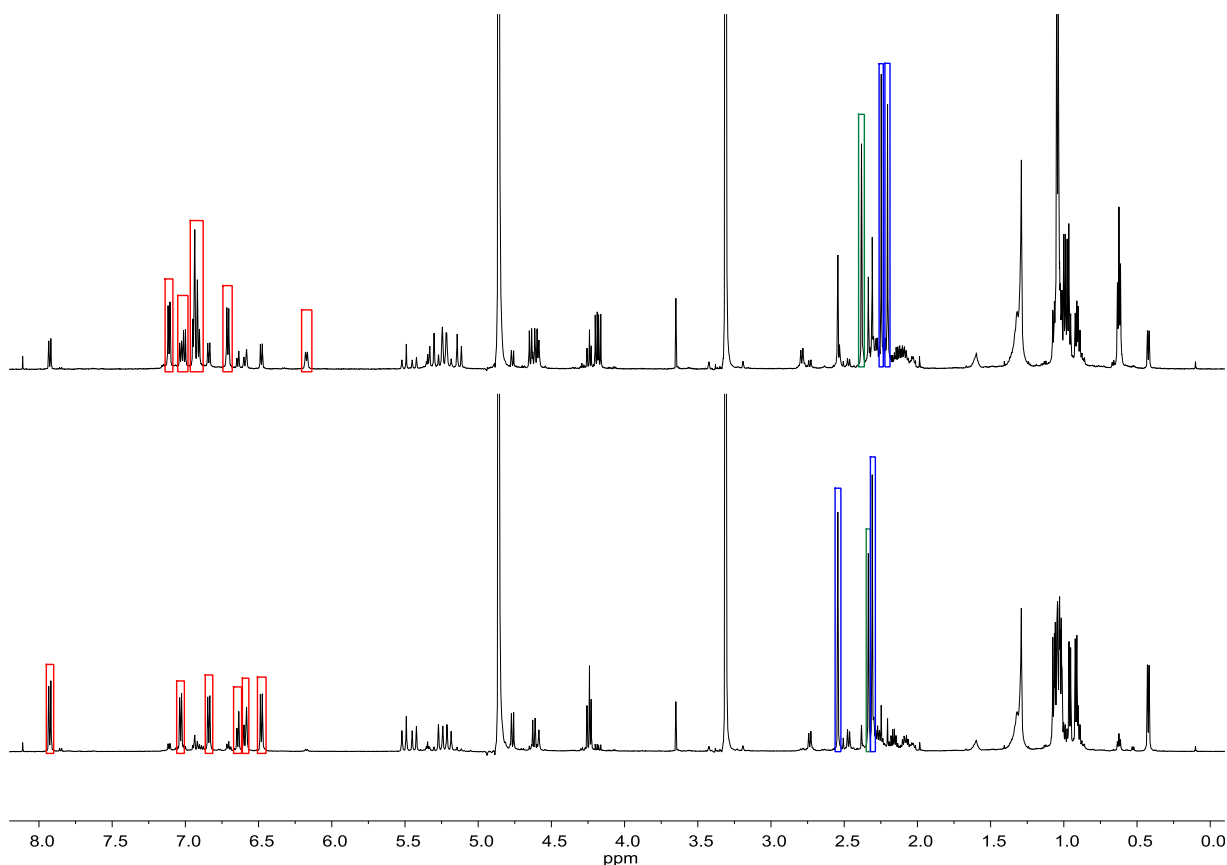


**Abbildung 5.18:** Ausschnitte der Isopropyl-Gruppen der mit 365 nm (oben) und 405 nm (unten) bestrahlten  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der unsubstituierten Azobenzol-Container **26a** und **26b** bei 600 MHz in  $\text{CD}_3\text{OD}$ .

Eine Betrachtung der Isopropylgruppen-Signale (siehe Abbildung 5.18) führte zu keinem weiteren Erkenntnisgewinn, da sich diese Signale besonders stark in ihrer *cis*- bzw. *trans*-Form

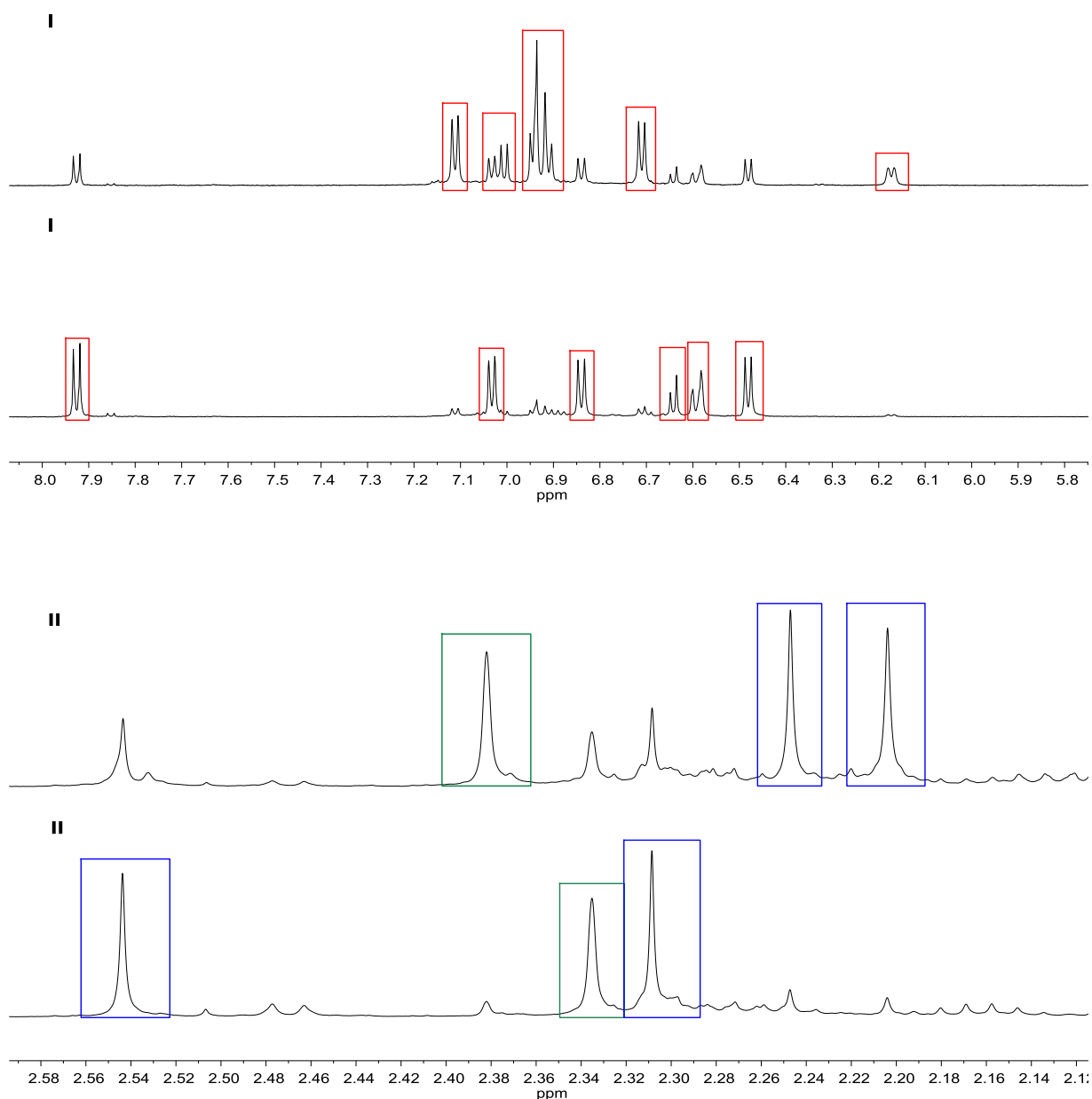
überlagern. Zwar konnten auch hier starke Verschiebungen bei Bestrahlung beobachtet werden, die aber, bedingt durch die hohe Multiplizität, nur bedingt zugeordnet werden konnten.

Der Toly-substituierte Azobenzol-Container **27** wurde ebenso in den NMR-Experimenten eingesetzt. Dabei konnte das in Abbildung 5.19 gezeigte Spektrum erhalten werden. Hierbei ist wieder auffällig, dass die aromatischen Protonensignale bei Bestrahlung von 365 nm (siehe Abbildung 5.20, I) eine starke Hochfeldverschiebung erfahren. Der gleiche Effekt, wenn auch in abgeschwächter Form, konnte bereits bei dem unsubstituierten Azobenzol-Container **26** beobachtet werden. Ebenso erfahren sowohl die Imidazol-Methylgruppen wie auch die Toly-Methylgruppen des substituierten Azobenzolcontainers **26** bei Bestrahlung mit 365 nm eine Verschiebung. Diese verläuft jedoch für die jeweiligen Gruppen unterschiedlich. Die chemisch identischen Toly-Methylgruppen (Abbildung 5.20, II) zeigen eine Tieffeldverschiebung, die auf eine Entschirmung der Protonen durch eine mögliche Verdrillung des Bibenzyls hinweist. Gegensätzlich dazu verschieben sich die Protonen der Imidazole ins Hochfeld, da sie durch die Verdrillung der *cis*-Konfiguration **27b** einen weniger deutlichen Anisotropieeffekt erfahren.



**Abbildung 5.19:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Toly-substituierten Azobenzol-Container **27a** und **27b** bei 600 MHz in  $\text{CD}_3\text{OD}$  im Vergleich: Bestrahlung mit 365 nm (oben) und 405 nm (unten). Die Signale der zugehörigen Aromaten wurden rot, die der Imidazol-Methylgruppen blau und die Toly-Methylgruppen grün gekennzeichnet.

## 5. Schaltbare Container

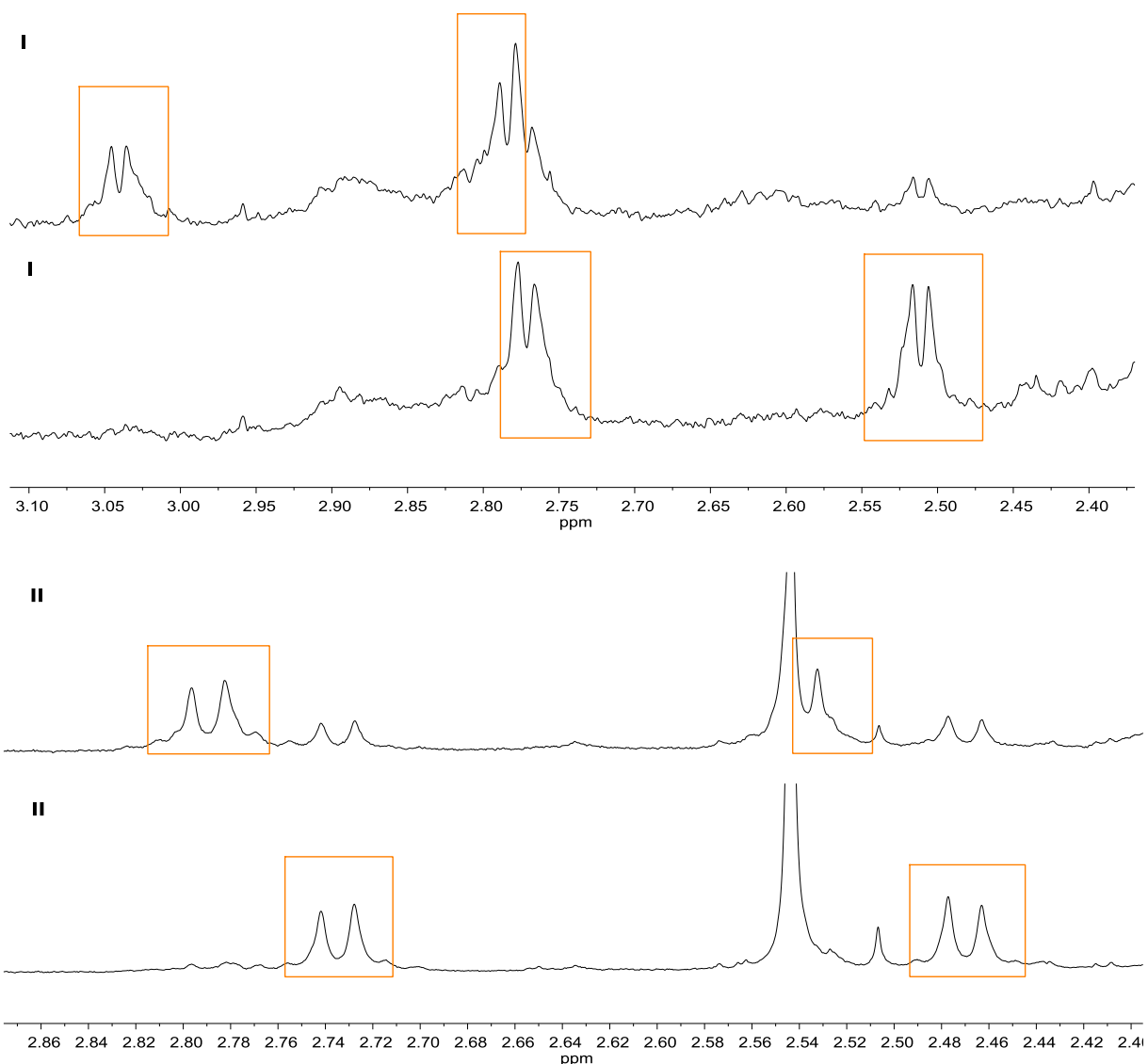


**Abbildung 5.20:** Ausschnitte (I) aromatischer Bereich; (II) Bereich der Imidazol-Methylgruppen und der Toly-Methylgruppen der mit 365 nm (oben) und 405 nm (unten) bestrahlten <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der substituierten Azobenzol-Container **27a** und **27b** bei 600 MHz in CD<sub>3</sub>OD. Die Signale der zugehörigen Aromaten wurden rot, die der Imidazol-Methylgruppen blau und die der Toly-Methylgruppen grün gekennzeichnet.

In Abbildung 5.21 sind die jeweiligen Ethylenbrückenprotonen der beiden Container **26** und **27** zu sehen. Aufgrund der unterschiedlichen chemischen Umgebungen spalten sich diese Signale in zwei Dubletts auf, die beide bei Bestrahlung von 365 nm durch die induzierte Spannung des *trans* → *cis* Konfigurationswechsels jeweils unterschiedlich stark tieffeldverschoben werden. Dies weist auf eine Entschirmung der Protonen durch eine



Verdrillung der Ethylenbrücke hin, die in einer Tieffeldverschiebung mündet. Zudem weist der unsubstituierte Azobenzol-Container **26** (6.7 Hz) im *trans*-Zustand eine um etwa 2 Hz kleinere Kopplungskonstante im Gegensatz zu den Toly-substituierten Azobenzol-Container **27** (8.7 Hz) auf. Diese Kopplungskonstante wird bei Bestrahlung von 365 nm um wenige messbare Zehntel erhöht, was folglich auf einen kleineren Torsionswinkel zwischen den vicinalen Ethylenprotonen schließen lässt und durch eine Verkrümmung der Ethylenbrücke bedingt wird. Dabei konnte für den unsubstituierten Azobenzol-Container **26** ein Wert von +0.30 Hz und für den Toly-substituierten Azobenzol-Container **27** von +0.45 Hz ermittelt werden. Auf Basis dieser NMR-Daten lässt sich also der vorausgesagte Schraubstockvergleich bestätigen. Es wäre ferner von Interesse, ob sich mit sterisch anspruchsvolleren Substituenten der Torsionswinkel noch weiter verkleinern lässt



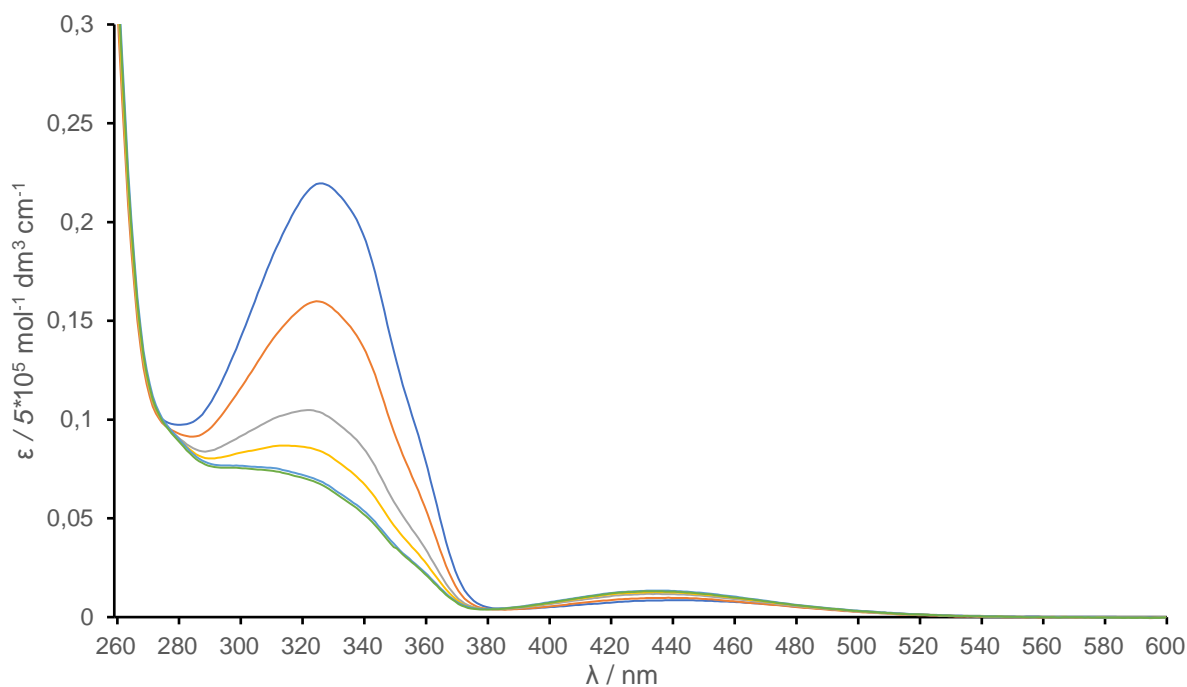
**Abbildung 5.21:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der unsubstituierten Azobenzol-Container **26a** und **26b** (I) und der Toly-substituierten Azobenzol-Containers **27a** und **27b** (II) bei 600 MHz in  $\text{CD}_3\text{OD}$  im vergleichenden Ausschnitt der Ethylenbrücken-Dubletts: Bestrahlung mit 365 nm (oben) und 405 nm (unten).

### 5.5.2. UV/VIS-Untersuchungen

Sowohl der substituierte Tolycontainer **27** als auch die unsubstituierte Variante **26** wurden mittels Bestrahlungsexperimenten in UV/VIS-Messungen untersucht. Ein größerer Einfluss der Bestrahlungsleistung, welcher die Probe logischerweise kurzzeitig bei einer Messung in dem Bereich des eingestellten Spektralbereichs ausgesetzt ist, ist messbar. Es konnte jedoch festgestellt werden, dass eine einzelne Messung nur einen vernachlässigbar kleinen Einfluss auf das Verhältnis von *cis*- zu *trans*-Konfiguration hat.

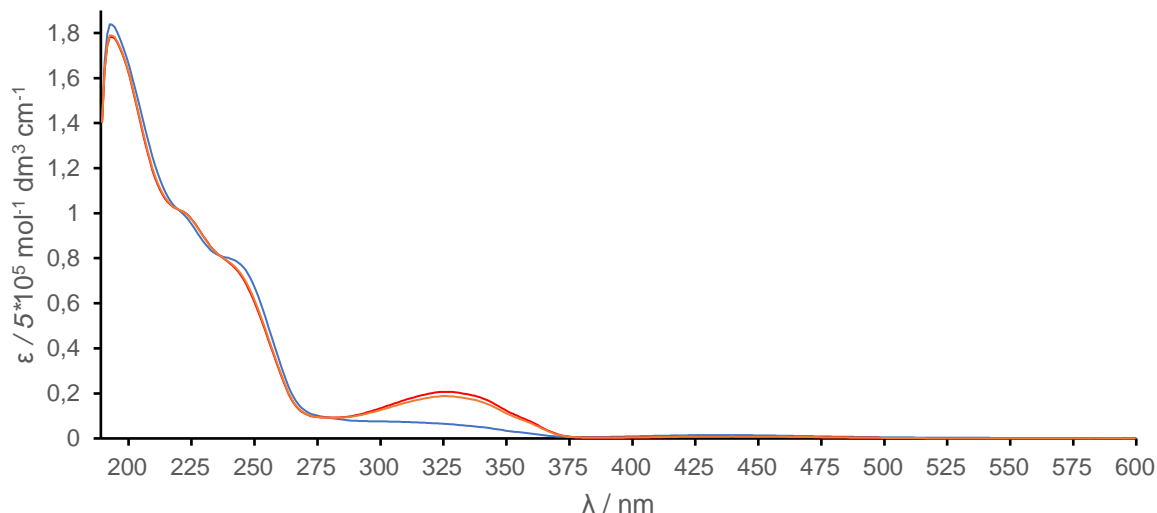
Da bereits sowohl aus der Literatur als auch aus der Kristallstruktur bekannt ist, dass die *trans*-Konfiguration des Azobenzolschalters die stabilere ist, wurde für den Toly-substituierten Container **27** eine Messreihe angefertigt, welche den Einfluss der Zeit nach Bestrahlung von 365 nm zur *cis*-Konfiguration untersucht.<sup>[99,133]</sup> Die Bestrahlung wurde in Acetonitril direkt in einer verschlossenen Küvette durchgeführt und die Probe unter Ausschluss von externen nicht beabsichtigten Lichtquellen im UV/VIS-Spektrometer vermessen. Anschließend wurde die Küvette unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur gelagert und zu verschiedenen Zeitpunkten erneut ohne weitere unbeabsichtigte Bestrahlung vermessen. Mit den erhaltenen Werten konnte das in Abbildung 5.22 gezeigte Spektrum erstellt werden. Der Übersichtlichkeit halber wird nur der Bereich von 260 – 600 nm gezeigt. Hierbei ist sehr gut zu erkennen, dass die *cis*-Konfiguration, so wie sie noch zum Zeitpunkt der Bestrahlung mit 365 nm vorliegt, langsam bei Raumtemperatur in die stabilere *trans*-Konfiguration umgewandelt wird.<sup>[134]</sup> So nimmt die Absorption im Bereich von etwa 280 – 378 nm mit der Zeit zu, die Absorption im Bereich von 378 – 520 nm hingegen ab. Diese Wellenlängenbereiche entsprechen dem jeweiligen *cis*- und dem *trans*-Zustand. Nach etwa 16 Tagen konnte der Zustand, wie er direkt nach der Synthese erhalten wurde, nahezu erneut gemessen werden. Die Abweichungen, die hierbei auftreten, sind lediglich auf Messfehler zurückzuführen. Eine weitere Änderung des Spektrums trat nicht auf.

Wie bereits aus den NMR-Messungen bekannt, sind beide Konfigurationen jedoch nicht in reiner Form durch Bestrahlung in den vorhandenen Wellenlängen zu erhalten. Somit ist auch in dem Spektrum nach der Bestrahlung mit 365 nm zur *cis*-Verbindung **27b** (Abbildung 5.22: grüne Kurve) noch immer die *trans*-Verbindung **27a** enthalten (Vgl. Verhältnis der Bestrahlung im NMR-Experiment: *cis/trans* = 82:18).



**Abbildung 5.22:** UV/VIS-Messungen des Toly-substituierten Azobenzol-Containers **27** im Vergleich nach Aufbewahrung unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur nach Bestrahlung mit 365 nm in Acetonitril: blau: 16 Tage; orange: 135 Stunden; grau: 39 Stunden; gelb: 15 Stunden; hellblau: eine Stunde; grün: Messung direkt nach Bestrahlung.

Aus dem in Abbildung 5.23 gezeigten Spektrum wird auch ersichtlich, warum der Schaltprozess für den Azobenzolschalter funktioniert. Die *cis*-Verbindung, welche über eine Bestrahlung mit 365 nm zugänglich ist, absorbiert im Vergleich bei dieser Wellenlänge weniger als die entsprechende *trans*-Verbindung. Eine bessere Quantenausbeute wäre bei 326 nm gegeben, wo die *trans*-Verbindung ihr Absorptionsmaximum besitzt. Da jedoch technisch keine andere Lichtquelle mit dieser definierten Wellenlänge zur Verfügung stand und 365 nm ebenfalls zum Schaltprozess beitragen konnte, beruht der Schaltprozess nur auf dieser Wellenlänge. Andersherum verhält sich der Schaltprozess ähnlich. Bei einer Bestrahlung mit einer Wellenlänge von 405 nm wird besonders die *cis*-Verbindung angeregt, sodass sich diese in die stabilere *trans*-Verbindung transformieren kann. Der Punkt für die maximale Absorption wäre bei etwa 435 nm gegeben, doch auch hier ist eben diese nicht von Nöten, da bevorzugt nur die *cis*-Verbindung angeregt wird.

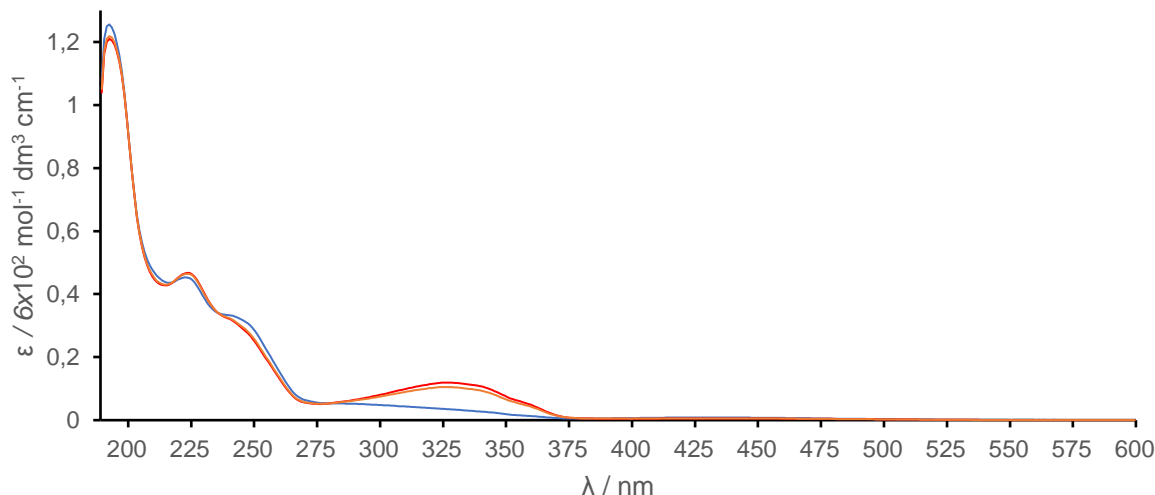


**Abbildung 5.23:** Vergleich der UV/VIS-Spektren des substituierten Azobenzol-Containers **27** mit einer Bestrahlungsdauer von einer Minute bei 365 nm (blau), 405 nm (rot) und 530 nm (orange) in Acetonitril.

Unter Betrachtung des kompletten aufgenommenen Spektrums des substituierten Containers **27** können verschiedene isosbestische Punkte betrachtet werden. Besonders zwischen den beiden Bestrahlungswellenlängen von 365 und 405 nm ist dieser Punkte bei etwa 378 nm gegeben. Hier absorbieren sowohl die *cis*- als auch die *trans*-Verbindung mit gleicher Intensität. Weitere isosbestische Punkte sind bei 220, 237 und 280 nm gegeben, bei denen sich die Absorptionsreihenfolge der *cis*- und *trans*-Verbindung umkehrt.

Zusätzlich zu der Bestrahlung mit 405 nm konnte gezeigt werden, dass auch die Bestrahlung mit 530 nm weiter zur Bildung der der entsprechenden *trans*-Verbindung führt. Wie in Abbildung 5.23 zu sehen ist die Quantenausbeute bei der Bestrahlung mit 530 nm im Verhältnis zu der Bestrahlung mit 405 nm tendenziell schlechter, sodass dies die Benutzung der letztgenannten Wellenlänge für die Schaltprozesse untermauert.

Des Weiteren ist der unsubstituierte Azobenzol-Container **26** in UV/VIS-Messungen untersucht worden (Abbildung 5.24). In diesen konnte ein nahezu identisches Spektrum im Vergleich zum Toly-substituierten Azobenzol-Container mit ähnlichen Eigenschaften aufgenommen werden. Hierbei konnte ein isosbestischer Punkt auf 383 nm zwischen den Bestrahlungswellenlängen von 365 und 405 nm bestimmt werden. Die weiteren Punkte liegen bei 219, 237 und 281 nm, welche in einem fast kongruenten Bereich mit denen des substituierten Azobenzol-Containers **27** liegen.

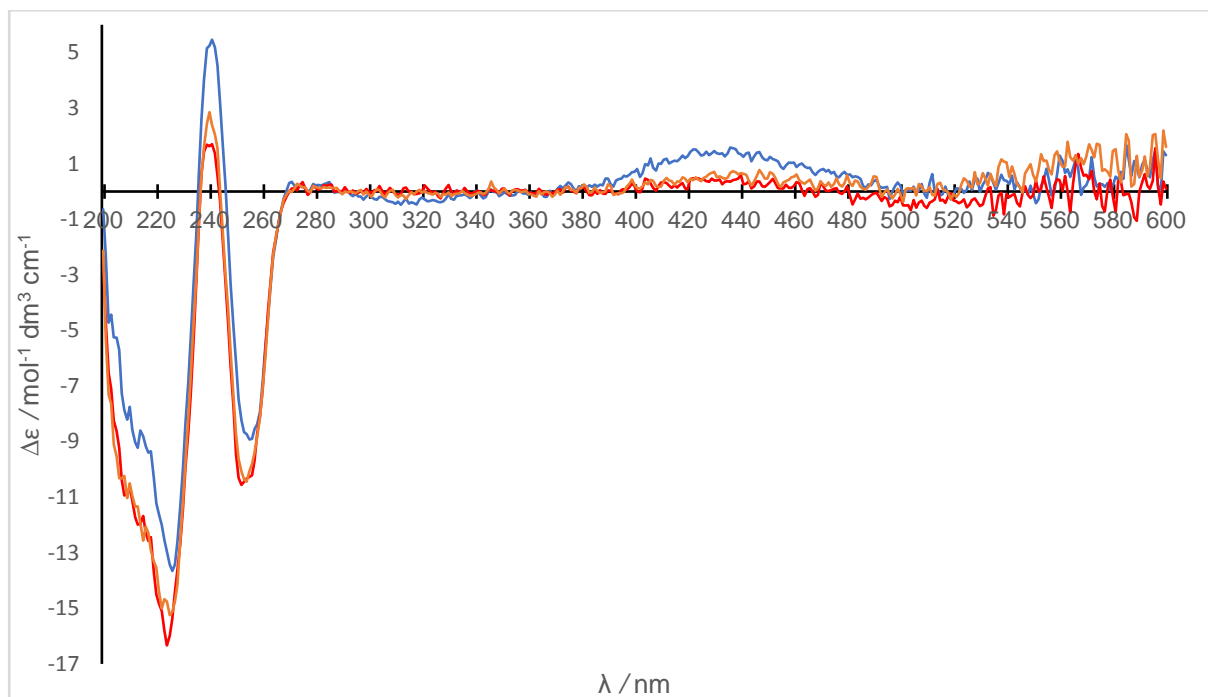


**Abbildung 5.24:** Vergleich der UV/VIS-Spektren der unsubstituierten Azobenzol-Container **26a** und **26b** mit einer Bestrahlung von einer Minute bei 365 nm (blau), 405 nm (rot) und 530 nm (orange) in Acetonitril.

### 5.5.3. CD-Untersuchungen

Beide hergestellten Container **26** und **27** wurden ebenso CD-spektroskopisch untersucht. Die hier gezeigten, nahezu identischen Spektren des sowohl unsubstituierten als auch Toly-substituierten Containers zeigen bei gleichen Wellenlängen, wie erwartet, ein ähnliches Verhalten (Abbildung 5.25 und 5.26). Insbesondere im Bereich von 378 – 520 nm, welcher schon in den UV/VIS-Untersuchungen beschrieben wurde, wird ein  $\Delta\varepsilon$ -Maximum erreicht.

An dem Absorptionsmaximum von 246 nm ist ein positiver Cotton-Effekt zu sehen, welcher sich bei Bestrahlung einer Wellenlänge von 365 nm bathochrom verschiebt. Anhand dieser Verschiebung kann somit bestätigt werden, dass der Schaltprozess von der stabileren *trans*-Verbindung **27a** einen Einfluss auf das chirale Rückgrat des Containers haben muss. Denn eine Veränderung der Konformation geht schlussendlich auch mit einer Verschiebung der Maxima in der  $\Delta\varepsilon$ -Werte einher. Zwar zeigt sich diese Verschiebung bei den beiden verschiedenen Containern **27a** und **27b** mit lediglich einem Nanometer, jedoch ist der Effekt messbar. Um exakt zu bestimmen, wie stark diese Verzerrung stattfindet, müsste eine Röntgenstrukturanalyse der Substanz durchgeführt werden. Diese konnte jedoch aufgrund von sehr geringer Substanzmenge und Beschaffenheit der beiden Container leider nicht mehr durchgeführt werden.



**Abbildung 5.25:** Vergleich der CD-Spektren des substituierten Azobenzol-Containers **27** in *cis*- und *trans*-Konfiguration **27a** und **27b** bei einer Bestrahlung von einer Minute mit 365 nm (blau), 405 nm (rot) und 530 nm (orange) in Acetonitril.

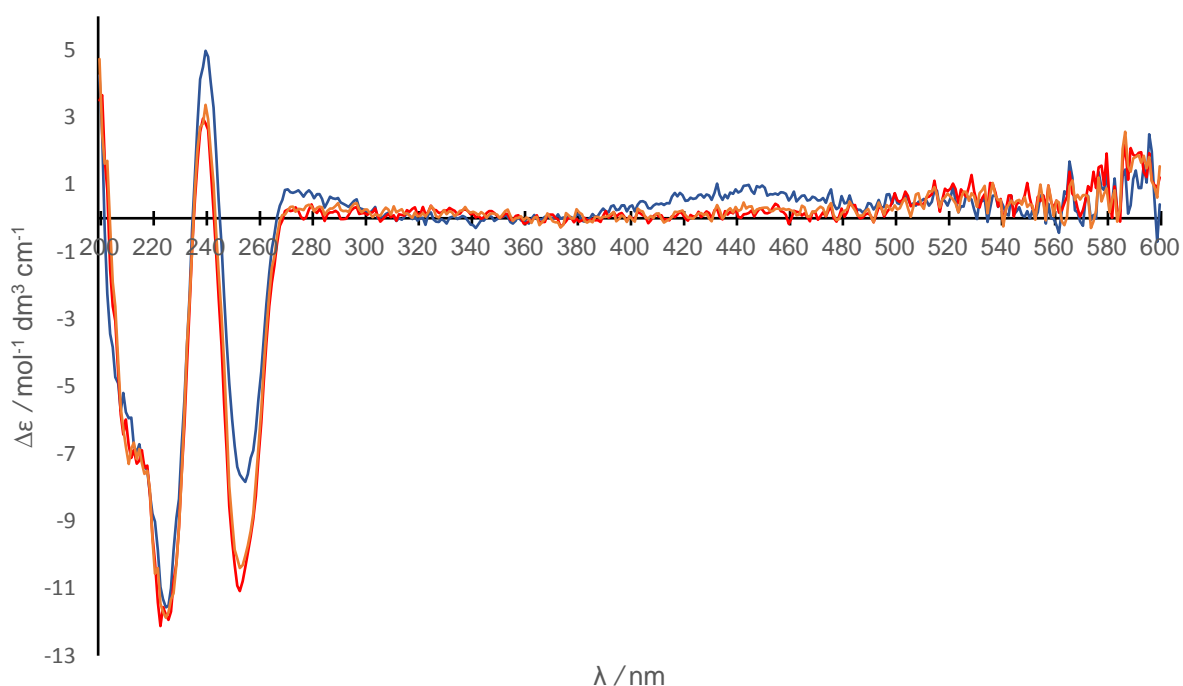
Auch der unsubstituierte Azobenzol-Container **27** hat, wie in Abbildung 5.26 gezeigt, eine ähnliche bathochrome Verschiebung am positiven Cotton-Effekt bei 246 nm. Im Vergleich der beiden CD-Spektren zeigt sich aber, dass der  $\Delta\varepsilon$ -Wert bei 271 nm im *cis*-konfigurierten unsubstituierten Container **26b** wesentlich stärker voneinander abweicht. Dies ist mit einer einfacheren Drehbarkeit um die Ethylenbrücke des unsubstituierten Bibenzyls zu erklären, die in einer stärkeren möglichen Verzerrung des chiralen Rückgrats resultiert. Dieser Vergleich kann jedoch nur im *cis-trans*-Vergleich derselben Verbindung betrachtet werden. Ein Vergleich der substituierten bzw. unsubstituierten Verbindung kann lediglich indirekt über das Verhältnis des *cis-trans*-Vergleiches geschehen (3.31:1 beim unsubstituierten Container **26**, 3.11:1 beim substituierten Container **27** bei 271 nm).

Eben dieses Verhältnis ist unter Betrachtung des Wellenlängenbereiches von 420 – 480 nm (Maximum bei 458 nm) im substituierten Azobenzol-Container wesentlich ausgeprägter erhöht (3.69:1 beim unsubstituierten Container **26**, 7.98:1 beim substituierten Container **27**). Dieser Unterschied ist dadurch zu erklären, dass der substituierte Container **27** zu einer stärkeren Beeinflussung des zirkular polarisierten Lichts in diesem Wellenlängenbereich neigt als der unsubstituierte Container **26**.

Ebenfalls bathochrom verschoben ist der negative Cotton-Effekt bei 266 nm (unsubstituierter Container **26**) und 268 nm (substituierter Container **27**). Hierbei ist die Wellenlänge fast identisch, jedoch ist der bathochrome Effekt im substituierten Container **27** mit 2 nm gegenüber dem unsubstituierten Container mit 4 nm schwächer ausgeprägt. Auch dies ist mit einer

einfacheren möglichen Verzerrung des chiralen Rückgrats im unsubstituierten Container **26** zu begründen. Bei 255 nm erreichen beide Container ihr  $\Delta\varepsilon$ -Maximum dieser Absorptionsbande.

Beide Container sind somit untereinander über ihre CD-Spektren nur wenig voneinander unterscheidbar, können aber aufgrund ihres Verhaltens in der CD-Spektroskopie jeweils in ihren *cis*- und *trans*-Zuständen unterschieden werden. Die Verschiebung der  $\Delta\varepsilon$ -Maxima ist im Besonderen abhängig von den Resten des Bibenzyls und zeigt sich in verschiedenen Wellenlängenbereichen unterschiedlich intensiv. Auch hier kann gezeigt werden, dass die Bestrahlungsexperimente von 405 nm und 530 nm zu nahezu identischen Spektren führen.



**Abbildung 5.26:** Vergleich der CD-Spektren des unsubstituierten Azobenzol-Containers **26** bei einer Bestrahlung von einer Minute mit 365 nm (blau), 405 nm (rot) und 530 nm (orange) in Acetonitril.

## 5.6. Schaltbare Container – Schlussfolgerung und Ausblick

Mit den hier hergestellten neuartigen schaltbaren Containern **26** und **27** konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, diese in einem stufenweisen Verfahren asymmetrisch aufzubauen. Es konnte zudem via CD-Spektroskopie, UV/VIS- und NMR-Untersuchungen festgestellt werden, dass die Container je nach Substitutionsmuster und Schaltzustand unterschiedliche chemische bzw. physikalische Eigenschaften besitzen. Dies lässt darauf die Schlussfolgerung zu, dass sich nicht nur die Kavität des Containers an sich, sondern auch die der chiralen Klammer verändern lässt. Unter Betrachtung beider Eigenschaften können sich so in Zukunft weitere Systeme, die maßgeschneiderte Containergrößen besitzen, designen und herstellen lassen. Diese daraus entstehenden Gesamtkavitäten können so kreiert werden, dass Anwendungen in ferner Zukunft zum Beispiel im Wirkstofftransport (Freisetzung des Wirkstoffes bei gezielter Bestrahlung der zu behandelnden Region) oder auch in der Reaktionssteuerung (Freisetzung bzw. Inaktivierung von Katalysatoren) ermöglicht werden können. Der Vorteil davon ist, dass sich die Containermoleküle sprichwörtlich wie ein „Trojanisches Pferd“ verhalten und durch die schnelle Schaltfähigkeit ihre Komplexpartner freisetzen können. Denkbar wäre diese Kapseln auch für den Wirkstofftransport zusätzlich mit molekularen Erkennungseinheiten auf der Oberfläche auszustatten, damit die Container besonders in biologischen Systemen automatisiert an den Zielort gelangen können und dort durch den extern angereizten lichtinduzierten Schaltprozess freigesetzt werden können.

Aufgrund der molekularen Spannung in den asymmetrischen Containern konnten die einzelnen Zustände jedoch nie in quantitativer Ausbeute erhalten werden. Es konnten zwar große Überschüsse erzielt werden, jedoch war immer eine Isomerisierung, insbesondere von der *cis*- in die *trans*-Spezies in allen Experimenten sichtbar. Um diese weiter zu untersuchen, wäre es von großem Interesse, weitere alternativ substituierte Bibenzyleinheiten in den Container einzubauen und somit die Stabilität als auch die Schaltfähigkeit der Container zu beeinflussen. Auch das Projekt der Stilbene, die als zusätzliche Schalter agieren könnten, besitzt weiteres Potential, um untersucht zu werden.<sup>[135]</sup> Inwiefern dies für die daraus resultierenden Container zu einer weiteren Schaltfähigkeit führt oder ob die Stilbene in erster Linie als starre, Kavität-erweiternde Brücken zwischen den chiralen Klammern gesehen werden müssen, muss mit den zu synthetisierenden Molekülen geklärt werden.



## 6. Präparativer Teil

### 6.1 Allgemeine Anmerkungen

#### Chemikalien und Lösungsmittel

Alle verwendeten Chemikalien der Lieferanten *abcr GmbH*, *Acros Organics*, *Alfa Aesar*, *Carbolution Chemicals GmbH*, *Fisher Scientific*, *Fluka AG*, *Sigma-Aldrich*, *Squarix GmbH* und *TCI GmbH* wurden ohne zusätzliche Aufreinigung verwendet. Lösungsmittel von technischer Qualität wurden vor Benutzung in der präparativen Säulenchromatographie und der Dünnschichtchromatographie durch Destillation aufgereinigt. Lösungsmittel für Synthesen wurden in *p.a.*-Qualität verwendet und über das Chemikalienlager der Universität Duisburg-Essen vom Lieferant *Fisher Scientific* bezogen. Bei Bedarf von absolutierten Lösungsmitteln wurden diese entweder handelsüblich erworben oder nach üblichen Verfahren getrocknet.<sup>[136]</sup>

#### Entgasung von Lösungsmitteln

Zur Entgasung von Lösungsmitteln wurde die *pump-freeze-thaw* Prozedur verwendet. Das Reaktionsgemisch wird hierzu in einem geschlossenen Kolben mit flüssigem Stickstoff eingefroren, anschließend die Atmosphäre im Hochvakuum evakuiert und danach im geschlossenen System unter Rühren aufgetaut. Dieser Prozess wird je nach Bedarf wiederholt.

#### Dünnschichtchromatographie (DC)

Es wurden POLYGRAM<sup>®</sup>-DC-Mikrokarten (Kieselgel: SIL G/UV<sub>254</sub>, 0.20 mm, 40 x 80 mm; Aluminiumoxid: ALOX N/UV<sub>254</sub>, 0.20 mm, 40 x 80 mm) des Lieferanten *Macherey-Nagel GmbH & Co. KG* verwendet. Die Detektion erfolgte mit UV-Licht der Wellenlänge 254 und 366 nm. Die angegebenen Zusammensetzungen der Eluentengemische sind als Volumenverhältnis zu verstehen. Als Anfärbereagenzien wurde eine Kaliumpermanganatlösung (1.0 g KMnO<sub>4</sub>; 2.0 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; 100 ml dest. H<sub>2</sub>O) oder Cerammoniummolybdatlösung (2.0 g Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; 10.0 g (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>\*4H<sub>2</sub>O; 20 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 180 ml dest. H<sub>2</sub>O) verwendet.

#### Präparative Säulenchromatographie

Es wurde „Kieselgel 60 M“ (40-63 µm, 230-400 mesh) der Firma *Macherey-Nagel* verwendet. Die angegebenen Zusammensetzungen der Eluentengemische sind als Volumenverhältnis zu verstehen. Insofern ein Lösungsmittelgradient für die Säulenchromatographie verwendet wurde, wird dieser durch einen Pfeil „→“ gekennzeichnet. Alle Substanzen wurden entweder in Lösung des entsprechend verwendeten Lösungsmittels oder mit Hilfe von *Celite<sup>®</sup> 545* auf das Kieselgel aufgetragen.

### Magnetische Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Alle Kernresonanzspektren ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{125}\text{Te}$ ) wurden an einem *Bruker-Avance DMX 300* ( $^1\text{H}$  = 300 MHz,  $^{13}\text{C}$  = 75 MHz), einem *Bruker-Avance Neo 400* ( $^1\text{H}$  = 400 MHz,  $^{13}\text{C}$  = 101 MHz), einem *Bruker-Avance DRX 500* ( $^1\text{H}$  = 500 MHz,  $^{13}\text{C}$  = 126 MHz) und einem *Bruker Avance HD 600* ( $^1\text{H}$  = 600 MHz,  $^{13}\text{C}$  = 151 MHz,  $^{19}\text{F}$  = 565 MHz,  $^{125}\text{Te}$ -NMR = 189 MHz) Spektrometer aufgenommen. Alle chemischen Verschiebungen ( $\delta$ ) sind in ppm angegeben und beziehen sich auf den Wert des internen Standards, welcher durch die entsprechend verwendeten Lösungsmittel, die in den analytischen Daten angegeben sind, definiert wird. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden  $^1\text{H}$ -breitbandenkoppelt aufgenommen. Die Kopplungskonstanten  $J$  werden sowohl für Homokopplungen als auch für Heterokopplungen in Hertz (Hz) angegeben. Die Informationen über die Multiplizitäten der  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren wurden aus DEPT90-, DEPT135- und HSQC-Spektren erhalten. Sofern nicht anders vermerkt, wurden die Spektren bei Raumtemperatur aufgenommen. Bei der Auswertung der NMR-Spektren wurden folgende Abkürzungen verwendet:  $^1\text{H}$ -NMR: s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett von Dublett, ddd = Dublett von Dublett von Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, brs = breites Singulett.  $^{13}\text{C}$ -NMR: p = primäres C-Atom, s = sekundäres C-Atom, t = tertiäres C-Atom, q = quartäres C-Atom. Für die Zuordnung wurden, insofern nicht vollständig ausgeschrieben, folgende Abkürzungen verwendet: imid = Imidazol, ind = Indol, isox = Isoxazol, mes = Mesityl, naph = Naphthyl, py = Pyridon, tol = Toly.

### Massenspektrometrie (MS)

Hochaufgelöste Massenspektren wurden mit einem *Bruker maXis 4G* Massenspektrometer mit Elektrosprayionisation (ESI) gemessen und mittels Abgleichung an einen internen Standard ermittelt. Niedrigaufgelöste Massenspektren wurden mit einem *Bruker amaZon SL* Massenspektrometer mit Elektrosprayionisation (ESI) im alternierenden Analyseverfahren gemessen. Sind Isotopenmuster angegeben und können die einzelnen Massen auch durch die Variation der Isotope erreicht werden, so wird dieses nur durch eine Variante der möglichen permutierten Isotope angegeben.

### Infrarotspektroskopie (IR)

Alle Infrarotspektren wurden an einem *Varian 3100 FT-IR* Spektrometer (*Excalibur Series*) bzw. einem *IRTracer-100* der Firma *Shimadzu* aufgenommen. Die Messungen erfolgten mittels ATR-Technik (*miRacle*-Probenkopf der Firma *Spike*). Es wurden nur die intensivsten bzw. die charakteristischen Schwingungen ( $\tilde{\nu}$ ) des Spektrums in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben.

### UV/VIS-Spektroskopie

Alle UV/VIS-Spektren wurden an einem *Jasco V-550* Spektrophotometer bei 20 °C aufgenommen. Die verwendeten Lösungsmittel werden in den entsprechenden analytischen Daten angegeben. Der Extinktionskoeffizient ( $\epsilon$ ) wird in  $\text{mol}^{-1} \text{dm}^3 \text{cm}^{-1}$  angegeben.

### CD-Spektroskopie

Die CD-Spektren wurden an einem *Jasco J-815* CD-Spektrophotometer bei 20 °C aufgenommen. Die verwendeten Lösungsmittel werden in den entsprechenden analytischen Daten angegeben. Der  $\Delta\epsilon$ -Wert wird in  $\text{mol}^{-1} \text{dm}^3 \text{cm}^{-1}$  angegeben.

### Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Die HPLC-Trennungen wurden an einem Hochleistungsflüssigkeitschromatographen der Firma *Jasco* durchgeführt. Dieser besteht aus den folgenden Elementen: *DG-2080-53* (Entgaser), *LG-2080-02S* (Niederdruckgradienten-Einheit), *PU-2080* (Pump-Einheit), *UV-2075* (Detektor) und *LC-NetII/ADC* (Netzteil).

### Schmelzbereiche

Alle Schmelzbereiche wurden an einer *BÜCHI B-540* Schmelzbereichbestimmungsapparatur in einer offenen Kapillare bestimmt. Alle Messungen wurden mithilfe einer Dreifachbestimmung durchgeführt und entsprechend verifiziert, sind jedoch aber nicht korrigiert.

### Bestrahlungsexperimente

Alle Bestrahlungsexperimente wurden mit LED's der Wellenlängen 365 nm, 405 nm und 530 nm der Firma *Sahlmann Photochemical Solutions* durchgeführt. Die entsprechenden Spezifikationen der einzelnen Wellenlängen sind im Folgenden aufgeführt.

$\lambda = 365 \text{ nm}$ ; LED-Typ: 3x Nichia NC4U133A; typ. gesamte optische Leistung: 3300 mW.

$\lambda = 405 \text{ nm}$ ; LED-Typ: 3x Roithner APG2C1-405; gesamte optische Leistung: 315 mW.

$\lambda = 405 \text{ nm}$ ; LED-Typ: 3x Nichia NVSU233B; gesamte optische Leistung: 4.2 W.

$\lambda = 530 \text{ nm}$ ; LED-Typ: 3x Luxeon LXML-PM01; gesamte optische Leistung: 763 mW.

### **Dockingexperimente**

Alle Dockingexperimente wurden mittels der Maestro-Plattform von Schrödinger® durchgeführt. Versionsnummern und Module sind folgend angegeben.

*Schrödinger Release 2020-1:*

*Maestro*, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2020.

*Protein Preparation Wizard*; Epik, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2016.

*Impact*, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2016.

*Prime*, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2020.

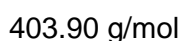
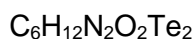
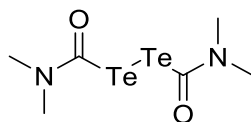
*Glide*, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2020.

*Induced Fit Docking protocol*; Glide, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2016.

## 6.2. Isotellurazole

### 6.2.1. Allgemeine Vorarbeiten

#### 6.2.1.1. Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)ditellurid (32)



#### Ansatz:

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
Natrium	22.98	4.098		177.63	1.00
Tellur	127.60	5.638		44.18	0.25
DMF			110.0		

Eine Suspension aus frisch geschnittenem Natrium in trockenem DMF wird unter Argonatmosphäre auf 110 °C erhitzt. Nach vorsichtigem Erreichen der Temperatur wird die Lösung für 30 Minuten gerührt und anschließend schrittweise Tellurpulver hinzugefügt. Nach 1.5 Stunden wird die Lösung auf 0 °C abgekühlt und ein Überschuss dest. H<sub>2</sub>O hinzugefügt. Es wird für eine Stunde bei starkem Rührvorgang Luft durch die Reaktionsmischung geleitet, anschließend über Celite® filtriert und fünfmal mit Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit dest. H<sub>2</sub>O und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wird in wenig Toluol aufgenommen und anorganische Tellurreste über Celite® abfiltriert. Der Rückstand wird mit wenig Toluol nachgewaschen und unter konstantem Argonstrom kristallisiert. Dieser Vorgang wird bis zur gewünschten Reinheit des Produktes wiederholt.

**Habitus:** gelbe Nadeln

**Ausbeute:** 0.745 g (1.85 mmol, 8%)

**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, DCM/Methanol 98:2) = 0.18; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 97.5 – 99.8 °C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 3.10 (s, 6H; CH<sub>3</sub>), 3.07 ppm (s, 6H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 145.73 (q; CO), 40.83 (p; CH<sub>3</sub>), 36.38 ppm (p; CH<sub>3</sub>).

**<sup>125</sup>Te-NMR:** (189 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 560.58 ppm.

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 2898, 2794, 2283, 1655, 1626, 1467, 1433, 1397, 1345, 1238, 1224, 1174, 1136, 1072, 1045, 1015, 987, 870, 817, 661 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 1×10<sup>-5</sup> mol/L): λ<sub>max</sub> (log ε) = 247 (2.53), 228 nm (0.53).

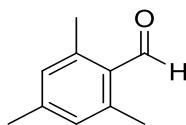
**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>130</sup>Te<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 400.9065; gefunden: 400.9062,

m/z berechnet für [C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>130</sup>Te<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 422.8884; gefunden: 422.8881.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[28]</sup>

## 6.2.1.2. Mesitylaldehyd 57



C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O  
148.09 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
2-Brommesitylen	198.00	3.006		15.18	1.00
<i>n</i> -Butyllithium 1.6 M in <i>n</i> -Hexan			10.5	16.80	1.11
DMF	73.09	1.369	1.45	18.72	1.23
Tetrahydrofuran			15.0		

Eine Lösung aus 2-Brommesitylen in trockenem Tetrahydrofuran wird unter Argonatmosphäre auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt und mit *n*-Butyllithium versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 20 Minuten gerührt, anschließend DMF hinzugegeben und für eine weitere Stunde gerührt. Es wird bei Raumtemperatur erneut für eine Stunde gerührt und anschließend dest. H<sub>2</sub>O hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 95:5) aufgereinigt.

**Habitus:** weißer Feststoff

**Ausbeute:** 2.138 g (14.44 mmol, 95%)

**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat 95:5) = 0.27; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 25.5 – 26.0 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 10.56 (s, 1H; CHO), 6.90 (s, 2H; C<sub>ar</sub>H), 2.58 (s, 6H; CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>), 2.31 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  = 193.10 (t; CHO), 143.96 (q;  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 141.60 (q;  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 130.62 (t;  $\text{C}_{\text{arH}}$ ), 129.99 (q;  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 21.59 (p;  $\text{CH}_3$ ), 20.66 ppm (p;  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 2971, 2918, 2861, 2781, 2645, 2205, 2056, 1751, 1680, 1609, 1568, 1506, 1481, 1433, 1383, 1292, 1179, 1098, 1036, 936, 855, 784, 712  $\text{cm}^{-1}$ .

**UV/VIS:** (DCM,  $1 \times 10^{-5}$  mol/L):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 305 (0.12), 265 nm (0.55).

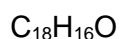
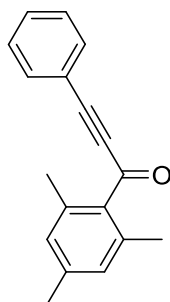
**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für  $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}+\text{H}]^+$ : 149.0961; gefunden: 149.0951.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[137]</sup>



## 6.2.2. Route zu den Mesityl-Systemen

6.2.2.1. Mesityl- $\alpha,\beta$ -inon **48**

248.12 g/mol

## Ansatz:

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
Phenylacetylen <b>56c</b>	102.05	1.012		8.81	1.00
Mesitylaldehyd <b>57</b>	148.09	1.322		8.92	0.90
<i>n</i> -Butyllithium 2.5 M in <i>n</i> -Hexan			4.4	11.00	1.11
Tetrahydrofuran			15.0		
Tetrahydrofuran für die Zugabe des Mesitylaldehyds <b>57</b>			5.0		
Aktivierter MnO <sub>2</sub>	86.94	9.000		103.52	10.44
Tetrahydrofuran für Oxidation			7.0		

Zu einer gerührten Lösung des Phenylacetylens **56c** in trockenem THF unter Argon wird bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  eine 2.5 M Lösung aus *n*-Butyllithium in *n*-Hexan langsam hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird für 30 Minuten gerührt, für weitere 30 Minuten bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend wieder auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zu der Reaktionsmischung wird schrittweise eine Lösung aus Mesitylaldehyd **57** in trockenem Tetrahydrofuran hinzugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird für vier Stunden gerührt, mit Wasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, dest. Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat

getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt, der Rückstand ohne weitere Reinigung in Tetrahydrofuran unter Rühren bei Raumtemperatur gelöst und mit aktiviertem Braunstein versetzt. Die Lösung wird für zwei Stunden gerührt und anschließend über Celite® filtriert. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (DCM/Cyclohexan 50:50) aufgereinigt.

**Habitus:** gelbes Öl

**Ausbeute:** 1.158 g (4.67 mmol, 52%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, DCM/Cyclohexan 50:50) = 0.49; Detektion: UV-Licht

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 7.57 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.3, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.4 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 7.47 – 7.43 (m, 1H; C<sub>ar</sub>H), 7.38 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.5 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 6.90 (s, 2H; C<sub>mes</sub>H), 2.41 (s, 6H; CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>), 2.31 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 184.41 (q; CO), 140.02 (q; C<sub>mes</sub>), 137.53 (q; C<sub>mes</sub>), 135.32 (q; C<sub>mes</sub>), 133.29 (t; C<sub>ar</sub>H), 130.95 (t; C<sub>ar</sub>H), 129.20 (t; C<sub>mes</sub>H), 128.75 (t; C<sub>ar</sub>H), 120.30 (q; C<sub>ar</sub>), 93.32 (q; C<sub>alkin</sub>C<sub>ar</sub>), 89.73 (q; C<sub>alkin</sub>CO), 21.35 (p; CH<sub>3</sub>), 19.94 ppm (p; CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 2954, 2920, 2856, 2187, 1639, 1608, 1489, 1442, 1421, 1379, 1282, 1209, 1151, 1070, 1028, 1006, 950, 934, 850, 796, 756, 711, 686, 655 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 1×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 289 (0.67), 221 nm (3.42).

**ESI-HRMS:**

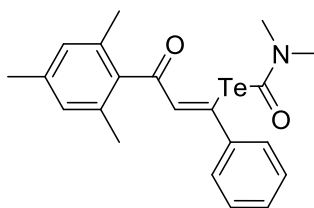
m/z berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O+H]<sup>+</sup>: 249.1274; gefunden: 249.1276,

m/z berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O+Na]<sup>+</sup>: 271.1093; gefunden: 271.1089,

m/z berechnet für [(C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O)<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 519.2295; gefunden: 519.2286.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[138]</sup>

## 6.2.2.2. Mesitylvinyltellurocarbamat 76

Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>Te

451.08 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
Bis( <i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)ditellurid ( <b>32</b> )	403.90	0.101		0.25	1.00
Natriumborhydrid	37.83	0.021		0.56	2.22
Mesityl- $\alpha,\beta$ -inon <b>48</b>	248.12	0.136		0.22	2.19
Methanol			1.5		
DMF für Mesityl- $\alpha,\beta$ -inon <b>48</b>			3.0		
DMF			6.0		

Eine Lösung aus Natriumborhydrid in trockenem Methanol wird bei  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  unter Argonatmosphäre zu einer Mischung von Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)ditellurid (**32**) in trockenem DMF gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 10 Minuten gerührt und anschließend langsam mit einer Lösung aus Mesityl- $\alpha,\beta$ -inon **48** in trockenem DMF versetzt. Die Reaktion rührt bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  für sieben Stunden, wird mit Wasser versetzt und dreimal mit Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und der Rückstand säulenchromatographisch (Dichlormethan/Methanol 95:5) aufgereinigt. Das erhaltene Produkt wird aufgrund von sichtbarer Zersetzung schnellstmöglich weiter umgesetzt.

**Habitus:** gelbes Öl**Ausbeute:** 0.106 g (0.24 mmol, 43%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, DCM/Methanol 95:5) = 0.19; Detektion: UV-Licht

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 7.53 (s, 1H; C<sub>alken</sub>H), 7.47 – 7.43 (m, 2H; C<sub>ar</sub>H), 7.37 – 7.31 (m, 3H; C<sub>ar</sub>H), 6.86 (s, 2H; C<sub>mes</sub>H), 2.86 (s, 3H; NCH<sub>3</sub>), 2.64 (s, 3H; NCH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3H; C<sub>mes</sub>CH<sub>3</sub>), 2.22 ppm (s, 6H; C<sub>mes</sub>CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS:**

m/z berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub><sup>130</sup>Te+Na]<sup>+</sup>: 474.1; gefunden: 474.1,

m/z berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub><sup>128</sup>Te+Na]<sup>+</sup>: 472.1; gefunden: 472.1,

m/z berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub><sup>126</sup>Te+Na]<sup>+</sup>: 470.1; gefunden: 470.1,

m/z berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub><sup>125</sup>Te+Na]<sup>+</sup>: 469.1; gefunden: 469.1,

m/z berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub><sup>124</sup>Te+Na]<sup>+</sup>: 468.1; gefunden: 468.1.

**Postulierte hypothetische Vinyltellurether-Spezies 77:**

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub><sup>130</sup>Te+H]<sup>+</sup>: 629.1697; gefunden: 629.1699,

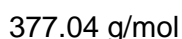
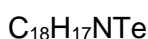
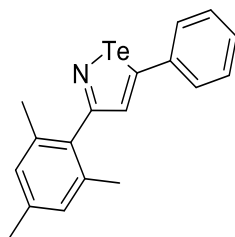
m/z berechnet für [C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub><sup>128</sup>Te+H]<sup>+</sup>: 627.1679; gefunden: 627.1680,

m/z berechnet für [C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub><sup>126</sup>Te+H]<sup>+</sup>: 625.1671; gefunden: 625.1672,

m/z berechnet für [C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub><sup>125</sup>Te+H]<sup>+</sup>: 624.1680; gefunden: 624.1673,

m/z berechnet für [C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub><sup>124</sup>Te+H]<sup>+</sup>: 623.1665; gefunden: 623.1660.

## 6.2.2.3. Mesitylisotellurazol 79

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
Mesitylvinyltellurocarbamat <b>76</b>	451.08	0.095		0.21	1.00
Hydroxylamin-O-sulfonsäure	113.09	0.115		1.02	4.83
Methanol			10.0		

Zu einer Lösung des Mesitylvinyltellurocarbamats **76** in trockenem Methanol wird Hydroxylamin-O-sulfonsäure gegeben und für eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wird anschließend abgekühlt und mit Wasser versetzt. Es wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Chloroform/Methanol 100:0 → 95:5) aufgereinigt.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 7.92 (s, 1H; C<sub>isotellurazol</sub>H), 7.55 – 7.46 (m, 2H; C<sub>ar</sub>H), 7.49 – 7.42 (m, 3H; C<sub>ar</sub>H), 6.93 (s, 2H; C<sub>mes</sub>H), 2.32 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 2.22 ppm (s, 6H; CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>).

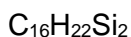
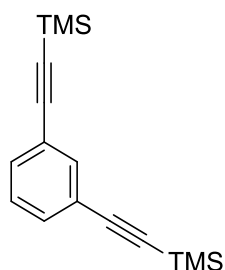
**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub><sup>130</sup>Te+2H]<sup>+</sup>: 379.0575; gefunden: 379.0343,

m/z berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub><sup>128</sup>Te+2H]<sup>+</sup>: 377.0557; gefunden: 377.0325,

m/z berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub><sup>126</sup>Te+2H]<sup>+</sup>: 375.0548; gefunden: 375.0314,

m/z berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub><sup>125</sup>Te+2H]<sup>+</sup>: 374.0558; gefunden: 374.0323.

6.2.2.4. 1,3-Bis[2-(trimethylsilyl)ethynyl]benzol (**55a**)

270.13 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
1,3-Dibrombenzol ( <b>54a</b> )	233.87	1.501		6.42	1.00
TMS-Acetylen	98.06	1.912		19.50	3.04
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	701.90	0.154		0.22	0.03
Kupferiodid	190.45	0.039		0.21	0.03
Triethylamin			30.0		

In einem Rundkolben werden 1,3-Dibrombenzol (**54a**), Kupferiodid und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in Triethylamin gelöst, anschließend fünfmal entgast und unter Argonatmosphäre gesetzt. Anschließend wird zu der Lösung TMS-Acetylen hinzugefügt und die Reaktionsmischung über Nacht bei 70 °C gerührt. Die Lösung wird abgekühlt, über Celite® filtriert und der Rückstand mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit *n*-Hexan aufgereinigt.

**Habitus:** weißer Feststoff

**Ausbeute:** 1.720 g (6.37 mmol, 99%)

**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan) = 0.13; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 56.6 – 58.6 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 7.59 (td, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.7, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 0.6 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>H), 7.39 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.8, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.7 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 7.23 (td, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 0.4 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>H), 0.24 ppm (s, 18H; Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 135.59 (t; C<sub>ar</sub>H), 131.89 (t; C<sub>ar</sub>H), 128.31 (t; C<sub>ar</sub>H), 123.48 (q; C<sub>ar</sub>), 104.20 (q; C<sub>alkin</sub>C<sub>ar</sub>), 95.03 (q; C<sub>alkin</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.05 ppm (p; CH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

ν̃ = 2957, 2897, 2153, 1709, 1566, 1474, 1402, 1296, 1250, 1171, 1165, 1076, 945, 910, 833, 804, 758, 698, 685, 646 cm<sup>-1</sup>.

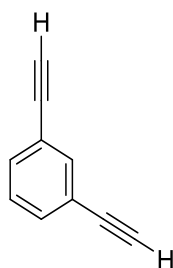
**UV/VIS:** (DCM, 1×10<sup>-5</sup> mol/L): λ<sub>max</sub> (log ε) = 243 (2.38), 219 nm (3.87).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>Si<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 271.1333; gefunden: 271.1336.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[139]</sup>

## 6.2.2.5. 1,3-Diethynylbenzol (56a)



126.05 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
1,3-Bis[2-(trimethylsilyl)ethynyl]-benzol ( <b>55a</b> )	270.13	2.358		8.73	1.00
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	138.21	4.069		29.44	3.37
Tetrahydrofuran			70.0		
Methanol			30.0		

1,3-Bis[2-(trimethylsilyl)ethynyl]benzol (**55a**) wird in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Methanol gelöst und mit Kaliumcarbonat versetzt. Die Suspension wird für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wird in dest. Wasser aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit *n*-Hexan aufgereinigt.

**Habitus:** farbloses Öl

**Ausbeute:** 0.954 g (7.57 mmol, 87%)

**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan) = 0.20; Detektion: UV-Licht



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 7.62 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.7 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>H), 7.46 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.8, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.7 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 7.30 – 7.26 (m, 1H; C<sub>ar</sub>H), 3.09 ppm (s, 2H; C<sub>alkin</sub>H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 135.77 (t; C<sub>ar</sub>H), 132.50 (t; C<sub>ar</sub>H), 128.56 (t; C<sub>ar</sub>H), 122.63 (q; C<sub>ar</sub>), 82.72 (q; C<sub>alkin</sub>C<sub>ar</sub>), 78.07 ppm (t; C<sub>alkin</sub>H).

**IR:** (ATR)

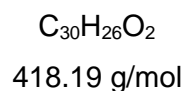
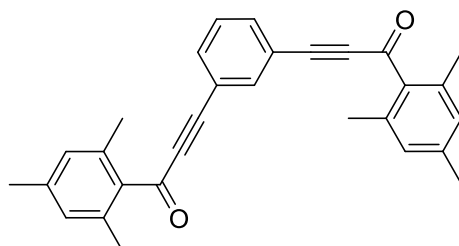
ν̃ = 3291, 3065, 2953, 2218, 2104, 1699, 1506, 1476, 1391, 1323, 1169, 1090, 895, 843, 793, 758, 685 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 1×10<sup>-5</sup> mol/L): λ<sub>max</sub> (log ε) = 298 (0.92), 290 (0.84), 279 nm (0.53).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>+Na]<sup>+</sup>: 126.0362; gefunden: 126.0369.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[140]</sup>

6.2.2.6. 1,3-Dimesityl- $\alpha,\beta$ -inon **49**

## Ansatz:

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
1,3-Diethynylbenzol ( <b>56a</b> )	126.05	0.540		4.28	1.00
Mesitylaldehyd <b>57</b>	148.09	1.339		9.04	2.11
<i>n</i> -Butyllithium 2.5 M in <i>n</i> -Hexan			4.00	10.00	2.33
Tetrahydrofuran			25.0		
Tetrahydrofuran für die Zugabe des Mesitylaldehyds <b>57</b>			5.0		
Aktivierter MnO <sub>2</sub>	86.94	4.013		46.16	10.77
Tetrahydrofuran für Oxidation			10.0		

Zu einer gerührten Lösung aus 1,3-Diethynylbenzol (**56a**) in trockenem THF unter Argon wird bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  eine 2.5 M Lösung aus *n*-Butyllithium in *n*-Hexan langsam hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird für 30 Minuten gerührt, für weitere 30 Minuten auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt und anschließend wieder auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zu der Reaktionsmischung wird langsam eine Lösung aus Mesitylaldehyd **57** in trockenem Tetrahydrofuran hinzugegeben und über eine Stunde auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird für vier Stunden gerührt, mit Wasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, dest. Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt, der Rückstand ohne weitere Reinigung in Tetrahydrofuran unter Rühren bei Raumtemperatur gelöst und mit aktiviertem Braunstein versetzt. Die Lösung wird für zwei Stunden gerührt und anschließend über Celite® filtriert. Das

Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit Dichlormethan aufgereinigt.

**Habitus:** weißer Feststoff

**Ausbeute:** 1.270 g (3.04 mmol, 71%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan) = 0.29; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 90.4 – 91.6 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 7.73 (t, <sup>4</sup> $J_{H,H}$  = 1.4 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>H), 7.63 (dd, <sup>3</sup> $J_{H,H}$  = 7.8, <sup>4</sup> $J_{H,H}$  = 1.6 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 7.41 (t, <sup>3</sup> $J_{H,H}$  = 8.2 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>H), 6.90 (s, 4H; C<sub>mes</sub>H), 2.40 (s, 12H; CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>), 2.31 ppm (s, 6H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 184.01 (q; CO), 140.34 (q; C<sub>mes</sub>CH<sub>3</sub>), 137.15 (t; C<sub>ar</sub>H), 135.40 (q; C<sub>mes</sub>CH<sub>3</sub>), 134.92 (t; C<sub>ar</sub>H), 129.30 (t; C<sub>mes</sub>H), 129.28 (q; C<sub>mes</sub>CO), 129.25 (t; C<sub>ar</sub>H), 121.24 (q; C<sub>ar</sub>C<sub>alkin</sub>), 90.78 (q; C<sub>alkin</sub>C<sub>ar</sub>), 90.16 (q; C<sub>alkin</sub>CO), 21.35 (p; CH<sub>3</sub>), 19.96 ppm (p; CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

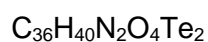
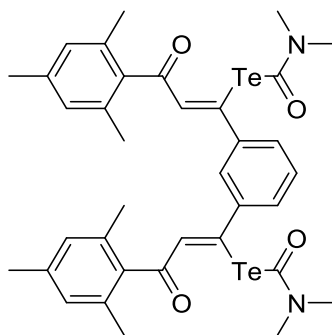
$\tilde{\nu}$  = 3252, 2955, 2914, 2853, 2191, 1740, 1636, 1609, 1568, 1474, 1420, 1375, 1258, 1223, 1157, 1042, 1016, 1009, 993, 885, 845, 791, 766, 704, 677 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 1×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) = 286 (1.80), 211 nm (4.26).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 419.2006; gefunden: 419.2007,

m/z berechnet für [C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 441.1825; gefunden: 441.1826.

6.2.2.7. 1,3-Dimesitylvinytellurocarbamat **81**

824.11 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
Bis( <i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)ditellurid ( <b>32</b> )	403.90	0.121		0.30	1.00
Natriumborhydrid	37.83	0.026		0.69	2.29
1,3-Dimesityl- $\alpha,\beta$ -inon <b>49</b>	418.19	0.063		0.15	0.50
Methanol			2.0		
DMF für 1,3-Dimesityl- $\alpha,\beta$ -inon <b>49</b>			3.0		
DMF			5.0		

Eine Lösung aus Natriumborhydrid in trockenem Methanol wird bei  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  unter Argonatmosphäre zu einer Mischung aus Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)ditellurid (**32**) in trockenem DMF gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 10 Minuten gerührt und anschließend langsam mit einer Lösung aus 1,3-Dimesityl- $\alpha,\beta$ -inon **49** in trockenem DMF versetzt. Die Reaktion rührt bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  für sieben Stunden, wird mit Wasser versetzt und dreimal mit Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt. (Dichlormethan/Ethylacetat 90:10) Das erhaltene Produkt wird aufgrund von sichtbarer Zersetzung schnellstmöglich weiter umgesetzt.

**Habitus:** gelbes Öl

**Ausbeute:** 0.040 g (0.05 mmol, 32%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, DCM/Ethylacetat 90:10) = 0.20; Detektion: UV-Licht

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 7.55 (s, 3H; C<sub>ar</sub>H, C<sub>alken</sub>H), 7.48 – 7.45 (m, 2H; C<sub>ar</sub>H), 7.31 (dd,  $J$  = 8.4, 7.0 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>H), 6.86 (s, 4H; C<sub>mes</sub>H), 2.92 (s, 6H; NCH<sub>3</sub>), 2.60 (s, 6H; NCH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 6H; C<sub>mes</sub>CH<sub>3</sub>), 2.21 ppm (s, 12H; C<sub>mes</sub>CH<sub>3</sub>).

**Postulierte hypothetische Vinyltellurether-Spezies 80:**

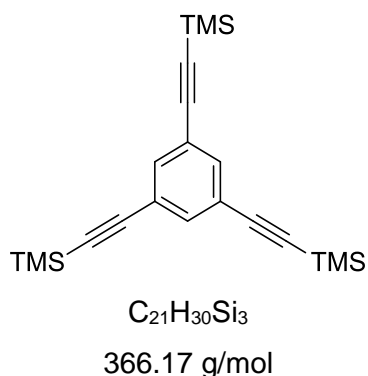
**ESI-HRMS:**

$m/z$  berechnet für [C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub><sup>130</sup>Te+H]<sup>+</sup>: 551.1227; gefunden: 551.1297,

$m/z$  berechnet für [C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub><sup>128</sup>Te+H]<sup>+</sup>: 549.1209; gefunden: 549.1266,

$m/z$  berechnet für [C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub><sup>126</sup>Te+H]<sup>+</sup>: 547.1201; gefunden: 547.1210,

$m/z$  berechnet für [C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub><sup>125</sup>Te+H]<sup>+</sup>: 546.1210; gefunden: 546.1215.

6.2.2.8. 1,3,5-Tris[2-(trimethylsilyl)ethynyl]benzol (**55b**)**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
1,3,5-Tribrombenzol ( <b>54b</b> )	311.78	0.567		1.82	1.00
TMS-Acetylen	98.06	0.796		8.12	4.46
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	701.90	0.046		0.07	0.04
Kupferiodid	190.45	0.023		0.12	0.07
Triethylamin			18.0		

In einem Rundkolben werden 1,3,5-Tribrombenzol (**54b**), Kupferiodid und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in Triethylamin gelöst, anschließend fünfmal entgast und unter Argonatmosphäre gesetzt. Anschließend wird zu der Lösung TMS-Acetylen hinzugefügt und die Reaktionsmischung über Nacht bei 70 °C gerührt. Die Lösung wird abgekühlt, über Celite® filtriert und der Rückstand mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit *n*-Hexan aufgereinigt.

**Habitus:** weißer Feststoff

**Ausbeute:** 0.653 g (1.78 mmol, 98%)

**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan) = 0.17; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 75.7 – 77.0 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 7.49 (s, 3H; C<sub>ar</sub>H), 0.23 ppm (s, 27H; Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 135.06 (t; C<sub>ar</sub>H), 123.77 (q; C<sub>ar</sub>), 103.28 (q; C<sub>alkin</sub>C<sub>ar</sub>), 95.73 (q; C<sub>alkin</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -0.02 ppm (p; CH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 2958, 2899, 2163, 1579, 1411, 1250, 1161, 1110, 979, 836, 759, 703, 679 cm<sup>-1</sup>.

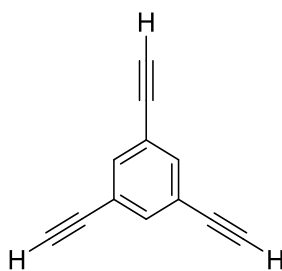
**UV/VIS:** (DCM, 1×10<sup>-5</sup> mol/L): λ<sub>max</sub> (log ε) = 266 (2.69), 253 nm (3.25).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>Si<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 367.1728; gefunden: 367.1731,

m/z berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>Si<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup>: 389.1548; gefunden: 389.1549.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[141]</sup>

6.2.2.9. 1,3,5-Triethinylbenzol (**56b**)

150.05 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
1,3,5-Tris[2-(trimethylsilyl)ethinyl]-benzol ( <b>55b</b> )	366.17	0.627		1.71	1.00
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	138.21	0.795		5.75	3.36
Tetrahydrofuran			30.0		
Methanol			10.0		

1,3,5-Tris[2-(trimethylsilyl)ethinyl]benzol (**55b**) wird in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Methanol gelöst und mit Kaliumcarbonat versetzt. Die Suspension wird für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel anschließend destillativ entfernt. Der Rückstand wird in dest. Wasser aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit *n*-Hexan aufgereinigt.

**Habitus:** weißer Feststoff

**Ausbeute:** 0.244 g (1.63 mmol, 95%)

**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan) = 0.21; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 102.6 – 103.2 °C



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 7.57 (s, 3H; C<sub>ar</sub>H), 3.10 ppm (s, 3H; C<sub>alkin</sub>H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 135.77 (t; C<sub>ar</sub>H), 123.06 (q; C<sub>ar</sub>), 81.73 (q; C<sub>alkin</sub>C<sub>ar</sub>), 78.82 ppm (t; C<sub>alkin</sub>H).

**IR:** (ATR)

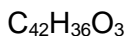
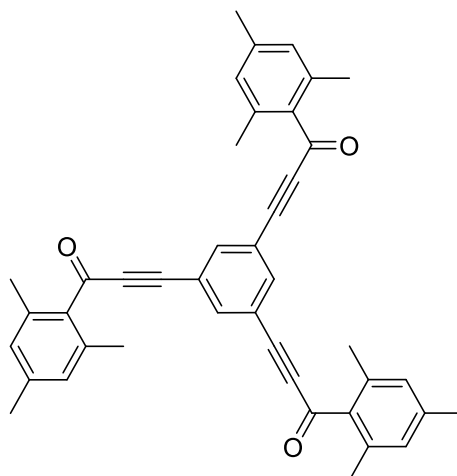
$\tilde{\nu}$  = 3276, 3064, 2959, 2873, 2456, 2110, 1787, 1580, 1412, 1250, 1161, 980, 934, 882, 840, 760, 659 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 1×10<sup>-5</sup> mol/L): λ<sub>max</sub> (log ε) = 253 (1.43), 236 nm (2.72).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>-H]<sup>+</sup>: 149.0386; gefunden: 149.0382.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[141]</sup>

6.2.2.10. 1,3,5-Trimesityl- $\alpha,\beta$ -inon **50**

588.27 g/mol

## Ansatz:

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
Trialkin <b>56b</b>	150.05	0.672		4.48	1.00
Mesitylaldehyd <b>57</b>	148.09	2.072		13.99	3.12
<i>n</i> -Butyllithium 1.6 M in <i>n</i> -Hexan			11.5	18.40	4.11
Tetrahydrofuran			85.0		
Tetrahydrofuran für Zugabe von Mesitylaldehyd <b>57</b>			15.0		
Aktivierter MnO <sub>2</sub>	86.94	16.677		191.82	42.83
Tetrahydrofuran für Oxidation			30.0		

Zu einer gerührten Lösung des Trialkins **56b** in trockenem THF unter Argon wird bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  eine 1.6 M Lösung aus *n*-Butyllithium in *n*-Hexan langsam hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird für 30 Minuten gerührt, für weitere 30 Minuten bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend wieder auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zu der Reaktionsmischung wird langsam eine Lösung aus Mesitylaldehyd **57** in trockenem Tetrahydrofuran hinzugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird für sechs Stunden gerührt, mit Wasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.

NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, dest. Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt, der Rückstand ohne weitere Reinigung in Tetrahydrofuran unter Rühren bei Raumtemperatur gelöst und mit aktiviertem Braunstein versetzt. Die Lösung wird für drei Stunden gerührt und anschließend über Celite® filtriert. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit Dichlormethan aufgereinigt.

**Habitus:** weißer Feststoff

**Ausbeute:** 1.167 g (1.98 mmol, 44%)

**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, DCM) = 0.51; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 103.5 – 105.4 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 7.75 (s, 3H; C<sub>ar</sub>H), 6.90 (s, 6H; C<sub>mes</sub>H), 2.39 (s, 18H; C<sub>ortho-mes</sub>CH<sub>3</sub>), 2.31 ppm (s, 9H; C<sub>para-mes</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 183.54 (q; CO), 140.57 (q; C<sub>mes</sub>), 138.06 (t; C<sub>ar</sub>H), 136.81 (q; C<sub>mes</sub>), 135.46 (q; C<sub>mes</sub>), 129.36 (t; C<sub>mes</sub>H), 122.22 (q; C<sub>ar</sub>), 90.70 (q; C<sub>alkin</sub>CO), 88.60 (q; C<sub>alkin</sub>C<sub>ar</sub>), 21.36 (p; C<sub>para-mes</sub>CH<sub>3</sub>), 19.99 ppm (p; C<sub>ortho-mes</sub>CH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

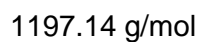
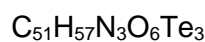
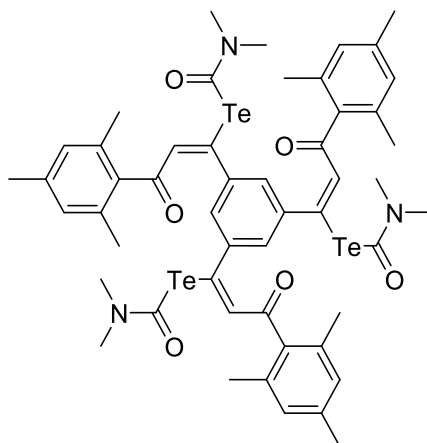
$\tilde{\nu}$  = 3244, 2965, 2916, 2849, 2733, 2195, 2112, 2058, 1726, 1678, 1634, 1609, 1580, 1454, 1414, 1377, 1258, 1148, 1053, 1030, 901, 880, 843, 764, 702, 671 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 1×10<sup>-5</sup> mol/L): λ<sub>max</sub> (log ε) = 288 (2.53), 229 nm (1.55).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>42</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 589.2737; gefunden: 589.2734,

m/z berechnet für [C<sub>42</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup>: 611.2557; gefunden: 611.2547.

6.2.2.11. Trimesitylvinyltellurocarbammat **70**

## Ansatz:

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
Bis( <i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)ditellurid ( <b>32</b> )	403.90	0.303		0.75	1.00
Natriumborhydrid	37.83	0.099		2.62	3.49
1,3,5-Trimesityl- $\alpha,\beta$ -inon <b>50</b>	588.27	0.123		0.21	0.28
Methanol			5.0		
DMF für 1,3,5-Trimesityl- $\alpha,\beta$ -inon <b>50</b>			5.0		
DMF			20.0		

Eine Lösung aus Natriumborhydrid in trockenem Methanol wird bei  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  unter Argonatmosphäre zu einer Mischung aus Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)ditellurid (**32**) in trockenem DMF gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 10 Minuten gerührt und anschließend langsam mit einer Lösung aus 1,3,5-Trimesityl- $\alpha,\beta$ -inon **50** in trockenem DMF versetzt. Die Reaktion rührt bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  für sieben Stunden, wird mit Wasser versetzt und dreimal mit Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt

(Dichlormethan/Methanol 99:1). Das erhaltene Produkt wird aufgrund von sichtbarer Zersetzung schnellstmöglich weiter umgesetzt.

**Habitus:** gelbes Öl

**Ausbeute:** 0.157 g (0.13 mmol, 17%, nicht vollständig sauber)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Methanol 99:1) = 0.55; Detektion: UV-Licht

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 8.01 (s, 3H; C<sub>alken</sub>H), 7.59 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 3H; C<sub>ar</sub>H), 6.88 – 6.85 (m, 6H; C<sub>mes</sub>H), 3.10 (s, 9H; NCH<sub>3</sub>), 3.08 (s, 9H; NCH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 6H; C<sub>Mes</sub>CH<sub>3</sub>), 2.20 ppm (s, 18H; C<sub>Mes</sub>CH<sub>3</sub>).

**ESI-HRMS:**

$m/z$  berechnet für [C<sub>51</sub>H<sub>57</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub><sup>130</sup>Te<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup>: 1220.1332; gefunden: 1220.1347,

$m/z$  berechnet für [C<sub>51</sub>H<sub>57</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub><sup>128</sup>Te<sup>130</sup>Te<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 1218.1320; gefunden: 1218.1305,

$m/z$  berechnet für [C<sub>51</sub>H<sub>57</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub><sup>128</sup>Te<sub>2</sub><sup>130</sup>Te+Na]<sup>+</sup>: 1216.1304; gefunden: 1216.1293,

$m/z$  berechnet für [C<sub>51</sub>H<sub>57</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub><sup>128</sup>Te<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup>: 1214.1292; gefunden: 1214.1279,

$m/z$  berechnet für [C<sub>51</sub>H<sub>57</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub><sup>126</sup>Te<sup>128</sup>Te<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 1212.1281; gefunden: 1212.1268,

$m/z$  berechnet für [C<sub>51</sub>H<sub>57</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub><sup>126</sup>Te<sub>2</sub><sup>128</sup>Te+Na]<sup>+</sup>: 1210.1273; gefunden: 1210.1257.

**Postulierte hypothetische Telluriren-Spezies 83:**

$m/z$  berechnet für [C<sub>48</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>130</sup>Te<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 1225.0994; gefunden: 1225.0981,

$m/z$  berechnet für [C<sub>48</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>128</sup>Te<sup>130</sup>Te<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 1223.0972; gefunden: 1223.0956,

$m/z$  berechnet für [C<sub>48</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>128</sup>Te<sub>2</sub><sup>130</sup>Te+H]<sup>+</sup>: 1221.0956; gefunden: 1221.0943,

$m/z$  berechnet für [C<sub>48</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>128</sup>Te<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 1219.0944; gefunden: 1219.0928,

$m/z$  berechnet für [C<sub>48</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>126</sup>Te<sup>128</sup>Te<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 1217.0933; gefunden: 1217.0913,

$m/z$  berechnet für [C<sub>48</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>126</sup>Te<sub>2</sub><sup>128</sup>Te+H]<sup>+</sup>: 1215.0925; gefunden: 1215.0906,

$m/z$  berechnet für [C<sub>48</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>126</sup>Te<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 1213.0918; gefunden: 1213.0900.

**Postulierte hypothetische Vinyltellurether-Spezies 82:**

$m/z$  berechnet für [C<sub>45</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>4</sub><sup>130</sup>Te<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 924.1555; gefunden: 924.1634,

$m/z$  berechnet für [C<sub>45</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>4</sub><sup>128</sup>Te<sup>130</sup>Te+H]<sup>+</sup>: 922.1535; gefunden: 922.1606,

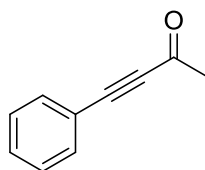
$m/z$  berechnet für [C<sub>45</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>4</sub><sup>128</sup>Te<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 920.1522; gefunden: 920.1571,

$m/z$  berechnet für [C<sub>45</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>4</sub><sup>126</sup>Te<sup>128</sup>Te+H]<sup>+</sup>: 918.1511; gefunden: 918.1548,

$m/z$  berechnet für [C<sub>45</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>4</sub><sup>126</sup>Te<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 916.1504; gefunden: 916.1527.

## 6.2.3. Route zu den Methyl-Systemen

## 6.2.3.1 4-Phenyl-3-butin-2-on (51)



$C_{10}H_{8}O$   
144.06 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
Phenylacetylen <b>56c</b>	102.05	1.050		10.29	1.00
Essigsäureethylester	88.05	0.453		5.15	0.50
BF <sub>3</sub> *Diethyletherat	141.93	1.846	1.60	13.01	1.26
<i>n</i> -Butyllithium 2.5 M in <i>n</i> -Hexan			4.2	10.50	1.02
Tetrahydrofuran			10.0		

Phenylacetylen wird in trockenem Tetrahydrofuran gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zu der gerührten Lösung unter Argonatmosphäre wird tropfenweise *n*-Butyllithium zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für eine Stunde gerührt und anschließend mit Essigsäureethylester und Bortrifluorid-Diethyletherat versetzt. Die Lösung wird für eine Stunde gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Es wird ges. Ammoniumchlorid-Lösung hinzugegeben und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 95:5) aufgereinigt.

**Habitus:** farbloses Öl

**Ausbeute:** 0.501 g (3.48 mmol, 68%)

**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat 95:5) = 0.13; Detektion: UV-Licht

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 7.37 – 7.60 (m, 5H; C<sub>ar</sub>H), 2.46 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 184.71 (q; CO), 133.12 (t; C<sub>ar</sub>H), 130.86 (t; C<sub>ar</sub>H), 128.66 (t; C<sub>ar</sub>H), 119.93 (q; C<sub>ar</sub>), 90.38 (q; C<sub>alkin</sub>C<sub>ar</sub>), 88.32 (q; C<sub>alkin</sub>CO), 32.85 ppm (p; CH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

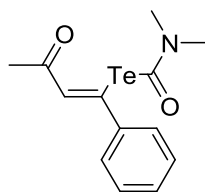
$\tilde{\nu}$  = 3327, 3088, 3045, 3037, 2207, 2139, 1704, 1671, 1632, 1597, 1535, 1491, 1441, 1410, 1356, 1280, 1187, 1154, 1073, 1023, 1012, 977, 921, 868, 750, 693, 677 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 1×10<sup>-5</sup> mol/L): λ<sub>max</sub> (log ε) = 272 (0.55).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O+Na]<sup>+</sup>: 167.0467; gefunden: 167.0470.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[142]</sup>

6.2.3.2. Methylvinyltellurocarbammat **68**C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>Te

347.02 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
Bis( <i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)ditellurid ( <b>32</b> )	403.90	0.152		0.38	1.00
Natriumborhydrid	37.83	0.031		0.82	2.18
Methyl- $\alpha,\beta$ -inon <b>51</b>	144.06	0.126		0.88	2.32
Methanol			1.8		
DMF für Mesityl- $\alpha,\beta$ -inon <b>51</b>			5.0		
DMF			3.5		

Eine Lösung aus Natriumborhydrid in trockenem Methanol wird bei  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  unter Argonatmosphäre zu einer Mischung von Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)ditellurid (**32**) in trockenem DMF gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 10 Minuten gerührt und anschließend langsam mit einer Lösung aus Methyl- $\alpha,\beta$ -inon **51** in trockenem DMF versetzt. Die Reaktion rührt bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  für sieben Stunden, wird mit Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und der Rückstand säulenchromatographisch (Dichlormethan/Methanol 99:1  $\rightarrow$  95:5) aufgereinigt. Das erhaltene Produkt wird aufgrund von sichtbarer Zersetzung schnellstmöglich weiter umgesetzt.

**Habitus:** gelbes Öl**Ausbeute:** 0.261 g (0.75 mmol, 86%)

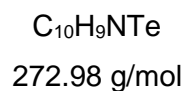
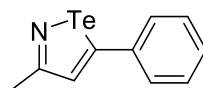


**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, DCM/Methanol 95:5) = 0.13; Detektion: UV-Licht

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 7.44 – 7.39 (m, 2H; C<sub>ar</sub>H), 7.37 (s, 1H; C<sub>alken</sub>H), 7.36 – 7.30 (m, 3H; C<sub>ar</sub>H), 2.79 (s, 3H; NCH<sub>3</sub>), 2.59 (s, 3H; NCH<sub>3</sub>), 2.34 ppm (s, 3H; COCH<sub>3</sub>).

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[28]</sup>

**6.2.3.3. Methylisotellurazol 73****Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
Methylvinyltellurocarbamat <b>68</b>	347.02	0.261		0.75	1.00
Hydroxylamin-O-sulfonsäure	113.09	0.383		3.39	4.50
Methanol			20.0		

Zu einer Lösung des Methylvinyltellurocarbamats **68** in trockenem Methanol wird Hydroxylamin-O-sulfonsäure gegeben und für eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wird anschließend abgekühlt und mit Wasser versetzt. Es wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Das Rohprodukt wird über eine kurze Silicasäule mit einem Gradienten aus Chloroform/Methanol (100:0 → 95:5) filtriert und das Lösungsmittel destillativ entfernt.

**Habitus:** gelber Feststoff

**Ausbeute:** 0.162 g (0.56 mmol, 75%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, DCM/Methanol 90:10) = 0.13; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 140 °C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 7.41 (dd,  $J$  = 7.9, 1.7 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 7.31 – 7.23 (m, 3H; C<sub>ar</sub>H), 7.05 (s, 1H; C<sub>isotellurazol</sub>H), 1.66 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 157.29 (q; C<sub>isotellurazol</sub>N), 152.69 (q; C<sub>isotellurazol</sub>Te), 140.35 (q; C<sub>ar</sub>), 129.49 (t; C<sub>ar</sub>H), 127.70 (t; C<sub>ar</sub>H), 127.56 (t; C<sub>ar</sub>H), 127.04 (t; C<sub>isotellurazol</sub>H), 15.65 ppm (p; CH<sub>3</sub>).

**<sup>125</sup>Te-NMR:** (189 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 1610.96 ppm.

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3052, 3025, 2916, 2380, 2116, 1994, 1869, 1802, 1582, 1491, 1474, 1441, 1371, 1341, 1279, 1219, 1180, 1094, 1028, 999, 924, 903, 866, 831, 756, 710, 692 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 0.76×10<sup>-5</sup> mol/L): λ<sub>max</sub> (log ε) = 339 (0.20), 306 nm (0.23).

**ESI-HRMS:**

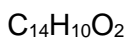
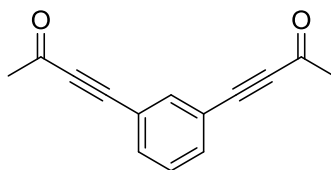
m/z berechnet für [C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sup>130</sup>Te+H]<sup>+</sup>: 289.9819; gefunden: 289.9820,

m/z berechnet für [C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sup>128</sup>Te+H]<sup>+</sup>: 287.9802; gefunden: 287.9802,

m/z berechnet für [C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sup>126</sup>Te+H]<sup>+</sup>: 285.9792; gefunden: 285.9790,

m/z berechnet für [C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sup>125</sup>Te+H]<sup>+</sup>: 284.9802; gefunden: 284.9798.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[28]</sup>

6.2.3.4. Dimethyl- $\alpha,\beta$ -inon 52

210.07 g/mol

## Ansatz:

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
1,3-Dibrombenzol ( <b>54a</b> )	233.87	0.383		1.64	1.00
3-Butin-2-ol	70.04	0.352		5.03	3.07
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	701.90	0.059		0.08	0.05
Kupferiodid	190.45	0.024		0.13	0.08
Triethylamin			20.0		
Aktivierter Braunstein	86.94	1.554		17.87	10.91
Chloroform			50.0		

Zu einer Lösung aus 1,3-Dibrombenzol (**54a**) in trockenem Triethylamin wurde Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid und Kupferiodid gegeben und die Reaktionsmischung für 15 Minuten unter Argonatmosphäre gesetzt. Anschließend wird 3-Butin-2-ol hinzugefügt und die Reaktion über Nacht bei 65 °C gerührt. Es wird *n*-Hexan hinzugefügt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 85:15) aufgereinigt. Die erhaltenen Gemische aus einfachem und zweifachem Propargylalkohol werden erneut in Chloroform gelöst, mit aktiviertem Braunstein versetzt und für vier Stunden gerührt. Die Lösung wird über wenig Celite® filtriert, das Lösungsmittel destillativ entfernt und der Rückstand erneut säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 95:5) aufgereinigt.

**Habitus:** weißer Feststoff

**Ausbeute:** 0.086 g (0.32 mmol, 19%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat 95:5) = 0.18; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 87.2 – 88.9 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 7.71 – 7.80 (m, 1H; C<sub>ar</sub>H), 7.64 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.6 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 7.43 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.8 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>H), 2.46 ppm (s, 6H; CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 184.12 (q; CO), 136.91 (t; C<sub>ar</sub>H), 134.77 (t; C<sub>ar</sub>H), 129.14 (t; C<sub>ar</sub>H), 120.81 (q; C<sub>ar</sub>), 88.89 (q; C<sub>alkin</sub>C<sub>ar</sub>), 87.90 (q; C<sub>alkin</sub>CO), 32.71 ppm (p; CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

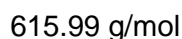
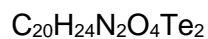
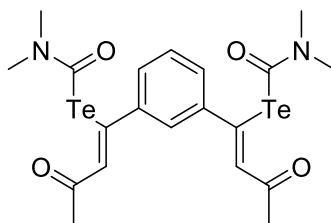
$\tilde{\nu}$  = 3315, 3032, 2256, 2175, 1754, 1684, 1658, 1524, 1482, 1439, 1367, 1292, 1200, 1176, 1073, 1039, 1005, 940, 864, 781, 692, 679 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 1×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 275 nm (0.51).

**ESI-HRMS:**

$m/z$  berechnet für [C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 211.0754; gefunden: 211.0759.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[27]</sup>

6.2.3.5. Dimethylvinyltellurocarbamat **86**

## Ansatz:

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
Bis( <i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)ditellurid ( <b>32</b> )	403.90	0.060		0.15	1.00
Natriumborhydrid	37.83	0.013		0.34	2.31
1,3-Dimethyl- $\alpha,\beta$ -inon <b>52</b>	210.07	0.037		0.18	1.19
Methanol			0.75		
DMF für 1,3-Dimethyl- $\alpha,\beta$ -inon <b>52</b>			5.0		
DMF			5.0		

Eine Lösung aus Natriumborhydrid in trockenem Methanol wird bei  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  unter Argonatmosphäre zu einer Mischung aus Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)ditellurid (**32**) in trockenem DMF gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 10 Minuten gerührt und anschließend langsam mit einer Lösung aus 1,3-Dimethyl- $\alpha,\beta$ -inon **52** in trockenem DMF versetzt. Die Reaktion rührt bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  für sieben Stunden, wird mit Wasser versetzt und dreimal mit Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und der Rückstand säulenchromatographisch (Dichlormethan/Ethylacetat 80:20  $\rightarrow$  70:30) aufgereinigt.

**Habitus:** gelbes Öl

**Ausbeute:** 0.037 g (0.06 mmol, 34%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, DCM/Ethylacetat 80:20) = 0.09; Detektion: UV-Licht

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN)

$\delta$  = 7.48 (s, 2H; C<sub>alken</sub>H), 7.43 – 7.28 (m, 4H; C<sub>ar</sub>H), 2.89 (s, 6H; NCH<sub>3</sub>), 2.58 (s, 6H; NCH<sub>3</sub>), 2.32 ppm (s, 6H; COCH<sub>3</sub>).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>130</sup>Te<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 638.9755; gefunden: 638.9753,

m/z berechnet für [C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>128</sup>Te<sup>130</sup>Te+Na]<sup>+</sup>: 636.9737; gefunden: 636.9738,

m/z berechnet für [C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>128</sup>Te<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 634.9724; gefunden: 634.9722,

m/z berechnet für [C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>126</sup>Te<sup>128</sup>Te+Na]<sup>+</sup>: 632.9712; gefunden: 632.9709,

m/z berechnet für [C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>126</sup>Te<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 630.9706; gefunden: 630.9703.

**Postulierte hypothetische Telluriren-Spezies 87:**

m/z berechnet für [C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub><sup>130</sup>Te<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 543.9407; gefunden: 543.9402,

m/z berechnet für [C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub><sup>128</sup>Te<sup>130</sup>Te+H]<sup>+</sup>: 541.9389; gefunden: 541.9386,

m/z berechnet für [C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub><sup>128</sup>Te<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 539.9376; gefunden: 539.9372,

m/z berechnet für [C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub><sup>126</sup>Te<sup>128</sup>Te+H]<sup>+</sup>: 537.9365; gefunden: 537.9362,

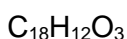
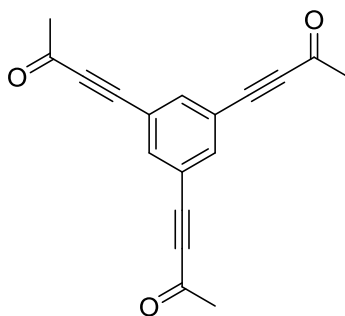
m/z berechnet für [C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub><sup>126</sup>Te<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 535.9358; gefunden: 535.9354.

**Postulierte hypothetische Vinyltellurether-Spezies 88:**

m/z berechnet für [C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub><sup>130</sup>Te+H]<sup>+</sup>: 342.9973; gefunden: 342.9975,

m/z berechnet für [C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub><sup>128</sup>Te+H]<sup>+</sup>: 340.9955; gefunden: 340.9955,

m/z berechnet für [C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub><sup>126</sup>Te+H]<sup>+</sup>: 338.9946; gefunden: 338.9944.

6.2.3.6. 1,3,5-Trimethyl- $\alpha,\beta$ -inon **53**

276.08 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
1,3,5-Triethynylbenzol ( <b>56b</b> )	150.05	0.134		0.89	1.00
Acetaldehyd <b>132</b>	70.04	0.240	0.3	5.45	6.10
<i>n</i> -Butyllithium 2.5 M in <i>n</i> -Hexan			1.4	3.50	3.92
THF			10.0		
Aktivierter Braunstein	86.94	4.304		49.51	55.43
Dichlormethan			100.0		

Zu einer Lösung aus 1,3,5-Triethynylbenzol (**56b**) in trockenem THF wird bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  eine 2.5 M Lösung aus *n*-Butyllithium in *n*-Hexan gegeben und für eine Stunde gerührt. Anschließend wird Acetaldehyd **132** hinzugefügt und für weitere drei Stunden unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Es wird Wasser hinzugefügt, dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt, der Rückstand in Dichlormethan gelöst und mit aktiviertem Braunstein versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 30 Minuten gerührt, über wenig Celite<sup>®</sup> filtriert, das Lösungsmittel destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 95:5) aufgereinigt.

**Habitus:** weißer Feststoff



**Ausbeute:** 0.072 g (0.26 mmol, 58%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat 95:5) = 0.23; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 112.3 – 114.5 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 7.79 (s, 3H; C<sub>ar</sub>H), 2.46 ppm (s, 9H; CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 184.47 (q; CO), 135.82 (t; C<sub>ar</sub>H), 123.16 (q; C<sub>ar</sub>), 90.02 (q; C<sub>alkin</sub>C<sub>ar</sub>), 88.49 (q; C<sub>alkin</sub>CO), 32.79 ppm (p; CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>).

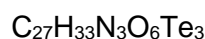
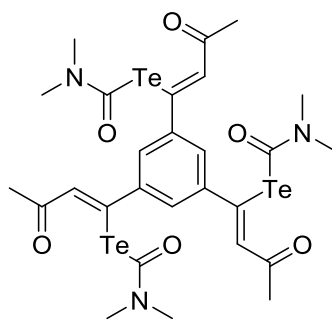
**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3302, 3064, 2904, 2162, 1785, 1672, 1649, 1561, 1444, 1375, 1302, 1250, 1204, 1169, 1072, 1037, 949, 881, 847, 770, 662 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 1×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 277 nm (0.48).

**ESI-HRMS:**

$m/z$  berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 277.0859; gefunden: 277.0860.

6.2.3.7. 1,3,5-Trimethylvinyltellurocarbamat **69**

884.96 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
Bis( <i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)ditellurid ( <b>32</b> )	403.90	0.060		0.15	1.00
Natriumborhydrid	37.83	0.014		0.37	2.49
1,3,5-Trimethyl- $\alpha,\beta$ -inon <b>53</b>	276.08	0.029		0.11	0.71
Methanol			1.0		
DMF für 1,3,5-Trimethyl- $\alpha,\beta$ -inon <b>53</b>			5.0		
DMF			5.0		

Eine Lösung aus Natriumborhydrid in trockenem Methanol wird bei  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  unter Argonatmosphäre zu einer Mischung aus Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)ditellurid (**32**) in trockenem DMF gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 15 Minuten gerührt und anschließend langsam mit einer Lösung aus 1,3,5-Trimethyl- $\alpha,\beta$ -inon **53** in trockenem DMF versetzt. Die Reaktion rührt bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  für sechs Stunden, wird mit Wasser versetzt und dreimal mit Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, der Rückstand säulenchromatographisch (Dichlormethan/Ethylacetat 80:20  $\rightarrow$  50:50) aufgereinigt, schnellstmöglich analysiert und weiter umgesetzt.

**Habitus:** gelbes Öl

**Ausbeute:** 0.038 g (0.04 mmol, 41%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, DCM/Ethylacetat 80:20) = 0.07; Detektion: UV-Licht

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CD<sub>3</sub>CN)

$\delta$  = 7.58 (s, 3H; C<sub>alken</sub>H), 7.52 (s, 3H; C<sub>ar</sub>H), 2.93 (s, 9H; NCH<sub>3</sub>), 2.62 (s, 9H; NCH<sub>3</sub>), 2.35 ppm (s, 9H; COCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CD<sub>3</sub>CN)

$\delta$  = 198.54 (q; COMe), 160.91 (q; CON(Me)<sub>2</sub>), 154.22 (q; C<sub>ar</sub>), 143.94 (q; C<sub>alken</sub>Te), 132.91 (t; C<sub>alken</sub>H), 130.73 (t; C<sub>ar</sub>H), 42.19 (p; NCH<sub>3</sub>), 34.46 (p; NCH<sub>3</sub>), 30.36 ppm (p; COCH<sub>3</sub>).

**<sup>125</sup>Te-NMR:** (189 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 935.27 ppm.

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub><sup>130</sup>Te<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup>: 907.9454; gefunden: 907.9445,

m/z berechnet für [C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub><sup>128</sup>Te<sup>130</sup>Te<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 905.9434; gefunden: 905.9433,

m/z berechnet für [C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub><sup>128</sup>Te<sub>2</sub><sup>130</sup>Te+Na]<sup>+</sup>: 903.9420; gefunden: 903.9415,

m/z berechnet für [C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub><sup>128</sup>Te<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup>: 901.9407; gefunden: 901.9398,

m/z berechnet für [C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub><sup>126</sup>Te<sup>128</sup>Te<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 899.9397; gefunden: 899.9387,

m/z berechnet für [C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub><sup>126</sup>Te<sub>2</sub><sup>128</sup>Te+Na]<sup>+</sup>: 897.9389; gefunden: 897.9382,

m/z berechnet für [C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub><sup>126</sup>Te<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup>: 895.9383; gefunden: 895.9369.

**Postulierte hypothetische Telluriren-Spezies 89:**

m/z berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>130</sup>Te<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 812.9106; gefunden: 812.9099,

m/z berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>128</sup>Te<sup>130</sup>Te<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 810.9086; gefunden: 810.9082,

m/z berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>128</sup>Te<sub>2</sub><sup>130</sup>Te+H]<sup>+</sup>: 808.9072; gefunden: 808.9065,

m/z berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>128</sup>Te<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 806.9059; gefunden: 806.9049,

m/z berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>126</sup>Te<sup>128</sup>Te<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 804.9049; gefunden: 804.9038,

m/z berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>126</sup>Te<sub>2</sub><sup>128</sup>Te+H]<sup>+</sup>: 802.9041; gefunden: 802.9028,

m/z berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>126</sup>Te<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 800.9035; gefunden: 800.9019.

**Postulierte hypothetische Vinyltellurether-Spezies 90:**

m/z berechnet für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4^{130}\text{Te}_2+\text{H}]^+$ : 611.9670; gefunden: 611.9738,

m/z berechnet für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4^{128}\text{Te}^{130}\text{Te}+\text{H}]^+$ : 609.9652; gefunden: 609.9695,

m/z berechnet für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4^{128}\text{Te}_2+\text{H}]^+$ : 607.9639; gefunden: 607.9657,

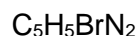
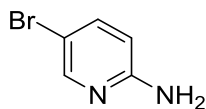
m/z berechnet für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4^{126}\text{Te}^{128}\text{Te}+\text{H}]^+$ : 605.9628; gefunden: 605.9634,

m/z berechnet für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4^{128}\text{Te}_2+\text{H}]^+$ : 603.9621; gefunden: 603.9622.

### 6.3. Synthese der neuen S1P-Rezeptor-Agonisten

#### 6.3.1. Synthese des Pyridonbausteins

##### 6.3.1.1. 5-Brom-2-aminopyridin (115)



171.96 g/mol

#### Ansatz:

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
2-Aminopyridin (114)	94.05	1.111		11.81	1.00
<i>N</i> -Bromsuccinimid	177.99	2.195		12.33	1.04
Acetonitril			40.0		

Eine Lösung aus 2-Aminopyridin (114) in Acetonitril wird unter Argon mit *N*-Bromsuccinimid versetzt und für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt, der Rückstand in Ethylacetat gelöst und dreimal mit dest. Wasser und anschließend mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 50:50) aufgereinigt.

**Habitus:** hellgelber Feststoff

**Ausbeute:** 1.943 g (11.30 mmol, 96%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat 50:50) = 0.19; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 120.3 – 122.7 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, MeOD)

$\delta$  = 7.92 (d,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$  Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 7.52 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ ,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$  Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 6.52 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ ,  $^5J_{\text{H,H}} = 0.7$  Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 4.86 ppm (s; 2H; NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, MeOD)

$\delta$  = 159.81 (q; C<sub>py</sub>Br), 148.50 (t; C<sub>py</sub>H), 141.53 (t; C<sub>py</sub>H), 111.83 (t; C<sub>py</sub>H), 107.41 ppm (q; C<sub>py</sub>NH<sub>2</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3453, 3287, 3138, 2940, 2687, 2089, 1994, 1923, 1846, 1771, 1690, 1620, 1586, 1549, 1474, 1387, 1261, 1142, 1090, 999, 928, 822, 745, 642, 631 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 5×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 306 (0.16), 241 nm (0.64).

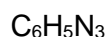
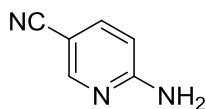
**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>79</sup>BrN<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 172.9709; gefunden: 172.9709,

m/z berechnet für [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>81</sup>BrN<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 174.9689; gefunden: 174.9688.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[60]</sup>

## 6.3.1.2. 5-Cyano-2-aminopyridin (116)



119.05 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
2-Amino-5-bromopyridin (115)	171.96	5.507		32.02	1.00
CuCN	89.56	3.590		40.09	1.25
DMF			20.0		
Wässr. 10% NaCN-Lösung	49.01	6.435	60.0	131.30	4.10

Zu einer Lösung aus 2-Amino-5-bromopyridin (115) in DMF wird CuCN gegeben und für fünf Stunden unter Rückfluss gekocht. Anschließend wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur gekühlt und eine wässrige 10% NaCN-Lösung hinzugegeben. Die Lösung wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 50:50) gereinigt.

**Habitus:** hellgelber Feststoff

**Ausbeute:** 2.325 g (19.54 mmol, 61%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat 50:50) = 0.15; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 151.6 – 153.7 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO)

$\delta$  = 8.31 (dd, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 2.4, <sup>5</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 0.8 Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 7.68 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.8, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 2.4 Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 7.01 (s, 2H; NH<sub>2</sub>), 6.48 ppm (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.8, <sup>5</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 0.8 Hz, 1H; C<sub>py</sub>H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (101 MHz, DMSO)

$\delta$  = 161.58 (q;  $\text{C}_{\text{py}}\text{CN}$ ), 153.24 (t;  $\text{C}_{\text{py}}\text{H}$ ), 139.36 (t;  $\text{C}_{\text{py}}\text{H}$ ), 119.03 (q; CN), 107.76 (t;  $\text{C}_{\text{py}}\text{H}$ ), 94.57 ppm (q;  $\text{C}_{\text{py}}\text{NH}_2$ ).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3410, 3318, 3140, 2724, 2351, 2211, 2104, 1699, 1651, 1599, 1553, 1506, 1408, 1290, 1084, 1017, 928, 831, 758  $\text{cm}^{-1}$ .

**UV/VIS:** (DCM,  $5 \times 10^{-5}$  mol/L):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 294 (0.14), 261 nm (0.59).

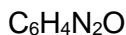
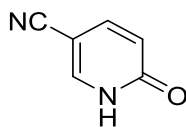
**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3+\text{H}]^+$ : 120.0556; gefunden: 120.0560.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[61]</sup>



## 6.3.1.3. 5-Cyano-2-pyridon (12)



120.03 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
2-Amino-5-cyanopyridin ( <b>116</b> )	119.05	2.821		23.70	1.00
Wässr. 15%ige H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>			60.0		6.84
Wässr. NaNO <sub>2</sub>	68.99	2.209	10.0	32.02	1.35

Zu einer Lösung aus 2-Amino-5-cyanopyridin (**116**) in wässriger 15%iger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird eine wässrige NaNO<sub>2</sub>-Lösung bei 0 °C gegeben und für zwei Stunden gerührt. Die Lösung wird anschließend dreimal mit Ethylacetat extrahiert, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit Ethylacetat aufgereinigt.

**Habitus:** hellgelber Feststoff

**Ausbeute:** 2.844 g (23.69 mmol, 74%)

**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Ethylacetat) = 0.19; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 245.4 – 249.4 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, DMSO)

δ = 12.41 (s, 1H; NH), 8.25 (dd, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.6, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 0.7 Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 7.65 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.6, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.6 Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 6.41 ppm (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.6, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 0.7 Hz, 1H; C<sub>py</sub>H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, DMSO)

δ = 161.32 (q; CO), 144.79 (t; C<sub>py</sub>H), 140.45 (t; C<sub>py</sub>H), 120.66 (t; C<sub>py</sub>H), 117.17 (q; CN), 89.37 ppm (q, C<sub>py</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu} = 3057, 2972, 2793, 2232, 1694, 1663, 1624, 1260, 1206, 1011, 905, 845, 714 \text{ cm}^{-1}$ .

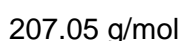
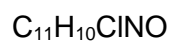
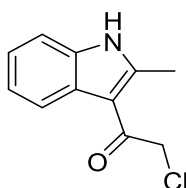
**UV/VIS:** (DCM,  $5 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ ):  $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 303 (0.24), 260 (0.85), 253 \text{ nm} (1.00)$ .

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für  $[\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{O-H}]^-$ : 119.0240; gefunden: 119.0240.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[61]</sup>

## 6.3.2. Synthese der Indolverbindungen

6.3.2.1. 2-Chlor-1-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-ethanon (16)**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
2-Methylindol ( <b>113</b> )	131.07	2.655		20.26	1.00
DBU	152.24	3.774	3.7	24.79	1.22
Chloressigsäurechlorid	112.94	112.94	1.8	22.63	1.12
Dichlorethan			60.0		

In einem Zweihalsrundkolben mit Rückflusskühler und Septum wird 2-Methylindol (**113**) unter Argonatmosphäre in trockenem Dichlorethan gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und tropfenweise DBU hinzugefügt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf 90 °C erhitzt und bei Erreichen der Temperatur tropfenweise Chloressigsäurechlorid unter starkem Sieden hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird für vier Stunden bei 90 °C gerührt, abgekühlt und mit einer ges. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung versetzt. Anschließend wird mit Ethylacetat dreimal extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Dichlormethan/Methanol 99:1 → 97:3) aufgereinigt.

**Habitus:** brauner Feststoff

**Ausbeute:** 3.238 g (15.64 mmol, 77%)

**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Methanol 99:1) = 0.13; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 210.6 – 211.3 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, DMSO)

$\delta$  = 11.81 (s, 1H; NH), 7.79 (dd,  $J$  = 6.1, 3.2 Hz, 1H; C<sub>ind</sub>H), 7.23 – 7.13 (m, 1H; C<sub>ind</sub>H), 6.96 (dd,  $J$  = 6.0, 3.1 Hz, 2H; C<sub>ind</sub>H), 4.71 (s, 2H; CH<sub>2</sub>Cl), 2.50 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, DMSO)

$\delta$  = 186.07 (q; CO), 145.29 (q; C<sub>ind</sub>), 134.80 (q; C<sub>ind</sub>), 126.53 (q; C<sub>ind</sub>), 122.12 (t; C<sub>ind</sub>H), 121.69 (t; C<sub>ind</sub>H), 120.67 (t; C<sub>ind</sub>H), 111.37 (t; C<sub>ind</sub>H), 110.87 (q; C<sub>ind</sub>), 49.57 (s; CH<sub>2</sub>Cl), 15.04 ppm (p; CH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3250, 3052, 2994, 2940, 2114, 1788, 1638, 1614, 1528, 1454, 1429, 1275, 1244, 1169, 1107, 1049, 1028, 982, 936, 926, 858, 787, 736, 702, 658, 615 cm<sup>-1</sup>.

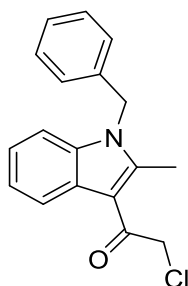
**UV/VIS:** (DCM, 5×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 300 (0.43), 270 (0.41), 242 (0.57), 226 nm (0.60).

**ESI-HRMS:**

$m/z$  berechnet für [C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>CINO+H]<sup>+</sup>: 208.0524; gefunden: 208.0528,

$m/z$  berechnet für [C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>CINO+Na]<sup>+</sup>: 230.0343; gefunden: 230.0346.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[70]</sup>

6.3.2.2. 2-Chlor-1-(2-methyl-1-benzyl-indol-3-yl)-ethanon (**17a**)

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClNO  
297.09 g/mol

## Ansatz:

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
2-Chlor-1-(2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-ethanon ( <b>16</b> )	207.05	1.014		4.90	1.0
Benzylbromid	171.04	1.152	0.8	6.74	1.38
Cäsiumcarbonat	325.82	2.014		6.18	1.26
DMF			30.0		
[18]Krone-6 <b>142</b>	264.12	2.512		9.51	1.94
Kaliumchlorid	74.55	2.263		30.4	6.20
Acetonitril			10.0		

In einem Rundkolben werden das 2-Chlor-1-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-ethanon (**16**) und Benzylbromid vorgelegt und in trockenem DMF unter Argon gelöst. Anschließend wird Cäsiumcarbonat hinzugefügt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wird Wasser hinzugegeben und mehrfach mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit Dichlormethan aufgereinigt. Das Produkt aus gemischtem  $\alpha$ -Brom- und  $\alpha$ -Chlorketon wird erneut in Acetonitril gelöst und mit Kaliumchlorid und [18]Krone-6 **142** versetzt. Die Reaktionslösung wird über Nacht unter Rückfluss gekocht, anschließend abgekühlt und filtriert. Das Lösungsmittel wird

destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 80:20) aufgereinigt.

**Habitus:** weißer Feststoff

**Ausbeute:** 0.890 g (3.00 mmol, 61%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat 80:20) = 0.17; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 115.8 – 118.6 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 7.87 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.9 Hz, 1H; C<sub>ind</sub>H), 7.33 – 7.23 (m, 6H; C<sub>ind</sub>H, C<sub>ind</sub>H, C<sub>ind</sub>H, C<sub>ar</sub>H, C<sub>ar</sub>H, C<sub>ar</sub>H), 6.99 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 6.3 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 5.40 (s, 2H; CH<sub>2</sub>C<sub>ar</sub>), 4.77 (s, 2H; CH<sub>2</sub>Cl), 2.78 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 187.29 (q; CO), 147.18 (q; C<sub>ind</sub>), 136.74 (q; C<sub>ar</sub>), 135.76 (q; C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 129.21 (t; C<sub>ar</sub>H), 128.04 (t; C<sub>ind</sub>), 126.03 (t; C<sub>ar</sub>H), 125.49 (q; C<sub>ind</sub>), 122.87 (t; C<sub>ar</sub>H), 122.84 (t; C<sub>ind</sub>H), 120.66 (t; C<sub>ind</sub>), 112.00 (q; C<sub>ind</sub>), 110.53 (t; C<sub>ind</sub>), 49.63 (s; CH<sub>2</sub>Cl), 46.72 (s; CH<sub>2</sub>C<sub>ar</sub>), 13.09 ppm (p; CH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3277, 3067, 3032, 2980, 2936, 2347, 2099, 1643, 1499, 1454, 1408, 1335, 1285, 1190, 1140, 1074, 1032, 968, 922, 785, 739, 692, 667, 617 cm<sup>-1</sup>.

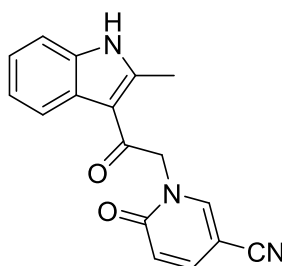
**UV/VIS:** (DCM, 5×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 307 (0.46), 247 (0.51), 226 nm (0.70).

**ESI-HRMS:**

*m/z* berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>CINO+H]<sup>+</sup>: 298.0993; gefunden: 298.0993,

*m/z* berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>CINO+Na]<sup>+</sup>: 320.0813; gefunden: 320.0815.

## 6.3.2.3. Unalkylierter Indolwirkstoff 152



$C_{17}H_{13}N_3O_2$   
291.10 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
2-Chlor-1-(2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-ethanon ( <b>16</b> )	207.05	0.100		0.48	1.00
5-Cyano-2-pyridon ( <b>12</b> )	120.03	0.058		0.48	1.00
<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin	129.25	0.148	0.2	1.15	2.38
DMF			10.0		

Zu einer Lösung aus 2-Chlor-1-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-ethanon (**16**) und 5-Cyano-2-pyridon (**12**) in DMF wird langsam bei Raumtemperatur *N,N*-Diisopropylethylamin gegeben. Die Reaktionslösung wird für 20 Stunden auf 70 °C erhitzt, anschließend abgekühlt und mit Wasser versetzt. Die Lösung wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Chloroform/Methanol 100:0 → 98:2) aufgereinigt.

**Habitus:** gelber Feststoff

**Ausbeute:** 0.100 g (0.34 mmol, 71%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Chloroform/Methanol 95:5) = 0.09; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 201.7 – 229.8 °C (273.8 °C Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, MeOD)

$\delta$  = 8.33 (d,  $^4J_{H,H} = 2.4$  Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 7.99 – 7.96 (m, 1H; C<sub>ind</sub>H), 7.70 (dd,  $^3J_{H,H} = 9.5$ ,  $^4J_{H,H} = 2.5$  Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 7.41 – 7.37 (m, 1H; C<sub>ind</sub>H), 7.24 – 7.19 (m, 2H; C<sub>ind</sub>H), 6.64 (d,  $^3J_{H,H} = 9.5$  Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 5.49 (s, 2H; CH<sub>2</sub>), 2.76 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, MeOD)

$\delta$  = 188.93 (q; CO), 163.84 (q; C<sub>py</sub>O), 149.60 (t; C<sub>py</sub>H), 148.19 (q; C<sub>ind</sub>), 142.07 (t; C<sub>py</sub>H), 137.31 (q; C<sub>ind</sub>), 128.35 (q; C<sub>ind</sub>), 124.08 (t; C<sub>ind</sub>H), 123.76 (t; C<sub>ind</sub>H), 122.12 (t; C<sub>ind</sub>H), 122.03 (q; C<sub>ind</sub>), 121.91 (t; C<sub>py</sub>H), 117.84 (q; CN), 113.01 (t; C<sub>ind</sub>H), 93.29 (q; C<sub>py</sub>CN), 59.28 (s; CH<sub>2</sub>), 15.95 ppm (p; CH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3217, 3055, 2228, 2116, 1661, 1640, 1599, 1532, 1485, 1456, 1433, 1263, 1215, 1175, 1144, 988, 924, 831, 737, 700, 667 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 1×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 220 (0.15), 306 nm (2.45).

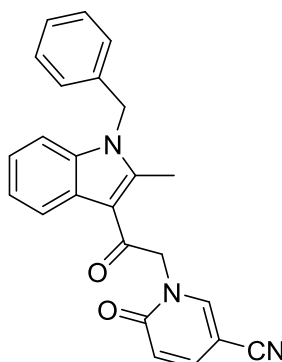
**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 292.1081; gefunden: 292.1081,

m/z berechnet für [C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 314.0900; gefunden: 314.0913.



## 6.3.2.4. Benzylierter Indolwirkstoff 20



$C_{24}H_{19}N_3O_2$   
381.15 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
2-Chlor-1-(2-methyl-1-benzyl-indol-3-yl)-ethanon ( <b>17a</b> )	297.09	0.775		2.61	1.00
5-Cyano-2-pyridon ( <b>12</b> )	120.03	0.403		3.36	1.29
<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin	129.25	0.742	1.0	5.74	2.20
DMF			30.0		

Zu einer Lösung aus 2-Chlor-1-(2-methyl-1-benzyl-indol-3-yl)-ethanon (**17a**) und 5-Cyano-2-pyridon (**12**) in DMF wird langsam bei Raumtemperatur *N,N*-Diisopropylethylamin gegeben. Die Reaktionslösung wird für 48 Stunden unter Rückfluss gekocht, anschließend abgekühlt und mit Wasser versetzt. Die Lösung wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 50:50) aufgereinigt.<sup>[71]</sup>

**Habitus:** beiger Feststoff

**Ausbeute:** 703 mg (1.84 mmol, 71%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat 50:50) = 0.13; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 240.1 – 242.8 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, DMSO)

$\delta$  = 8.56 (d,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$  Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 8.04 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$  Hz, 1H; C<sub>ind</sub>H), 7.77 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.6$ ,  $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$  Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 7.62 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$  Hz, 1H; C<sub>ind</sub>H), 7.33 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$  Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 7.29 – 7.23 (m, 3H; C<sub>ar</sub>H, C<sub>ind</sub>H, C<sub>ind</sub>H), 7.06 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$  Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 6.57 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.5$  Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 5.61 (s, 2H; CH<sub>2</sub>C<sub>ar</sub>), 5.46 (s, 2H; CH<sub>2</sub>CO), 2.74 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, DMSO)

$\delta$  = 186.93 (q; CO), 160.29 (q; C<sub>py</sub>O), 148.60 (t; C<sub>py</sub>H), 146.24 (q; C<sub>ind</sub>), 139.79 (t; C<sub>py</sub>), 136.82 (q; C<sub>ar</sub>), 136.34 (q; C<sub>ind</sub>), 128.81 (t; C<sub>ar</sub>H), 127.45 (t; C<sub>ar</sub>H), 126.21 (t; C<sub>ar</sub>H), 125.29 (q; C<sub>ind</sub>), 122.54 (t; C<sub>ind</sub>), 122.42 (t; C<sub>ind</sub>), 120.53 (t; C<sub>ind</sub>), 120.02 (t; C<sub>py</sub>H), 116.95 (q; CN), 111.16 (t; C<sub>ind</sub>), 111.05 (q; C<sub>ind</sub>), 89.17 (q; C<sub>py</sub>), 57.58 (s; CH<sub>2</sub>CO), 45.83 (s; CH<sub>2</sub>C<sub>ar</sub>), 12.87 ppm (p; CH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3059, 3038, 2934, 2222, 2101, 1682, 1634, 1611, 1537, 1503, 1439, 1397, 1319, 1265, 1202, 1134, 1071, 1032, 966, 918, 880, 843, 781, 743, 698, 667, 619 cm<sup>-1</sup>.

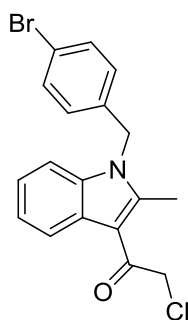
**UV/VIS:** (DCM, 5×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 308 (0.97), 250 (1.41), 225 nm (1.00).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 382.1550; gefunden: 382.1545,

m/z berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 404.1369; gefunden: 404.1370.

## 6.3.2.5. Bromierte Indolvorstufe 19a

C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>BrClNO

375.00 g/mol

## Ansatz:

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
2-Chlor-1-(2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-ethanon ( <b>16</b> )	207.05	0.200		0.97	1.0
4-Brombenzylbromid	249.93	0.325		1.30	1.35
Cäsiumcarbonat	325.82	0.594		1.82	1.89
DMF			10.0		
2-Brom-1-(2-methyl-1-[(4-bromophenyl)-methyl]-indol-3-yl)-ethanon ( <b>19b</b> )	418.95	0.101		0.24	
[18]Krone-6 <b>142</b>	264.12	0.432		1.64	6.78
Kaliumchlorid	74.55	0.600		8.05	33.38
Acetonitril			10.0		

In einem Rundkolben werden das 2-Chlor-1-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-ethanon (**16**) und 4-Brombenzylbromid vorgelegt und in trockenem DMF unter Argon gelöst. Anschließend wird Cäsiumcarbonat hinzugefügt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wird Wasser hinzugegeben und mehrfach mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit Dichlormethan

aufgereinigt. Das Produkt aus gemischtem  $\alpha$ -Brom- (**19b**) und  $\alpha$ -Chlorketon (**19a**) wird erneut in Acetonitril gelöst und mit Kaliumchlorid und [18]Krone-6 **142** versetzt. Die Reaktionslösung wird über Nacht unter Rückfluss gekocht, anschließend abgekühlt und filtriert. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit Dichlormethan aufgereinigt.

**Habitus:** weißer Feststoff

**Ausbeute:** 151 mg (0.97 mmol, 42%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan) = 0.35; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 170.2 – 170.7 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 7.87 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.1 Hz, 1H; C<sub>ind</sub>H), 7.42 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.5 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>Br), 7.32 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.1, 6.7, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.5 Hz, 1H; C<sub>ind</sub>H), 7.28 – 7.26 (m, 1H; C<sub>ind</sub>H), 7.26 – 7.23 (m, 1H; C<sub>ind</sub>H), 6.86 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.7 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 5.34 (s, 2H; CH<sub>2</sub>C<sub>ar</sub>), 4.76 (s, 2H; CH<sub>2</sub>Cl), 2.76 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 187.33 (q; CO), 146.84 (q; C<sub>ind</sub>), 136.54 (q; C<sub>ind</sub>), 134.80 (q; C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 132.37 (t; C<sub>ar</sub>), 127.72 (t; C<sub>ar</sub>), 125.48 (q; C<sub>ind</sub>), 123.02 (t; C<sub>ind</sub>), 122.99 (t; C<sub>ind</sub>), 122.00 (q; C<sub>ar</sub>Br), 120.77 (t; C<sub>ind</sub>), 112.18 (q; C<sub>ind</sub>), 110.35 (t; C<sub>ind</sub>), 49.59 (s; CH<sub>2</sub>Cl), 46.17 (s; CH<sub>2</sub>C<sub>ar</sub>), 13.03 ppm (p; CH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3277, 2986, 2942, 2342, 2116, 1753, 1642, 1508, 1400, 1337, 1287, 1198, 1138, 1078, 1009, 968, 918, 837, 777, 733, 697, 629 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 1×10<sup>-4</sup> mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 308 (1.72), 270 (1.24), 246 (1.85), 230 nm (2.51).

**ESI-HRMS:**

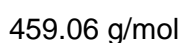
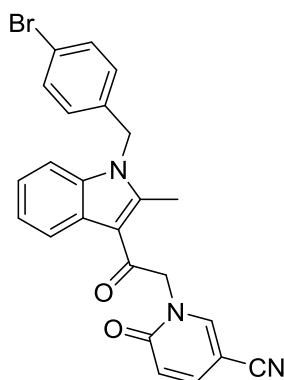
m/z berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>15</sub><sup>79</sup>BrCINO+H]<sup>+</sup>: 376.0098; gefunden: 376.0099,

m/z berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>15</sub><sup>81</sup>BrCINO+H]<sup>+</sup>: 378.0077; gefunden: 378.0078,

m/z berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>15</sub><sup>79</sup>BrCINO+Na]<sup>+</sup>: 397.9918; gefunden: 397.9920,

m/z berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>15</sub><sup>81</sup>BrCINO+Na]<sup>+</sup>: 399.9896; gefunden: 399.9899.

## 6.3.2.6. Bromierter Indolwirkstoff 151

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
Bromierte Indolvorstufe <b>19a</b>	375.00	0.053		0.14	1.00
5-Cyano-2-pyridon ( <b>12</b> )	120.03	0.032		0.27	1.89
<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin	129.25	0.74	0.1	0.57	4.06
DMF			10.0		

Zu einer Lösung der bromierten Indolvorstufe **19a** und 5-Cyano-2-pyridon (**12**) in DMF wird langsam bei Raumtemperatur *N,N*-Diisopropylethylamin gegeben. Die Reaktionslösung wird für 48 Stunden unter Rückfluss gekocht, anschließend abgekühlt und mit Wasser versetzt. Die Lösung wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 50:50) aufgereinigt.

**Habitus:** weißer Feststoff

**Ausbeute:** 65 mg (0.14 mmol, quantitativ)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat 50:50) = 0.15; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 227.2 – 230.5 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 7.92 (d,  $^3J_{H,H}$  = 8.0 Hz, 1H; C<sub>ind</sub>H), 7.79 (d,  $^4J_{H,H}$  = 2.4 Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 7.48 (dd,  $^3J_{H,H}$  = 9.6,  $^4J_{H,H}$  = 2.4 Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 7.44 (d,  $^3J_{H,H}$  = 8.4 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 7.34 (t,  $^3J_{H,H}$  = 7.4 Hz, 1H; C<sub>ind</sub>H), 7.30 (d,  $^3J_{H,H}$  = 7.8 Hz, 1H; C<sub>ind</sub>H), 7.28 (d,  $^3J_{H,H}$  = 7.1 Hz, 1H; C<sub>ind</sub>H), 6.87 (d,  $^3J_{H,H}$  = 8.1 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 6.67 (d,  $^3J_{H,H}$  = 9.6 Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 5.46 (s, 2H; CH<sub>2</sub>CO), 5.36 (s, 2H; CH<sub>2</sub>C<sub>ar</sub>), 2.76 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 186.52 (q; CO), 161.01 (q; C<sub>py</sub>O), 147.30 (q; C<sub>ind</sub>), 146.46 (t; C<sub>py</sub>H), 139.37 (t; C<sub>py</sub>H), 136.67 (q; C<sub>ind</sub>), 134.58 (q; C<sub>ar</sub>), 132.44 (t; C<sub>ar</sub>H), 127.70 (t; C<sub>ar</sub>H), 125.50 (q; C<sub>ind</sub>), 123.28 (t; C<sub>ind</sub>H), 123.25 (t; C<sub>ind</sub>H), 122.11 (q; C<sub>ar</sub>Br), 121.66 (t; C<sub>py</sub>H), 120.63 (t; C<sub>ind</sub>H), 116.42 (q; CN), 111.97 (q; C<sub>ind</sub>), 110.61 (t; C<sub>ind</sub>H), 91.47 (q; C<sub>py</sub>), 57.38 (s; CH<sub>2</sub>CO), 46.23 (s; CH<sub>2</sub>C<sub>ar</sub>), 13.16 ppm (p; CH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3061, 2924, 2853, 2230, 1670, 1637, 1607, 1506, 1400, 1332, 1263, 1201, 1136, 1080, 840, 744 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 5×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 310 (1.79), 262 (2.13), 249 (2.57), 230 nm (2.31).

**ESI-HRMS:**

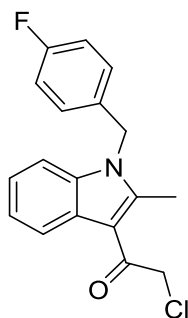
m/z berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>18</sub><sup>79</sup>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 460.0655; gefunden: 460.0652,

m/z berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>18</sub><sup>81</sup>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 462.0638; gefunden: 462.0631,

m/z berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>18</sub><sup>79</sup>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 482.0475; gefunden: 482.0469,

m/z berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>18</sub><sup>81</sup>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 484.0457; gefunden: 484.0454.

## 6.3.2.7. Fluorierte Indolvorstufe 18a

C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClFNO

315.08 g/mol

## Ansatz:

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
2-Chlor-1-(2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-ethanon ( <b>16</b> )	207.05	0.201		0.97	1.00
4-Fluorbenzylbromid	189.03	0.261		1.38	1.42
Cäsiumcarbonat	325.82	0.458		1.41	1.45
DMF			10.0		
2-Brom-1-(2-methyl-1-[(4-fluorophenyl)-methyl]-indol-3-yl)-ethanon ( <b>18b</b> )	359.03	0.107		0.30	
[18]Krone-6 <b>142</b>	264.12	0.394		1.49	5.00
Kaliumchlorid	74.55	0.534		7.16	24.03
Acetonitril			10.0		

In einem Rundkolben werden das 2-Chlor-1-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-ethanon (**16**) und 4-Fluorbenzylbromid vorgelegt und in trockenem DMF unter Argon gelöst. Anschließend wird Cäsiumcarbonat hinzugefügt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wird Wasser hinzugegeben und mehrfach mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit Dichlormethan

aufgereinigt. Das Produkt aus gemischtem  $\alpha$ -Brom- (**18b**) und  $\alpha$ -Chlorketon (**18a**) wird erneut in Acetonitril gelöst und mit Kaliumchlorid und [18]Krone-6 **142** versetzt. Die Reaktionslösung wird über Nacht unter Rückfluss gekocht, anschließend abgekühlt und filtriert. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit Dichlormethan aufgereinigt.

**Habitus:** weißer Feststoff

**Ausbeute:** 172 mg (0.55 mmol, 56%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, DCM) = 0.37; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 144.8 – 146.3 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 7.86 (dt, <sup>3</sup> $J_{H,H}$  = 8.0, <sup>4</sup> $J_{H,H}$  = 1.0 Hz, 1H; C<sub>ind</sub>H), 7.33 – 7.29 (m, 2H; C<sub>ind</sub>H), 7.26 – 7.23 (m, 1H; C<sub>ind</sub>H), 7.00 – 6.95 (m, 4H; q, C<sub>ar</sub>H), 5.37 (s, 2H; CH<sub>2</sub>C<sub>ar</sub>), 4.75 (s, 2H; CH<sub>2</sub>Cl), 2.77 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 187.30 (q; CO), 162.42 (d, <sup>1</sup> $J_{C,F}$  = 246.9 Hz; q; C<sub>ar</sub>F), 146.90 (q; C<sub>ind</sub>), 136.57 (q; C<sub>ind</sub>), 131.49 (d, <sup>4</sup> $J_{C,F}$  = 3.3 Hz; q; C<sub>ar</sub>), 127.74 (d, <sup>3</sup> $J_{C,F}$  = 8.2 Hz; t; C<sub>ar</sub>H), 125.49 (q; C<sub>ind</sub>), 122.95 (t; C<sub>ind</sub>), 122.92 (t; C<sub>ind</sub>), 120.73 (t; C<sub>ind</sub>), 116.19 (d, <sup>2</sup> $J_{C,F}$  = 21.8 Hz; t; C<sub>ar</sub>C<sub>ar</sub>F), 112.11 (q; C<sub>ind</sub>), 110.39 (t; C<sub>ind</sub>), 49.59 (s; CH<sub>2</sub>Cl), 46.07 (s; CH<sub>2</sub>C<sub>ar</sub>), 13.05 ppm (p; CH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F NMR:** (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  –114.06 ppm (ddd,  $J$  = 14.8, 8.6, 5.8 Hz).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3281, 3079, 2945, 2234, 1910, 1879, 1794, 1645, 1604, 1506, 1404, 1284, 1220, 1195, 1134, 1078, 966, 839, 785, 731, 729, 613 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 5×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 307 (2.24), 272 (1.74), 266 (1.73), 247 (2.33), 230 nm (2.34).

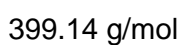
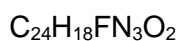
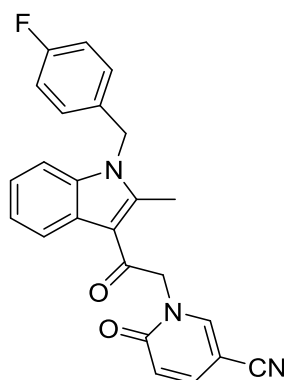


**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für  $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClFNO}+\text{H}]^+$ : 316.0899; gefunden: 316.0895,

m/z berechnet für  $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClFNO}+\text{Na}]^+$ : 338.0718; gefunden: 338.0716.

## 6.3.2.8. Fluorierter Indolwirkstoff 150



## Ansatz:

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
Fluorierte Indolvorstufe <b>18a</b>	315.08	0.054		0.17	1.00
5-Cyano-2-pyridon ( <b>12</b> )	120.03	0.025		0.21	1.22
<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin	129.25	0.074	0.1	0.57	3.34
DMF			10.0		

Zu einer Lösung der fluorierten Indolvorstufe **18a** und 5-Cyano-2-pyridon (**12**) in DMF wird langsam bei Raumtemperatur *N,N*-Diisopropylethylamin gegeben. Die Reaktionslösung wird für 48 Stunden unter Rückfluss gekocht, anschließend abgekühlt und mit Wasser versetzt. Die Lösung wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 50:50) aufgereinigt.

**Habitus:** weißer Feststoff

**Ausbeute:** 68 mg (0.170 mmol, quantitativ)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat 50:50) = 0.13; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 184.5 – 185.4 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 7.92 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 0.9 Hz, 1H; C<sub>ind</sub>H), 7.79 (dd, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.5, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 0.6 Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 7.48 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.6, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 7.36 – 7.32 (m, 2H; C<sub>ar</sub>H), 7.30 – 7.26 (m, 1H; C<sub>ind</sub>H), 7.03 – 6.95 (m, 4H; C<sub>ind</sub>H, C<sub>ind</sub>H, C<sub>ar</sub>H, C<sub>ar</sub>H), 6.67 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.6, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 0.6 Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 5.46 (s, 2H; NCH<sub>2</sub>CO), 5.39 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.1 Hz, 2H; NCH<sub>2</sub>C<sub>ar</sub>), 2.76 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 186.50 (q; CO), 162.48 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 247.2 Hz; q, C<sub>ar</sub>F), 161.01 (q; C<sub>py</sub>O), 147.36 (q; C<sub>ind</sub>), 146.47 (t; C<sub>py</sub>), 139.36 (t; C<sub>py</sub>), 136.71 (q; C<sub>ind</sub>), 127.74 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 8.0 Hz), 125.51 (q; C<sub>ind</sub>), 123.22 (t; C<sub>ind</sub>), 123.19 (t; C<sub>ind</sub>), 121.65 (t; C<sub>py</sub>), 120.61 (t; C<sub>ind</sub>), 116.43 (q; CN), 116.27 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 21.8 Hz; t; C<sub>ar</sub>-CF), 111.92 (q; C<sub>ind</sub>), 110.66 (t; C<sub>ind</sub>), 91.45 (q; C<sub>py</sub>), 57.37 (s; NCH<sub>2</sub>CO), 46.13 (s; NCH<sub>2</sub>C<sub>ar</sub>), 13.18 ppm (p; CH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F NMR:** (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ –113.89 ppm (ddd, J = 13.5, 8.5, 5.5 Hz).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3063, 2932, 2226, 1683, 1639, 1604, 1510, 1199, 1136, 1078, 837, 767, 740, 692, 611 cm<sup>-1</sup>.

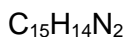
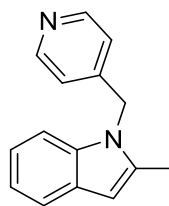
**UV/VIS:** (DCM, 5×10<sup>-5</sup> mol/L): λ<sub>max</sub> (log ε) = 310 (1.68), 262 (2.04), 249 (2.40), 228 nm (1.60).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 400.1456; gefunden: 400.1452,

m/z berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 422.1275; gefunden: 422.1274.

## 6.3.2.9. 1-[(4-Pyridin)methyl]-2-methylindol (149)



222.12 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
2-Methylindol <b>113</b>	131.07	1.105		8.43	1.00
Natriumhydrid (60% Dispersion in Öl)	23.99	0.406		16.92	1.20
4-Brommethylpyridinhydrobromid	252.93	2.559		10.12	1.20
DMF für 2-Methylindol			10.0		
DMF			10.0		

Unter Argonatmosphäre wird zu einer Suspension von Natriumhydrid in DMF bei 0 °C langsam 2-Methylindol **113**, vorgelöst in DMF, hinzuge tropft und die Reaktionsmischung anschließend für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wird wieder auf 0 °C gekühlt, die Reaktionslösung mit 4-Brommethylpyridinhydrobromid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird Wasser hinzugegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit dest. H<sub>2</sub>O und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Ethylacetat aufgereinigt.

**Habitus:** weißer Feststoff

**Ausbeute:** 0.370 g (1.67 mmol, 20%)

**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Ethylacetat) = 0.25; Detektion: UV-Licht

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 8.53 – 8.51 (m, 2H; C<sub>pyr</sub>H), 7.60 – 7.56 (m, 1H; C<sub>ind</sub>H), 7.13 – 7.09 (m, 3H; C<sub>ind</sub>H), 6.94 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.2 Hz, 2H; C<sub>pyr</sub>H), 6.38 (s, 1H; C<sub>ind</sub>H), 5.34 (s, 2H; CH<sub>2</sub>), 2.35 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 149.00 (q; C<sub>pyr</sub>), 148.93 (t; C<sub>pyr</sub>H), 137.01 (q; C<sub>ind</sub>), 136.28 (q; C<sub>ind</sub>), 128.43 (q; C<sub>ind</sub>), 121.63 (t; C<sub>pyr</sub>H), 121.58 (t; C<sub>ind</sub>H), 121.40 (t; C<sub>ind</sub>H), 120.23 (t; C<sub>ind</sub>H), 108.90 (t; C<sub>ind</sub>H), 101.49 (t; C<sub>ind</sub>H), 45.67 (s; CH<sub>2</sub>), 12.76 ppm (p; CH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3030, 2915, 2326, 2089, 1937, 1599, 1551, 1462, 1451, 1412, 1397, 1337, 1308, 1225, 1163, 1063, 993, 897, 839, 793, 752, 735, 652 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 1×10<sup>-5</sup> mol/L): λ<sub>max</sub> (log ε) = 274 (0.09), 226 nm (0.29).

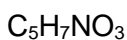
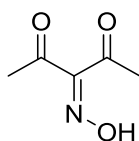
**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 223.1230; gefunden: 223.1231.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[143]</sup>

## 6.3.3. Synthese der Imidazol- und Isoxazolverbindungen

## 6.3.3.1. 3-Hydroxyimino-2,4-pentandion (128)



129.04 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
Acetylaceton <b>111</b>	100.05	2.000		19.99	1.00
NaNO <sub>2</sub>	68.99	1.655		23.99	1.20
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 1M in Wasser			40.0		
Dest. Wasser			20.0		

Zu einer Lösung aus Acetylaceton **111** in 1M wässriger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird eine Lösung aus NaNO<sub>2</sub> in dest. Wasser langsam hinzuge tropft und bei Raumtemperatur für eine Stunde gerührt. Die Lösung wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

**Habitus:** weißer Feststoff

**Ausbeute:** 2.364 g (18.320 mmol, 92%)

**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Methanol 98:2) = 0.24; Detektion: Cerammoniumnitrat

**Schmelzbereich:** 65.7 – 68.1 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, DMSO)

δ = 12.92 (s, 1H; NOH), 2.33 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 2.24 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (151 MHz, DMSO)

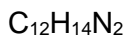
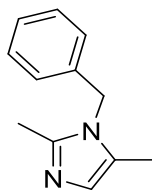
$\delta = 200.16$  (q; CO), 194.87 (q; CO), 156.34 (q; CNOH), 30.35 (p;  $\text{CH}_3$ ), 25.43 ppm (p;  $\text{CH}_3$ ).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu} = 3154, 3017, 2859, 1715, 1651, 1452, 1410, 1354, 1308, 1194, 1069, 997, 972, 922, 808, 706, 681, 629 \text{ cm}^{-1}$ .

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[144]</sup>

## 6.3.3.2. 2,4-Dimethyl-1-benzyl-imidazol (106)



186.12 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
2,4-Dimethylimidazol ( <b>110</b> )	96.07	1.000		10.41	1.00
Natriumhydrid (60% Dispersion in Öl)	23.99	0.507		21.14	1.22
Benzylbromid	171.04	2.710		15.84	1.52
DMF für 2,4-Dimethylimidazol ( <b>110</b> )			10.0		
DMF			10.0		

Unter Argonatmosphäre wird zu einer Suspension aus Natriumhydrid in DMF bei 0 °C langsam 2,4-Dimethylimidazol (**110**), vorgelöst in DMF, hinzugegeben und die Reaktionsmischung anschließend für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wird wieder auf 0 °C gekühlt, die Reaktionslösung mit Benzylbromid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird Wasser hinzugegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit dest. H<sub>2</sub>O und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 80:20) aufgereinigt.

**Habitus:** gelbes Öl

**Ausbeute:** 0.704 g (3.78 mmol, 36%)

**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Ethylacetat 80:20) = 0.13; Detektion: UV-Licht



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 7.33 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.6 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 7.29 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.2 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>H), 7.05 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.5 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 6.53 (s, 1H; C<sub>imid</sub>H), 4.97 (s, 2H; CH<sub>2</sub>), 2.30 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 2.17 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 144.22 (q; C<sub>imid</sub>CH<sub>3</sub>), 136.80 (q; C<sub>ar</sub>), 136.34 (q; C<sub>imid</sub>CH<sub>3</sub>), 129.01 (t; C<sub>ar</sub>H), 127.94 (t; C<sub>ar</sub>H), 126.75 (t; C<sub>ar</sub>H), 116.23 (t; C<sub>imid</sub>H), 49.62 (s; CH<sub>2</sub>), 13.70 (p; CH<sub>3</sub>), 13.18 ppm (p; CH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

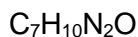
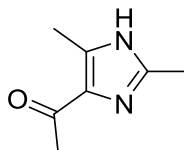
$\tilde{\nu}$  = 3030, 2980, 2830, 2349, 2209, 1751, 1667, 1559, 1508, 1479, 1452, 1418, 1387, 1354, 1300, 1188, 1169, 1076, 1028, 970, 849, 748, 698 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 1×10<sup>-5</sup> mol/L): λ<sub>max</sub> (log ε) = 281 (0.10), 258 nm (0.16).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 187.1230; gefunden: 187.1234.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[145]</sup>

6.3.3.3. 1-(2,4-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)ethanon (129)

138.08 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
3-Hydroxyimino-2,4-pentandion (106)	129.04	0.261		2.02	1.00
Acetaldehyd 132	44.05	0.094	0.10	2.14	1.06
Ammoniumacetat	77.08	0.153		1.99	0.98
Essigsäure			30.0		
Eisenpulver	55.85	1.245		22.29	11.02
Essigsäure für die Reduktion			20.0		

In einem Rundkolben werden unter Argonatmosphäre 3-Hydroxyimino-2,4-pentandion (**106**), Acetaldehyd **132** und Ammoniumacetat in Essigsäure gelöst und für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsmischung wird dest. H<sub>2</sub>O hinzugefügt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand erneut in Essigsäure gelöst, mit Eisenpulver versetzt und bei 50 °C über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Chloroform/Methanol 95:5) aufgereinigt.

**Habitus:** farbloses Öl

**Ausbeute:** 0.271 g (1.96 mmol, quantitativ)

**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Chloroform/Methanol 95:5) = 0.09; Detektion: UV-Licht

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO)

$\delta$  = 2.42 (s, 3H; CH<sub>3</sub>CO), 2.28 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 2.24 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO)

$\delta$  = 187.07 (q; CO), 142.30 (q; C<sub>imid</sub>CH<sub>3</sub>), 141.03 (q; C<sub>imid</sub>CH<sub>3</sub>), 125.19 (q; C<sub>imid</sub>CO), 29.41 (p; CH<sub>3</sub>CO), 16.02 (p; CH<sub>3</sub>C<sub>imid</sub>), 11.21 ppm (p; CH<sub>3</sub>C<sub>imid</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3032, 2980, 2910, 2218, 1685, 1596, 1502, 1452, 1412, 1382, 1339, 1270, 1208, 1135, 1049, 967, 877, 821, 744, 698 cm<sup>-1</sup>.

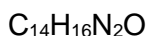
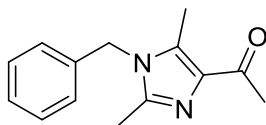
**UV/VIS:** (DCM, 5×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 285 (0.21), 252 nm (0.36).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>: 139.0866; gefunden: 139.0864.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[146]</sup>

## 6.3.3.4. 1-(2,4-Dimethyl-1-benzyl-imidazol-5-yl)-ethanon (130)



228.13 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
3-Hydroxyimino-2,4-pentandion (128)	129.04	0.500		3.88	1.00
Acetaldehyd 132	44.05	0.141	0.15	3.21	0.83
Benzylamin 131	107.15	0.392	0.40	3.66	0.95
Essigsäure			60.0		
Eisenpulver	55.85	2.201		39.409	10.17
Essigsäure für die Reduktion			40.0		

In einem Rundkolben werden unter Argonatmosphäre 3-Hydroxyimino-2,4-pentandion (**128**), Acetaldehyd **132** und Benzylamin **131** in Essigsäure gelöst und für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsmischung wird dest. H<sub>2</sub>O hinzugefügt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand erneut in Essigsäure gelöst, mit Eisenpulver versetzt und bei 50 °C über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 80:20) aufgereinigt.

**Habitus:** gelbes Öl

**Ausbeute:** 0.480 g (2.10 mmol, 66%)

**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat 80:20) = 0.12; Detektion: UV-Licht

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 7.38 – 7.33 (m, 3H; C<sub>ar</sub>H), 6.98 – 6.94 (m, 2H; C<sub>ar</sub>H), 5.10 (s, 2H; CH<sub>2</sub>), 2.88 (s, 3H; CH<sub>3</sub>CO), 2.49 (s, 3H; CH<sub>3</sub>C<sub>imid</sub>), 2.44 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>C<sub>imid</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 191.91 (q; CO), 134.38 (q; C<sub>imid</sub>CH<sub>3</sub>), 133.72 (q; C<sub>ar</sub>), 130.80 (q; C<sub>imid</sub>CH<sub>3</sub>), 129.58 (t; C<sub>ar</sub>H), 128.82 (q; C<sub>imid</sub>CO), 128.74 (t; C<sub>ar</sub>H), 125.78 (t; C<sub>ar</sub>H), 47.48 (s; CH<sub>2</sub>), 31.02 (p; CH<sub>3</sub>CO), 10.24 (p; CH<sub>3</sub>C<sub>imid</sub>), 8.42 ppm (p; CH<sub>3</sub>C<sub>imid</sub>).

**IR:** (ATR)

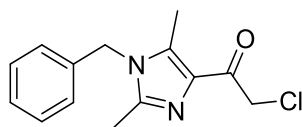
$\tilde{\nu}$  = 3032, 2972, 2915, 2116, 1663, 1572, 1497, 1454, 1408, 1356, 1333, 1269, 1223, 1123, 1028, 963, 883, 827, 745, 698, 652 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (MeOH, 1×10<sup>-5</sup> mol/L): λ<sub>max</sub> (log ε) = 292 (0.26), 241 nm (0.46).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>: 229.1335; gefunden: 229.1340.

## 6.3.3.5. 2-Chlor-(3-benzyl-2,4-dimethylimidazol)-ethanon (15)

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O

262.09 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
1-(2,4-Dimethyl-1-benzyl-imidazol-5-yl)-ethanon ( <b>130</b> )	228.13	0.224		0.98	1.00
<i>N</i> -Chlorsuccinimid	133.53	0.145		1.09	1.11
<i>p</i> -Toluolsulfonsäure Monohydrat	190.22	0.181		0.95	0.97
Acetonitril			20.0		

In einem Rundkolben werden 1-(2,4-Dimethyl-1-benzyl-imidazol-5-yl)-ethanon (**130**), *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat und *N*-Chlorsuccinimid in Acetonitril gelöst und für eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wird anschließend destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Chloroform/Methanol 95:5) aufgereinigt.

**Habitus:** gelber Feststoff

**Ausbeute:** 0.220 g (0.84 mmol, 85%)

**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Chloroform/Methanol 95:5) = 0.13; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 170 °C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 7.40 – 7.37 (m, 3H; C<sub>ar</sub>H), 7.06 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.3, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.2 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 5.32 (s, 2H; CH<sub>2</sub>C<sub>ar</sub>), 4.88 (s, 2H; CH<sub>2</sub>Cl), 2.89 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 2.52 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 194.02 (q; CO), 153.32 (q; C<sub>imid</sub>CH<sub>3</sub>), 137.12 (q; C<sub>imid</sub>CO), 136.65 (q; C<sub>ar</sub>), 133.66 (q; C<sub>imid</sub>CH<sub>3</sub>), 128.50 (t; C<sub>ar</sub>H), 127.61 (t; C<sub>ar</sub>H), 127.54 (t; C<sub>ar</sub>H), 49.03 (s; CH<sub>2</sub>Cl), 47.58 (s; CH<sub>2</sub>C<sub>ar</sub>), 14.34 (p; CH<sub>3</sub>C<sub>imid</sub>), 12.57 ppm (p; CH<sub>3</sub>C<sub>imid</sub>).

**IR:** (ATR)

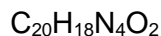
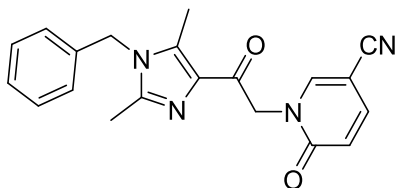
$\tilde{\nu}$  = 3032, 2924, 2695, 2326, 2116, 1908, 1775, 1709, 1667, 1560, 1528, 1497, 1454, 1416, 1354, 1209, 1173, 1055, 978, 939, 799, 777, 727, 64, 633 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 2.98×10<sup>-4</sup> mol/L): λ<sub>max</sub> (log ε) = 306 nm (0.23).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>: 263.0946; gefunden: 263.0948.

## 6.3.3.6. Imidazolwirkstoff 21



346.14 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
2-Chlor-(3-benzyl-2,4-dimethylimidazol)-ethanon ( <b>15</b> )	262.74	0.037		0.14	1.00
5-Cyano-2-pyridon ( <b>12</b> )	120.03	0.019		0.16	1.12
<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin	129.25	0.074	0.1	0.57	4.08
DMF			10.0		

Zu einer Lösung aus 2-Chlor-(3-Benzyl-2,4-dimethylimidazol)-ethanon (**15**) und 5-Cyano-2-pyridon (**12**) in DMF wird langsam bei Raumtemperatur *N,N*-Diisopropylethylamin gegeben. Die Reaktionslösung wird für 24 Stunden unter Rückfluss gekocht, anschließend abgekühlt und mit Wasser versetzt. Die Lösung wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit Ethylacetat aufgereinigt.

**Habitus:** weißer Feststoff

**Ausbeute:** 0.016 g (0.02 mmol, 12%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Ethylacetat) = 0.20; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 194.4 °C (Zersetzung)



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 8.22 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.4 Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 7.32 – 7.27 (m, 3H; C<sub>ar</sub>H), 7.23 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.5, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.3 Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 6.77 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.1 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 6.34 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.5 Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 5.53 (s, 2H; CH<sub>2</sub>C<sub>ar</sub>), 5.34 (s, 2H; CH<sub>2</sub>CO), 2.78 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 2.59 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 182.66 (q; CO), 160.90 (q; C<sub>py</sub>O), 147.14 (q; C<sub>imid</sub>CH<sub>3</sub>), 145.97 (t; C<sub>py</sub>H), 139.40 (t; C<sub>py</sub>H), 131.22 (q; C<sub>imid</sub>), 129.52 (t; C<sub>ar</sub>H), 128.63 (t; C<sub>ar</sub>H), 125.29 (t; C<sub>ar</sub>H), 122.25 (q; C<sub>imid</sub>), 121.35 (t; C<sub>py</sub>H), 115.96 (q; CN), 100.09 (q; C<sub>ar</sub>), 92.34 (q; C<sub>py</sub>CN), 48.02 (s; CH<sub>2</sub>C<sub>ar</sub>), 40.92 (s; CH<sub>2</sub>CO), 29.72 (p; CH<sub>3</sub>), 12.84 ppm (p; CH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

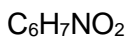
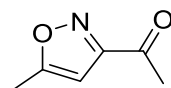
$\tilde{\nu}$  = 3057, 2768, 2324, 2232, 2091, 1702, 1663, 1622, 1537, 1485, 1435, 1344, 1260, 1206, 1152, 1011, 991, 961, 905, 843, 714 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (MeOH, 5×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 304 (0.42), 290 (0.45), 249 nm (0.89).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 346.1424; gefunden: 346.1427.

## 6.3.3.7. 3-Acetyl-5-methylisoxazol (108)



125.05 g/mol

## Ansatz:

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
2,5-Hexandion (112)	114.07	2.026		17.76	1.00
konz. HCl			0.3		
NaNO <sub>2</sub>	68.99	4.901		71.039	4.00
Ethanol für NaNO <sub>2</sub>			7.6		
dest. H <sub>2</sub> O für NaNO <sub>2</sub>			1.4		
Ethanol			7.6		
dest. H <sub>2</sub> O			1.4		
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>			2.0		

In einem Schlenkcolben mit aufgesetztem Tropftrichter, beschickt mit NaNO<sub>2</sub> in Ethanol und dest. H<sub>2</sub>O, wird Ethanol, dest. H<sub>2</sub>O und H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> vorgelegt. Der Schlenkcolben wird mit einem Schlauch verbunden, welcher mit einer Kanüle durch ein Septum in eine gerührte Lösung aus 2,5-Hexandion (112) und konz. HCl in einem Schlenkrohr eintaucht. Das Schlenkrohr wird mit einem leeren Ballon als Druckausgleich bestückt und der Zutropfvorgang über den Tropftrichter vorsichtig begonnen. Das generierte Ethylnitrit wird langsam durch die Reaktionslösung geleitet. Nach beendeter Ethylnitritgenerierung wird die Kanüle entfernt und das Schlenkrohr über Nacht auf 50 °C erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit dest. H<sub>2</sub>O und Diethylether versetzt und ein pH-Wert von 9 eingestellt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 90:10) aufgereinigt.

**Habitus:** farbloses Öl

**Ausbeute:** 1.291 g (10.32 mmol, 58%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Ethylacetat 90:10) = 0.48; Detektion: UV-Licht

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CD<sub>3</sub>CN)

$\delta$  = 6.39 (d, <sup>4</sup> $J_{H,H}$  = 1.1 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>H), 2.55 (s, 3H; COCH<sub>3</sub>), 2.45 ppm (d, <sup>4</sup> $J_{H,H}$  = 0.9 Hz, 3H; C<sub>ar</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CD<sub>3</sub>CN)

$\delta$  = 193.26 (q; CO), 173.09 (q; C<sub>ar</sub>O), 163.47 (q; C<sub>ar</sub>N), 100.74 (t, C<sub>ar</sub>H), 27.62 (p; COCH<sub>3</sub>), 12.40 ppm (p; C<sub>ar</sub>CH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3391, 3142, 2990, 2893, 2253, 2158, 1750, 1703, 1599, 1506, 1452, 1435, 1389, 1356, 1260, 1177, 1003, 949, 914, 808, 731, 692 cm<sup>-1</sup>.

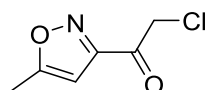
**UV/VIS:** (DCM, 1×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 307 (0.10), 249 (1.15), 225 nm (1.18).

**ESI-HRMS:**

$m/z$  berechnet für [C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 148.0369; gefunden: 148.0369.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[66]</sup>

## 6.3.3.8. 2-Chlor-1-(5-methyl-1,2-isoxazol-3-yl)-ethan-1-on (14)



159.01 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
3-Acetyl-5-methylisoxazol ( <b>108</b> )	125.05	0.300		2.40	1.00
<i>N</i> -Chlorsuccinimid	133.35	0.320		2.40	1.00
<i>p</i> -Toluolsulfonsäure Monohydrat	190.22	0.620		3.26	1.36
Acetonitril			10.0		

In einem Rundkolben werden 3-Acetyl-5-methylisoxazol (**108**), *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat und *N*-Chlorsuccinimid in Acetonitril gelöst und für eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wird anschließend destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 50:50) aufgereinigt.

**Habitus:** weißer Feststoff

**Ausbeute:** 0.328 g (2.06 mmol, 86%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Ethylacetat 50:50) = 0.51; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 67.7 – 69.1 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 6.43 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 0.9 Hz, 1H; C<sub>isox</sub>H), 4.80 (s, 2H; CH<sub>2</sub>), 2.50 ppm (d, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 0.9 Hz, 3H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 185.51 (q; CO), 171.94 (q; C<sub>isox</sub>CH<sub>3</sub>), 160.27 (q; C<sub>isox</sub>CO), 100.59 (t; C<sub>isox</sub>H), 46.65 (s; CH<sub>2</sub>), 12.43 ppm (p; CH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu} = 3426, 3183, 3140, 2988, 2938, 1723, 1593, 1447, 1395, 1377, 1290, 1244, 1146, 1042, 1007, 953, 924, 822, 791, 743, 652, 629 \text{ cm}^{-1}$ .

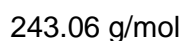
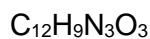
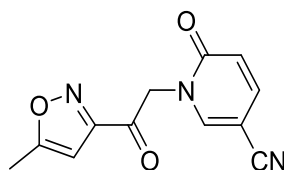
**UV/VIS:** (DCM,  $5 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ ):  $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 252 (0.08), 226 \text{ nm} (0.06)$ .

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für  $[\text{C}_6\text{H}_6\text{ClNO}_2 + \text{H}]^+$ : 160.0160; gefunden: 160.0161,

m/z berechnet für  $[\text{C}_6\text{H}_6\text{ClNO}_2 + \text{Na} + \text{CH}_3\text{OH}]^+$ : 214.0241; gefunden: 214.0249.

## 6.3.3.9. Methylisoxazolwirkstoff 105



## Ansatz:

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
2-Chlor-1-(5-methyl-1,2-isoxazol-3-yl)-ethan-1-on ( <b>14</b> )	159.01	0.050		0.31	1.00
5-Cyano-2-pyridon ( <b>12</b> )	120.03	0.029		0.24	0.77
<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin	129.25	0.148	0.2	1.15	3.65
DMF			10.0		

Zu einer Lösung aus 2-Chlor-1-(5-methyl-1,2-isoxazol-3-yl)ethan-1-on (**14**) und 5-Cyano-2-pyridon (**12**) in DMF wird langsam bei Raumtemperatur *N,N*-Diisopropylethylamin gegeben. Die Reaktionslösung wird für 24 Stunden unter Rückfluss gekocht, anschließend abgekühlt und mit Wasser versetzt. Die Lösung wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 50:50) aufgereinigt.

**Habitus:** roter Feststoff

**Ausbeute:** 0.027 g (0.09 mmol, 38%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Ethylacetat 50:50) = 0.28; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 95 °C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 7.73 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.4 Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 7.47 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.6, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 6.65 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.6 Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 6.44 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.0 Hz, 1H; C<sub>isox</sub>H), 5.38 (s, 2H; CH<sub>2</sub>), 2.53 ppm (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 0.9 Hz, 3H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 185.62 (q; CO), 172.17 (q; C<sub>isox</sub>CH<sub>3</sub>), 160.63 (q; C<sub>py</sub>O), 160.10 (q; C<sub>isox</sub>CO), 145.72 (t; C<sub>py</sub>H), 139.59 (t; C<sub>py</sub>H), 121.94 (t; C<sub>py</sub>H), 116.01 (q; CN), 100.48 (t; C<sub>isox</sub>H), 92.16 (q; C<sub>py</sub>CN), 56.00 (s; CH<sub>2</sub>), 12.48 ppm (p; CH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3115, 3061, 2926, 2853, 2226, 1717, 1672, 1597, 1528, 1439, 1346, 1335, 1254, 1213, 1146, 1047, 1007, 972, 932, 922, 843, 810, 731, 704 cm<sup>-1</sup>.

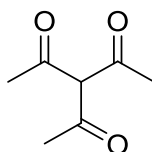
**UV/VIS:** (DCM, 1×10<sup>-5</sup> mol/L): λ<sub>max</sub> (log ε) = 305 (0.04), 253 (0.15), 224 nm (0.10).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 244.0717; gefunden: 244.0718,

m/z berechnet für [C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup>: 266.0536; gefunden: 266.0538.

## 6.3.3.10. 3-Acetyl-acetylaceton 119



$C_7H_{10}NO_3$   
142.06 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
Acetylaceton 111	100.13	1.001		10.00	1.00
Acetylchlorid	78.49	0.864	0.95	11.00	1.10
Triethylamin	101.19	1.033	0.75	10.21	1.02
Tetrahydrofuran			24.0		

Zu einer gerührten Lösung aus Acetylaceton **111** in trockenem Tetrahydrofuran wird Triethylamin gegeben und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird Acetylchlorid hinzugefügt und für vier Stunden gerührt. Es wird Wasser hinzugefügt, dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion weiter umgesetzt.

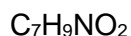
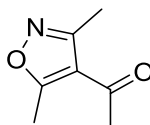
**Habitus:** weißer Feststoff

**Ausbeute:** 1.018 g (7.17 mmol, 72%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat 80:20) = 0.16; Detektion: Kaliumpermanganat

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[147]</sup>



**6.3.3.11. 4-Acetyl-3,5-dimethylisoxazol (120)**

139.06 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
3-Acetyl-acetylaceton <b>119</b>	142.06	0.160		1.13	
Hydroxylaminhydrochlorid	69.49	0.101		1.45	1.29
CuCl <sub>2</sub>	134.45	0.303		2.25	2.00
H <sub>2</sub> O			20.0		
Ethanol			12.5		

In einem Rundkolben werden 3-Acetyl-acetylaceton **119** und Hydroxylaminhydrochlorid in Ethanol gelöst und für zwei Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wird auf Eis gegeben und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, das Lösungsmittel destillativ entfernt, der Rückstand mit CuCl<sub>2</sub> und Wasser versetzt und für eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 80:20) aufgereinigt.

**Habitus:** weißer Feststoff**Ausbeute:** 0.075 g (0.53 mmol, 48%)**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat 80:20) = 0.13; Detektion: UV-Licht**Schmelzbereich:** 38.3 – 41.4 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 2.68 (s, 3H; CH<sub>3</sub>C<sub>isox</sub>O), 2.46 (s, 3H; CH<sub>3</sub>CO), 2.46 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>C<sub>isox</sub>N).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 192.28 (q; CO), 174.09 (q; C<sub>isox</sub>O), 159.34 (q; C<sub>isox</sub>N), 117.25 (q; C<sub>isox</sub>CO), 30.61 (p; CH<sub>3</sub>CO), 14.31 (p; CH<sub>3</sub>C<sub>isox</sub>O), 12.66 ppm (p; CH<sub>3</sub>C<sub>isox</sub>N).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3320, 2996, 2940, 1667, 1580, 1501, 1418, 1373, 1354, 1298, 1246, 1086, 1042, 1018, 976, 947, 880, 760, 696, 542 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 5×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 226 nm (0.38).

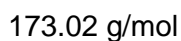
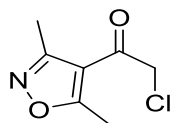
**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 140.0706; gefunden: 140.0707,

m/z berechnet für [C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 162.0525; gefunden: 162.0524.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[148]</sup>

## 6.3.3.12. 4-(2-Chloracetyl)-3,5-dimethylisoxazol (13)

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
4-Acetyl-3,5-dimethylisoxazol ( <b>120</b> )	139.06	0.052		0.37	1.00
<i>N</i> -Chlorsuccinimid	133.53	0.053		0.40	1.06
<i>p</i> -Toluolsulfonsäure Monohydrat	190.22	0.108		0.57	1.52
Acetonitril			10.0		

In einem Rundkolben werden 4-Acetyl-3,5-dimethylisoxazol (**120**), *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat und *N*-Chlorsuccinimid in Acetonitril gelöst und für eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wird anschließend destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 80:20) aufgereinigt.

**Habitus:** farbloses Öl

**Ausbeute:** 0.006 g (0.04 mmol, 9%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Ethylacetat 80:20) = 0.24; Detektion: UV-Licht

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 4.38 (s, 2H; CH<sub>2</sub>Cl), 2.72 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 2.49 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 185.14 (q; CO), 175.02 (q; C<sub>isox</sub>CH<sub>3</sub>), 159.42 (q; C<sub>isox</sub>CH<sub>3</sub>), 113.66 (q; C<sub>isox</sub>CO), 51.39 (s; CH<sub>2</sub>Cl), 13.11 (p; CH<sub>3</sub>), 11.39 ppm (p; CH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

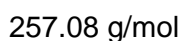
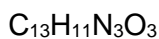
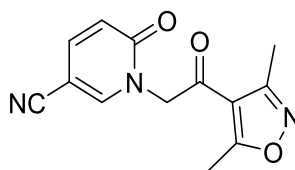
$\tilde{\nu}$  = 2996, 2940, 1688, 1582, 1497, 1441, 1418, 1383, 1310, 1271, 1063, 972, 880, 799, 756, 729, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

**UV/VIS:** (DCM,  $5 \times 10^{-5}$  mol/L):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 240 (0.05), 225 nm (0.04).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für  $[\text{C}_7\text{H}_8\text{ClNO}_2+\text{H}]^+$ : 174.0316; gefunden: 174.0313.

## 6.3.3.13. Dimethylisoxazolwirkstoff 104

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
4-(2-Chloracetyl)-3,5-dimethylisoxazol ( <b>13</b> )	173.02	0.006		0.04	1.00
5-Cyano-2-pyridon ( <b>12</b> )	120.03	0.011		0.09	2.64
<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin	129.25	0.074	0.1	0.57	16.55
DMF			7.0		

Zu einer Lösung aus 4-(2-Chloracetyl)-3,5-dimethylisoxazol (**13**) und 5-Cyano-2-pyridon (**12**) in DMF wird langsam bei Raumtemperatur *N,N*-Diisopropylethylamin gegeben. Die Reaktionslösung wird für 18 Stunden unter Rückfluss gekocht, anschließend abgekühlt und mit Wasser versetzt. Die Lösung wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 70:30) aufgereinigt.

**Habitus:** beiger Feststoff

**Ausbeute:** 0.009 g (0.04 mmol, quantitativ)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan /Ethylacetat 70:30) = 0.12; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 104.5 – 106.2 °C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 7.72 (dd, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.5, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 0.7 Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 7.49 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.6, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 6.65 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.6, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 0.7 Hz, 1H; C<sub>py</sub>H), 5.06 (s, 2H; CH<sub>2</sub>), 2.77 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 2.53 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 186.61 (q; CO), 173.81 (q; C<sub>isox</sub>CH<sub>3</sub>), 163.96 (q; C<sub>py</sub>O), 160.45 (t; C<sub>py</sub>H), 159.37 (q; C<sub>isox</sub>CH<sub>3</sub>), 138.70 (t; C<sub>py</sub>H), 123.61 (t; C<sub>py</sub>H), 116.02 (q; CN), 115.39 (q; C<sub>isox</sub>CO), 99.55 (q; C<sub>py</sub>CN), 52.34 (s; CH<sub>2</sub>), 13.10 (p; CH<sub>3</sub>), 11.28 ppm (p; CH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3130, 3072, 2920, 2851, 2260, 1705, 1684, 1604, 1517, 1339, 1322, 1229, 1198, 1134, 1023, 1003, 963, 911, 820, 801, 705 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 5×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 252 (0.21), 223 nm (0.14).

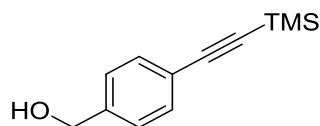
**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 258.0873; gefunden: 258.0874.

## 6.4. Die Synthese der chiralen Container

### 6.4.1. Die Syntheseroute zu den unsubstituierten Bibenzylen

#### 6.4.1.1. 4-[2-(Trimethylsilyl)ethynyl]benzylalkohol (**178**)



$C_{12}H_{16}OSi$   
204.10 g/mol

#### Ansatz:

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
4-Brombenzylalkohol <b>177</b>	185.97	1.098		5.90	1.00
TMS-Acetylen	98.06	0.699		7.13	1.21
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	701.90	0.085		0.12	0.02
Kupferiodid	190.45	0.022		0.12	0.02
Triethylamin			12.0		

In einem Rundkolben werden 4-Brombenzylalkohol **177**, Kupferiodid und  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  in Triethylamin gelöst, anschließend fünfmal entgast und unter Argonatmosphäre gesetzt. Anschließend wird zu der Lösung TMS-Acetylen hinzugefügt und die Reaktionsmischung über Nacht bei 70 °C gerührt. Die Lösung wird abgekühlt, über Celite® filtriert und der Rückstand mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Dichlormethan/Methanol 98:2) aufgereinigt.

**Habitus:** gelber Feststoff

**Ausbeute:** 1.170 g (5.73 mmol, 97%)

**DC:**  $R_f$  ( $SiO_2$ , Dichlormethan/Methanol 98:2) = 0.30; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 64.0 – 66.6 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 7.45 (d,  $^3J_{H,H}$  = 8.2 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>C<sub>alkin</sub>), 7.28 (d,  $^3J_{H,H}$  = 8.0 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>OH), 4.67 (s, 2H; CH<sub>2</sub>OH), 0.25 ppm (s, 9H; Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 141.34 (q; C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>OH), 132.26 (t; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>C<sub>alkin</sub>), 126.75 (t; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>OH), 122.46 (q; C<sub>ar</sub>C<sub>alkin</sub>), 105.04 (q; C<sub>alkin</sub>C<sub>ar</sub>), 94.33 (q; C<sub>alkin</sub>Si), 65.02 (s; CH<sub>2</sub>OH), 0.11 ppm (s; Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3268, 2959, 2897, 2155, 1915, 1607, 1562, 1508, 1406, 1337, 1248, 1219, 1204, 1032, 1012, 971, 861, 836, 818, 757, 699, 637 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 5×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 264 (1.13), 253 (1.26), 242 nm (0.77).

**ESI-HRMS:**

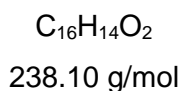
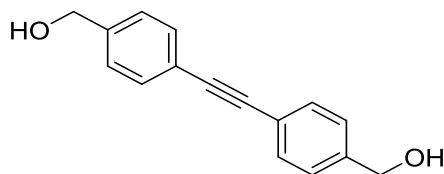
m/z berechnet für [C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>OSi+H]<sup>+</sup>: 205.1043; gefunden: 205.1048,

m/z berechnet für [C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>OSi+Na]<sup>+</sup>: 227.0863; gefunden: 227.0857.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[149]</sup>



## 6.4.1.2. 4,4'-Dihydroxymethyltolan (179)

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
4-Brombenzylalkohol <b>177</b>	185.97	0.962		5.17	1.00
4-[2-(Trimethylsilyl)ethynyl]-benzylalkohol <b>178</b>	204.10	0.874		4.28	0.83
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	701.90	0.080		0.11	0.02
Kupferiodid	190.45	0.018		0.10	0.02
Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat	315.51	1.498		4.75	0.92
Triethylamin			40.0		

In einem Rundkolben werden 4-Brombenzylalkohol **177**, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und Kupferiodid vorgelegt und anschließend in Triethylamin gelöst. Der Kolben wird mit einem Septum verschlossen, fünfmal entgast und mit Argon beschichtet. Hierzu wird 4-[2-(Trimethylsilyl)ethynyl]benzylalkohol **178** und Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat unter Argon-Gegenstrom hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 70 °C gerührt, anschließend abgekühlt, über Celite<sup>®</sup> filtriert und der Rückstand mit Methanol nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Dichlormethan/Methanol 95:5) aufgereinigt.

**Habitus:** gelber Feststoff

**Ausbeute:** 0.905 g (3.801 mmol, 89%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Methanol 95:5) = 0.26; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 201.4 – 203.4 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, MeOD)

$\delta$  = 8.31 (d, <sup>3</sup> $J_{H,H}$  = 8.2 Hz, 4H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>C<sub>alkin</sub>), 8.17 (d, <sup>3</sup> $J_{H,H}$  = 8.5 Hz, 4H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>OH), 6.10 (t, <sup>2</sup> $J_{H,H}$  = 5.7 Hz, 2H; OH), 5.34 ppm (d, <sup>2</sup> $J_{H,H}$  = 5.8 Hz, 4H; CH<sub>2</sub>OH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, MeOD)

$\delta$  = 144.62 (q; C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>OH), 132.37 (t; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>C<sub>alkin</sub>), 127.88 (t; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>OH), 121.79 (q; C<sub>ar</sub>C<sub>alkin</sub>), 90.30 (q; C<sub>alkin</sub>Si), 63.76 ppm (s; CH<sub>2</sub>OH).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3331, 2922, 2226, 1919, 1684, 1611, 1516, 1445, 1410, 1337, 1209, 1020, 1007, 949, 858, 830, 773, 741, 656 cm<sup>-1</sup>.

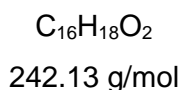
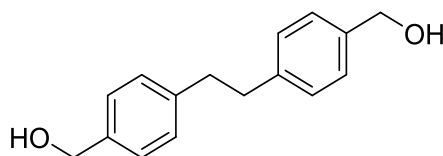
**UV/VIS:** (DCM, 4.1×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) = 335 (0.13), 307 (1.34), 297 (1.11), 288 (1.43), 228 nm (0.65).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 256.1332; gefunden: 256.1330.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[150]</sup>

## 6.4.1.3. 4,4'-Dihydroxymethylbibenzyl (180)

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
4,4'-Dihydroxymethyltolan <b>179</b>	238.10	0.087		0.37	1.00
Palladium auf Aktivkohle	177.99	0.015		0.08	0.23
Dichlormethan			10.0		
Ethylacetat			10.0		

In einem Rundkolben wird 4,4'-Dihydroxymethyltolan **179** in Dichlormethan und Ethylacetat gelöst und unter Rühren mit Palladium auf Aktivkohle versetzt. Der Kolben wird verschlossen, bis zum Sieden evakuiert und mit Wasserstoff befüllt. Der Vorgang wird fünfmal wiederholt und die Reaktionsmischung anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite® filtriert und der Rückstand mit Methanol nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Dichlormethan/Methanol 98:2) aufgereinigt.

**Habitus:** weißer Feststoff

**Ausbeute:** 0.060 g (0.25 mmol, 68%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Methanol 98:2) = 0.19; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 149.7 – 151.0 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 7.28 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 4H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>OH), 7.18 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, 4H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 4.67 (s, 4H; CH<sub>2</sub>OH), 2.92 ppm (s, 4H; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta = 141.33$  (q;  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{OH}$ ),  $138.64$  (q;  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $128.81$  (t;  $\text{C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{CH}_2$ ),  $127.31$  (t;  $\text{C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{OH}$ ),  $65.41$  (s;  $\text{CH}_2\text{OH}$ ),  $37.70$  ppm (s;  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

**IR:** (ATR)

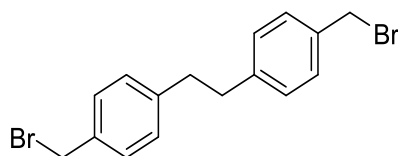
$\tilde{\nu} = 3347, 2943, 2920, 2857, 1910, 1614, 1512, 1452, 1418, 1215, 1198, 1179, 1038, 1003, 974, 951, 841, 814, 756, 684 \text{ cm}^{-1}$ .

**UV/VIS:** (DCM,  $5 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ ):  $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 228 \text{ nm} (0.80)$ .

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ : 265.1199; gefunden: 265.1195.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[151]</sup>

6.4.1.4. 4,4'-Dibrommethylbibenzyl (**24**)

$C_{16}H_{16}Br_2$   
365.96 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
4,4'-Dihydroxymethylbibenzyl <b>180</b>	242.11	0.040		0.17	1.00
Triphenylphosphin	262.29	0.236		0.90	5.45
<i>N</i> -Bromsuccinimid	177.98	0.156		0.88	5.31
THF			40.0		

Zu einer Lösung des 4,4'-Dihydroxymethylbibenzyls **180** in trockenem THF wird bei 0 °C Triphenylphosphin und *N*-Bromsuccinimid gegeben. Die Reaktionslösung wird für drei Stunden gerührt und anschließend bei Raumtemperatur für weitere vier Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 95:5) aufgereinigt.<sup>[122]</sup>

**Habitus:** weißer Feststoff

**Ausbeute:** 60 mg (0.16 mmol, quantitativ)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat 95:5) = 0.22; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 99.3 – 105.5 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 7.31 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.1 Hz, 4H; C<sub>ar</sub>H), 7.15 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.1 Hz, 4H; C<sub>ar</sub>H), 4.49 (s, 4H; CH<sub>2</sub>Br), 2.90 ppm (s, 4H; C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>ar</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta = 142.07$  (q;  $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $135.63$  (q;  $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $129.24$  (t;  $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $129.01$  (t;  $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $37.52$  (s;  $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $33.76$  ppm (s;  $\text{CH}_2\text{Br}$ ).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu} = 3127, 3050, 3025, 2932, 2915, 2849, 2112, 1919, 1798, 1614, 1510, 1437, 1416, 1227, 1200, 1134, 1082, 1017, 841, 829, 748, 731, 603 \text{ cm}^{-1}$ .

**UV/VIS:** (DCM,  $5 \times 10^{-5}$  mol/L):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 240 nm (0.91).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}^{79}\text{Br}_2+\text{NH}_4]^+$ : 383.9957; gefunden: 383.9954,

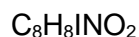
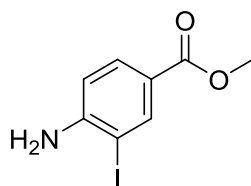
m/z berechnet für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}^{79}\text{Br}^{81}\text{Br}+\text{NH}_4]^+$ : 385.9937; gefunden: 385.9937,

m/z berechnet für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}^{81}\text{Br}_2+\text{NH}_4]^+$ : 387.9919; gefunden: 387.9919.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[152]</sup>

6.4.2. Die Syntheseroute zu den *ortho*-substituierten Bibenzylen

## 6.4.2.1. 3-Iod-4-aminobenzoessäuremethylester (197)



276.96 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
4-Aminobenzoessäuremethylester (196)	151.06	0.753		4.99	1.00
<i>N</i> -Iodsuccinimid	224.99	1.352		6.01	1.21
DMF	73.09		20.0		

Zu einer Lösung aus 4-Aminobenzoessäuremethylester (**196**) in DMF wird bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre schrittweise *N*-Iodsuccinimid hinzugegeben und die Reaktionsmischung für sechs Stunden gerührt. Anschließend wird Wasser hinzugefügt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 70:30) aufgereinigt.

**Habitus:** gelber Feststoff

**Ausbeute:** 1.242 g (4.48 mmol, 90%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat 70:30) = 0.29; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 88.0 – 89.7 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 8.33 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.9 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>I), 7.81 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.9 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>H), 6.70 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>NH<sub>2</sub>), 4.49 (s, 2H; NH<sub>2</sub>), 3.85 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 165.88 (q; CO), 150.79 (q; C<sub>ar</sub>NH<sub>2</sub>), 141.16 (t; C<sub>ar</sub>), 131.30 (t; C<sub>ar</sub>), 121.36 (q; C<sub>ar</sub>COOMe), 113.25 (t; C<sub>ar</sub>), 82.24 (q; C<sub>ar</sub>I), 51.99 ppm (p; CH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3466, 3358, 3202, 2949, 2843, 2648, 1894, 1680, 1622, 1587, 1555, 1503, 1439, 1410, 1327, 1307, 1242, 1196, 1152, 1119, 1028, 968, 909, 855, 824, 808, 752, 702, 669, 629 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 5×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 278 (1.90), 232 nm (2.20).

**ESI-HRMS:**

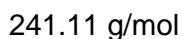
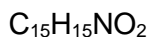
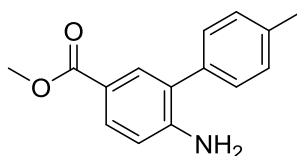
m/z berechnet für [C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>INO<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 277.9673; gefunden: 277.9672,

m/z berechnet für [C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>INO<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 299.9492; gefunden: 299.9489.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[153]</sup>



## 6.4.2.2. 3-Tolyl-4-aminobenzoessäuremethylesters (198)

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
3-Iod-4-aminobenzoessäuremethylester ( <b>197</b> )	276.96	3.065		11.07	1.00
Tolyl-4-Boronsäure	135.96	1.655		12.17	1.10
Pd(OAc) <sub>2</sub>	224.50	0.124		0.55	0.05
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	105.99	2.466		23.27	2.10
Aceton			40.0		
H <sub>2</sub> O			40.0		

In einem Rundkolben werden 3-Iod-4-aminobenzoessäuremethylester (**197**), Tolyl-4-Boronsäure, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und Pd(OAc)<sub>2</sub> in dest. Wasser und Aceton gelöst. Die Reaktionsmischung wird bei 35 °C über Nacht gerührt, anschließend über Celite® filtriert und der Rückstand mit Diethylether nachgewaschen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase weitere dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 80:20) aufgereinigt.

**Habitus:** gelbes Öl

**Ausbeute:** 2.501 g (10.37 mmol, 94%)

**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat 80:20) = 0.18; Detektion: UV-Licht

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 7.79 – 7.75 (m, 2H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>C<sub>tol</sub>), 7.27 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, 2H; C<sub>tol</sub>HC<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>), 7.20 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.9 Hz, 2H; C<sub>tol</sub>H), 6.69 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>H), 4.34 (s, 2H; NH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H; COOCH<sub>3</sub>), 2.34 ppm (s, 3H; C<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 167.29 (q; CO), 147.56 (q; C<sub>ar</sub>NH<sub>2</sub>), 137.51 (q; C<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>), 135.32 (q; C<sub>tol</sub>C<sub>ar</sub>), 132.51 (t; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>C<sub>tol</sub>), 130.41 (t; C<sub>ar</sub>H), 129.78 (t; C<sub>tol</sub>HC<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>), 128.97 (t; C<sub>tol</sub>H), 127.03 (q; C<sub>ar</sub>C<sub>tol</sub>), 120.29 (q; C<sub>ar</sub>COOMe), 114.85 (t; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>NH<sub>2</sub>), 51.76 (p; COOCH<sub>3</sub>), 21.31 ppm (p; CH<sub>3</sub>C<sub>tol</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3480, 3362, 3214, 3025, 2949, 2108, 1908, 1694, 1614, 1503, 1435, 1294, 1234, 1186, 1150, 1107, 1034, 1018, 970, 916, 826, 804, 770, 741, 725, 637 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 6×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 287 (2.91), 249 nm (3.58).

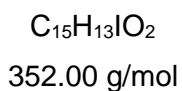
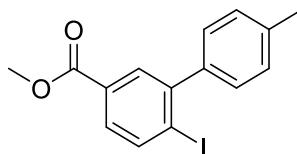
**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 242.1176; gefunden: 242.1180,

m/z berechnet für [C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 264.0995; gefunden: 264.0997.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[154]</sup>

## 6.4.2.3. 4-Iod-3-tolylbenzoesäuremethylester (199)

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
3-Tolyl-4-aminobenzoessäuremethylesters ( <b>198</b> )	241.11	1.342		5.57	1.00
NaNO <sub>2</sub> in Wasser	69.00	0.463	10.0	6.71	1.21
KI in Wasser	166.00	1.401	10.0	8.44	1.52
Konz. HCl in 10 mL Wasser			3.2	43.27	7.77
Acetonitril			40.0		

Zu einer Lösung des 3-Tolyl-4-aminobenzoessäuremethylesters (**198**) in Acetonitril wird unter Argonatmosphäre eine wässrige HCl-Lösung hinzugefügt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird eine Lösung aus NaNO<sub>2</sub> in Wasser über einen Tropftrichter langsam hinzugegeben und bei 0 °C für zwei Stunden gerührt. Es wird nun eine wässrige Kaliumiodid-Lösung schrittweise hinzugegeben und über Nacht unter langsamer Erwärmung auf Raumtemperatur gerührt. Es wird Wasser hinzugegeben und dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 90:10) aufgereinigt.

**Habitus:** roter Feststoff

**Ausbeute:** 1.840 g (5.23 mmol, 94%)

**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat 90:10) = 0.33; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 86.2 – 87.9 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 8.04 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.3 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>I), 7.94 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.1 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>C<sub>tol</sub>), 7.65 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.2, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.1 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>H), 7.26 – 7.23 (m, 4H; C<sub>tol</sub>H), 3.91 (s, 3H; COOCH<sub>3</sub>), 2.43 ppm (s, 3H; C<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 166.72 (q; CO), 147.10 (q; C<sub>ar</sub>C<sub>tol</sub>), 140.60 (q; C<sub>tol</sub>C<sub>ar</sub>), 139.89 (t; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>I), 137.95 (q; C<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>), 130.84 (t; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>C<sub>tol</sub>), 130.30 (q; C<sub>ar</sub>COOMe), 129.28 (t; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>H), 129.16 (t; C<sub>tol</sub>H), 128.91 (t; C<sub>tol</sub>HC<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>), 105.27 (C<sub>ar</sub>I), 52.42 (p; COOCH<sub>3</sub>), 21.44 ppm (p; CH<sub>3</sub>C<sub>tol</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3416, 3082, 2951, 2841, 2114, 1719, 1582, 1433, 1304, 1234, 1107, 918, 856, 812, 752 cm<sup>-1</sup>.

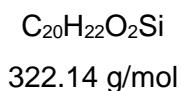
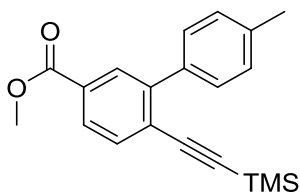
**UV/VIS:** (DCM, 5×10<sup>-5</sup> mol/L): λ<sub>max</sub> (log ε) = 248 (1.07), 230 nm (0.84).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>IO<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 353.0033; gefunden: 353.0038,

m/z berechnet für [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>IO<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 374.9852; gefunden: 374.9855.

## 6.4.2.4. 4-Trimethylsilylacetylen-3-tolylbenzoesäuremethylester (200)

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
4-Iod-3-tolylbenzoesäuremethylester ( <b>199</b> )	352.00	0.696		1.98	1.00
Trimethylsilylacetylen	98.06	0.352		3.59	1.82
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	701.90	0.050		0.07	0.04
Kupferiodid	190.45	0.015		0.08	0.04
Triethylamin			15.0		

In einem Rundkolben werden 4-Iod-3-tolylbenzoesäuremethylester (**199**), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und Kupferiodid vorgelegt und in Triethylamin gelöst. Der Kolben wird mit einem Septum verschlossen, fünfmal entgast und mit Argon beschichtet. Anschließend wird Trimethylsilylacetylen mit einer Spritze hinzugegeben und die Lösung über Nacht bei 70 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt, über Celite<sup>®</sup> filtriert und der Rückstand mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 90:10) aufgereinigt.

**Habitus:** gelbes Öl

**Ausbeute:** 0.619 g (1.92 mmol, 97%)

**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat 90:10) = 0.37; Detektion: UV-Licht

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 8.06 (dd, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.8, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 0.5 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>C<sub>tol</sub>), 7.91 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.1, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.7 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>H), 7.61 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.1, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> 0.6 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar-alkin</sub>), 7.53 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.1 Hz, 2H; C<sub>tol</sub>H), 7.23 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.8 Hz, 2H; C<sub>tol</sub>HC<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H; COOCH<sub>3</sub>), 2.41 (s, 3H; C<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>), 0.15 ppm (s, 9H; Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 166.71 (q; CO), 144.32 (q; C<sub>ar</sub>C<sub>tol</sub>), 137.74 (q; C<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>), 136.55 (q; C<sub>tol</sub>C<sub>ar</sub>), 133.52 (t; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar-alkin</sub>), 130.55 (t; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>C<sub>tol</sub>), 130.04 (q; C<sub>ar</sub>C<sub>alkin</sub>), 129.28 (t; C<sub>tol</sub>H), 128.70 (t; C<sub>tol</sub>HC<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>), 127.60 (t; C<sub>ar</sub>H), 125.95 (q; C<sub>ar</sub>COOMe), 104.19 (q; C<sub>alkin</sub>C<sub>ar</sub>), 101.02 (q; C<sub>alkin</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 52.40 (p; COOCH<sub>3</sub>), 21.39 (p; CH<sub>3</sub>C<sub>tol</sub>), -0.27 ppm (p; Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3028, 2953, 2899, 2155, 1723, 1603, 1516, 1435, 1306, 1326, 1105, 1040, 843, 768, 664 cm<sup>-1</sup>.

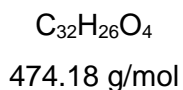
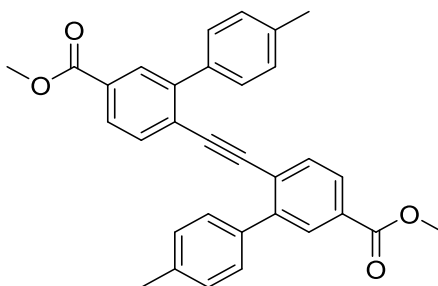
**UV/VIS:** (DCM, 1×10<sup>-4</sup> mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 318 (0.56), 288 (2.71), 255 nm (3.61).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Si+H]<sup>+</sup>: 323.1462; gefunden: 323.1459,

m/z berechnet für [C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Si+Na]<sup>+</sup>: 345.1281; gefunden: 345.1281.

## 6.4.2.5. 2,2'-Tolyl-4,4'-carbonsäuremethylestertolan (201)



## Ansatz:

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
4-Iod-3-tolylbenzoesäuremethylester ( <b>199</b> )	352.00	0.413		1.17	1.00
4-Trimethylsilylacetylen-3-tolylbenzoesäuremethylester ( <b>200</b> )	322.14	0.347		1.08	0.92
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	701.90	0.046		0.07	0.06
Kupferiodid	190.45	0.010		0.05	0.04
Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat	315.51	0.341		1.08	0.92
Triethylamin			20.0		

In einem Rundkolben werden 4-Iod-3-tolylbenzoesäuremethylester (**199**), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und Kupferiodid vorgelegt und anschließend in Triethylamin gelöst. Der Kolben wird mit einem Septum verschlossen, fünfmal entgast und mit Argon beschichtet. Hier wird zu einer entgasten Lösung aus 4-Trimethylsilylacetylen-3-tolylbenzoesäuremethylester (**200**) in Triethylamin langsam über eine Spritze und unter Argon-Gegenstrom Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 70 °C gerührt, anschließend abgekühlt, über Celite® filtriert und der Rückstand mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 90:10) aufgereinigt.

**Habitus:** gelber Feststoff

**Ausbeute:** 0.420 g (0.89 mmol, 82%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat 90:10) = 0.36; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 186.8 – 188.2 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 8.06 (dd, <sup>4</sup> $J_{H,H}$  = 1.8, <sup>5</sup> $J_{H,H}$  = 0.5 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>C<sub>tol</sub>), 7.91 (dd, <sup>3</sup> $J_{H,H}$  = 8.1, <sup>4</sup> $J_{H,H}$  = 1.7 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 7.48 – 7.45 (m, 6H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar-alkin</sub>, C<sub>tol</sub>H), 7.21 – 7.19 (m, 4H; C<sub>tol</sub>HC<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 6H; COOCH<sub>3</sub>), 2.42 ppm (s, 6H; C<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 166.66 (q; CO), 143.90 (q; C<sub>ar</sub>C<sub>tol</sub>), 137.88 (q; C<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>), 136.61 (q; C<sub>tol</sub>C<sub>ar</sub>), 133.30 (t; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar-alkin</sub>), 130.66 (t; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>C<sub>tol</sub>), 130.11 (q; C<sub>ar</sub>C<sub>alkin</sub>), 129.21 (t; C<sub>tol</sub>H), 128.92 (t; C<sub>tol</sub>HC<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>), 127.70 (t; C<sub>ar</sub>H), 125.85 (q; C<sub>ar</sub>COOMe), 94.18 (q; C<sub>alkin</sub>), 52.43 (p; COOCH<sub>3</sub>), 21.44 ppm (p; CH<sub>3</sub>C<sub>tol</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3028, 2990, 2947, 2843, 2324, 2106, 1908, 1719, 1601, 1501, 1435, 1395, 1321, 1304, 1273, 1233, 1186, 1125, 966, 912, 843, 826, 808, 766, 741, 727, 708, 646 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 7.25×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) = 345 (1.57), 317 (197), 264 (2.68), 245 nm (3.01).

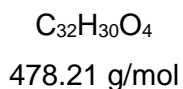
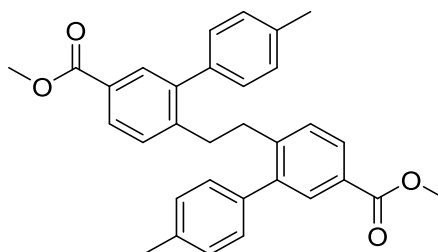
**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>: 475.1904; gefunden: 475.1903,

m/z berechnet für [C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>+Na]<sup>+</sup>: 497.1723; gefunden: 497.1725.



## 6.4.2.6. 2,2'-Tolyl-4,4'-carbonsäuremethylesterbibenzyl (202)

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
2,2'-Tolyl-4,4'-carbonsäuremethylestertolan <b>201</b>	474.18	0.200		0.42	1.00
Palladium auf Aktivkohle	177.99	0.080		0.45	1.07
Methanol			40.0		

In einem Rundkolben wird 2,2'-Tolyl-4,4'-carbonsäuremethylestertolan **201** in Methanol gelöst und unter Rühren mit Palladium auf Aktivkohle versetzt. Der Kolben wird verschlossen, bis zum Sieden evakuiert und mit Wasserstoff befüllt. Der Vorgang wird fünfmal wiederholt und die Reaktionsmischung anschließend über acht Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite® filtriert und der Rückstand mit Methanol nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 80:20) aufgereinigt.

**Habitus:** weißer Feststoff

**Ausbeute:** 0.157 g (0.33 mmol, 78%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat 80:20) = 0.31; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 149.0 – 150.3 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 7.82 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.9 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 7.79 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.8 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>C<sub>tol</sub>), 7.16 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.6 Hz, 4H; C<sub>tol</sub>H), 6.99 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 6.95 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.9 Hz, 4H; C<sub>tol</sub>HC<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 6H; COOCH<sub>3</sub>), 2.77 (s, 4H; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.42 ppm (s, 6H; C<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 167.17 (q; CO), 144.28 (q; C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 142.25 (q; C<sub>ar</sub>C<sub>tol</sub>), 137.76 (q; C<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>), 136.98 (q; C<sub>tol</sub>C<sub>ar</sub>), 131.42 (t; C<sub>ar</sub>H), 129.57 (t; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>C<sub>tol</sub>), 129.03 (t; C<sub>tol</sub>H), 128.99 (t; C<sub>tol</sub>HC<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>), 128.35 (t; C<sub>ar</sub>C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 127.92 (q; C<sub>ar</sub>COOMe), 52.15 (p; COOCH<sub>3</sub>), 34.55 (s; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.35 ppm (p; CH<sub>3</sub>C<sub>tol</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3026, 2949, 2349, 2085, 1913, 1807, 1723, 1709, 1605, 1433, 1296, 1241, 1107, 1038, 970, 922, 827, 764, 637 cm<sup>-1</sup>.

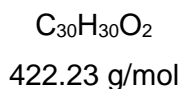
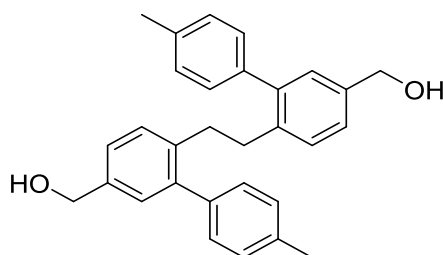
**UV/VIS:** (DCM, 5×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 288 (0.35), 243 nm (3.54).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>: 479.2217; gefunden: 479.2205,

m/z berechnet für [C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>+Na]<sup>+</sup>: 501.2036; gefunden: 501.2038.

## 6.4.2.7. 2,2'-Tolyl-4,4'-hydroxymethylbibenzyl (203)

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
2,2'-Tolyl-4,4'-carbonsäure-methylesterbibenzyl <b>202</b>	478.21	0.081		0.17	1.00
Lithiumaluminiumhydrid 2.4 M in Tetrahydrofuran			0.50	0.45	1.23
Dichlormethan			20.0		
Tetrahydrofuran			10.0		

In einem ausgeheizten Rundkolben mit aufgesetztem Tropftrichter wird das 2,2'-Tolyl-4,4'-carbonsäuremethylesterbibenzyl **202** in trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der gerührten Reaktionsmischung wird langsam eine in trockenem Tetrahydrofuran verdünnte Lösung aus 2.4 M Lithiumaluminiumhydrid unter starkem Rühren getropft. Die Reaktion wird für zwei Stunden bei 0 °C und für weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf 0 °C gekühlt und langsam Wasser hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Dichlormethan/Methanol 95:5) aufgereinigt.

**Habitus:** weißer Feststoff

**Ausbeute:** 0.066 g (0.16 mmol, 92%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Methanol 95:5) = 0.30; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 203.7 – 205.0 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, DMSO)

$\delta$  = 7.18 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$  Hz, 4H; C<sub>tol</sub>H), 7.15 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ ,  $^4J_{\text{H,H}} = 1.8$  Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 7.02 – 7.00 (m, 4H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>C<sub>tol</sub>, C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 6.98 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H; C<sub>tol</sub>HC<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>), 5.09 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H; OH), 4.45 (d,  $J = 5.8$  Hz, 4H; CH<sub>2</sub>OH), 2.63 (s, 4H; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.36 ppm (s, 6H; C<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, DMSO)

$\delta$  = 140.86 (q; C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 139.99 (q; C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>OH), 138.36 (q; C<sub>tol</sub>C<sub>ar</sub>), 137.00 (q; C<sub>ar</sub>C<sub>tol</sub>), 135.85 (q; C<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>), 128.73 (t; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>C<sub>tol</sub>), 128.66 (t; C<sub>tol</sub>H), 128.63 (t; C<sub>tol</sub>HC<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>), 127.91 (t; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 125.37 (t; C<sub>ar</sub>H), 62.60 (s; CH<sub>2</sub>OH), 33.92 (s; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 20.75 ppm (p; CH<sub>3</sub>C<sub>tol</sub>).

**IR:** (ATR)

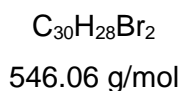
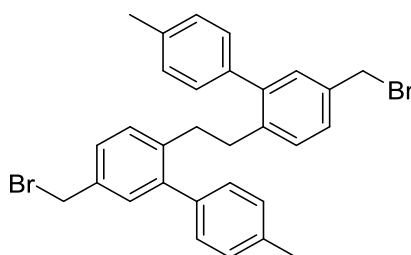
$\tilde{\nu}$  = 3300, 3007, 2918, 2855, 2326, 2116, 1902, 1614, 1566, 1516, 1493, 1456, 1418, 1323, 1289, 1240, 1173, 1107, 1057, 1030, 933, 897, 818, 721 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 1×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 229 (2.39).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 445.2138; gefunden: 445.2139.

## 6.4.2.8. 2,2'-Tolyl-4,4'-brommethylbibenzyl (25)



## Ansatz:

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
2,2'-Tolyl-4,4'-hydroxymethylbibenzyl <b>203</b>	422.22	0.035		0.08	1.00
Triphenylphosphin	262.29	0.117		0.45	5.38
<i>N</i> -Bromsuccinimid	177.98	0.080		0.45	5.42
Tetrahydrofuran			15.0		

2,2'-Tolyl-4,4'-hydroxymethylbibenzyl **203** wird in trockenem Tetrahydrofuran unter Argonatmosphäre gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der gerührten Lösung wird schrittweise Triphenylphosphin und *N*-Bromsuccinimid hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird für sechs Stunden gerührt, das Lösungsmittel destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 95:5) aufgereinigt.

**Habitus:** weißer Feststoff

**Ausbeute:** 0.038 g (0.07 mmol, 84%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat 95:5) = 0.19; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 156.6 – 158.6 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 7.21 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.9, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.0 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 7.15 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.8 Hz, 4H; C<sub>tol</sub>H), 7.13 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.0 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>C<sub>tol</sub>), 6.96 – 6.92 (m, 6H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>, C<sub>tol</sub>HC<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>), 4.47 (s, 4H; CH<sub>2</sub>Br), 2.70 (s, 4H; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.41 ppm (s, 6H; C<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 142.51 (q; C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 139.62 (q; C<sub>ar</sub>C<sub>tol</sub>), 138.16 (q; C<sub>tol</sub>C<sub>ar</sub>), 136.73 (q; C<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>), 135.30 (q; C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>Br), 130.84 (t; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>C<sub>tol</sub>), 129.89 (t; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 129.04 (t; C<sub>tol</sub>HC<sub>tol</sub>CH<sub>3</sub>), 128.91 (t; C<sub>tol</sub>H), 127.87 (t; C<sub>ar</sub>H), 34.47 (s; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 33.69 (s; CH<sub>2</sub>Br), 21.35 ppm (p; CH<sub>3</sub>C<sub>tol</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3020, 2971, 2920, 2858, 2328, 1908, 1609, 1515, 1489, 1454, 1413, 1303, 1204, 1191, 1161, 1110, 1020, 898, 832, 815, 719, 656, 635 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 5×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 234 (1.08).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>30</sub>H<sub>28</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 569.0450; gefunden: 569.0448,

m/z berechnet für [C<sub>30</sub>H<sub>28</sub><sup>79</sup>Br<sup>81</sup>Br+Na]<sup>+</sup>: 571.0432; gefunden: 571.0429,

m/z berechnet für [C<sub>30</sub>H<sub>28</sub><sup>81</sup>Br<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 574.0446; gefunden: 574.0442,

m/z berechnet für [C<sub>30</sub>H<sub>28</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub>+K]<sup>+</sup>: 585.0189; gefunden: 585.0192,

m/z berechnet für [C<sub>30</sub>H<sub>28</sub><sup>79</sup>Br<sup>81</sup>Br +K]<sup>+</sup>: 587.0171; gefunden: 587.0171,

m/z berechnet für [C<sub>30</sub>H<sub>28</sub><sup>81</sup>Br<sub>2</sub>+K]<sup>+</sup>: 589.0156; gefunden: 589.0153,

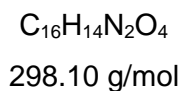
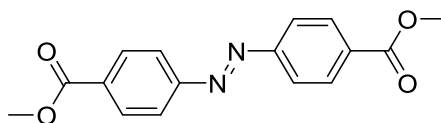
m/z berechnet für [C<sub>30</sub>H<sub>28</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub>+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 564.0896; gefunden: 564.0894,

m/z berechnet für [C<sub>30</sub>H<sub>28</sub><sup>79</sup>Br<sup>81</sup>Br +NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 566.0878; gefunden: 566.0876,

m/z berechnet für [C<sub>30</sub>H<sub>28</sub><sup>81</sup>Br<sub>2</sub>+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 568.0864; gefunden: 568.0861.

## 6.4.3. Synthese des Azobenzolschalters

## 6.4.3.1. 4,4'-Biscarbonsäuremethylester-azobenzol (213)

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
4-Aminobenzoesäuremethylester (196)	151.06	4.985		33.00	1.00
CuBr	143.45	0.192		1.34	0.04
Pyridin	79.10	0.295	0.3	3.72	0.11
DMAP	122.17	0.427		3.50	0.11
Toluol			100.0		

Eine Suspension aus 4-Aminobenzoesäuremethylester (**196**), CuBr und Pyridin in Toluol wird auf 60 °C erhitzt und ein leichter Luftstrom durch die Lösung geleitet. Nach vier Stunden wird DMAP der Lösung hinzugefügt und für drei Tage gerührt, sodass kein Edukt dünnschichtchromatographisch nachweisbar ist. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt, der Rückstand über wenig Kieselgel mit Dichlormethan filtriert und das Lösungsmittel erneut destillativ entfernt, um das Produkt zu erhalten.

**Habitus:** orangener Feststoff

**Ausbeute:** 3.369 g (11.30 mmol, 68%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan) = 0.24; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 241.6 – 242.3 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 8.21 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$  Hz, 4H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>CO), 7.99 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$  Hz, 4H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>N), 3.97 ppm (s, 6H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 166.56 (q; CO), 155.08 (q; C<sub>ar</sub>CO), 132.58 (q; C<sub>ar</sub>N), 130.84 (t; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>CO), 123.07 (t; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>N), 52.57 ppm (p; CH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3418, 3015, 2965, 2891, 2214, 2091, 1948, 1904, 1717, 1603, 1506, 1479, 1437, 1410, 1306, 1275, 1194, 1105, 1009, 955, 878, 864, 849, 800, 770, 694 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 1×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 459 (0.01), 329 (0.35), 226 nm (0.16).

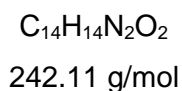
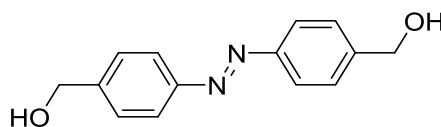
**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>: 299.1026; gefunden: 299.1028.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[122]</sup>



## 6.4.3.2. 4,4'-Bishydroxymethyl-azobenzol (214)

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
4,4'-Biscarbonsäuremethylester-azobenzol <b>213</b>	298.10	1.039		3.49	1.00
Lithiumaluminiumhydrid (2.4 M in Tetrahydrofuran)			9.0	21.60	6.20
Dichlormethan			150.0		
Tetrahydrofuran			91.0		

4,4'-Biscarbonsäuremethylester-azobenzol **213** wird unter Argonatmosphäre in trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der gerührten Reaktionsmischung wird eine Lösung aus Lithiumaluminiumhydrid in trockenem Tetrahydrofuran mithilfe eines Tropftrichters über einen Zeitraum von drei Stunden hinzugegeben. Nach fünf Stunden wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und mit Dichlormethan und dest. H<sub>2</sub>O versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt verwendet.

**Habitus:** orangener Feststoff

**Ausbeute:** 0.650 g (2.69 mmol, 77%)

**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Methanol 95:5) = 0.24; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 217.9 – 218.2 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO)

$\delta$  = 7.86 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$  Hz, 4H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>COH), 7.53 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$  Hz, 4H; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>N), 5.37 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 5.7$  Hz, 2H; OH), 4.60 ppm (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 5.8$  Hz, 4H; CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, DMSO)

$\delta$  = 150.86 (q; C<sub>ar</sub>N), 146.26 (q; C<sub>ar</sub>COH), 127.12 (t; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>N), 122.35 (t; C<sub>ar</sub>HC<sub>ar</sub>COH), 62.44 ppm (s; CH<sub>2</sub>OH).

**IR:** (ATR)

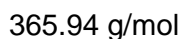
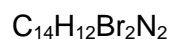
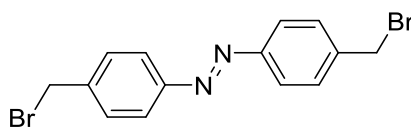
$\tilde{\nu}$  = 3298, 2947, 2909, 2855, 2720, 2660, 2290, 2083, 1931, 1751, 1697, 1603, 1501, 1445, 1414, 1344, 1302, 1206, 1150, 1109, 1024, 1003, 957, 851, 833, 766 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (MeOH,  $1 \times 10^{-5}$  mol/L):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 324 (0.18), 220 nm (2.35).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 243.1128; gefunden: 243.1131.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[122]</sup>

6.4.3.3. 4,4'-Bisbromomethyl-azobenzol (**23**)**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
4,4'-Bishydroxymethyl-azobenzol <b>214</b>	242.11	0.630		2.60	1.00
Triphenylphosphin	262.29	3.638		13.87	5.33
<i>N</i> -Bromsuccinimid	177.99	2.543		14.29	5.49
Tetrahydrofuran			250.0		

In einem Rundkolben wird 4,4'-Bishydroxymethyl-azobenzol **214** in trockenem Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der Reaktionslösung wird Triphenylphosphin und *N*-Bromsuccinimid hinzugefügt und unter langsamer Erwärmung auf Raumtemperatur für 20 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt. (*n*-Pentan/Dichlormethan 50:50)

**Habitus:** orangener Feststoff

**Ausbeute:** 0.613 g (1.68 mmol, 64%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Dichlormethan 50:50) = 0.46; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 224.9 – 225.0 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 7.90 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 4H; C<sub>ar</sub>H), 7.54 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.5 Hz, 4H; C<sub>ar</sub>H), 4.56 ppm (s, 4H; CH<sub>2</sub>Br).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  = 152.42 (q;  $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 140.94 (q;  $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 130.06 (t;  $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 123.52 (t;  $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 32.83 ppm (s;  $\text{CH}_2\text{Br}$ ).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 2957, 2920, 2851, 2108, 1927, 1726, 1599, 1582, 1495, 1435, 1416, 1304, 1223, 1194, 1153, 1090, 1011, 845, 762, 739, 642, 602  $\text{cm}^{-1}$ .

**UV/VIS:** (DCM,  $1 \times 10^{-5}$  mol/L):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 335 (0.20), 236 nm (0.11).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für  $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}^{79}\text{Br}_2\text{N}_2+\text{H}]^+$ : 366.9440; gefunden: 366.9439,

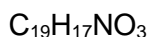
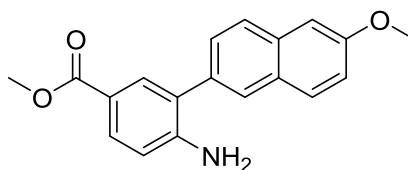
m/z berechnet für  $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}^{79}\text{Br}^{81}\text{BrN}_2+\text{H}]^+$ : 368.9420; gefunden: 368.9421,

m/z berechnet für  $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}^{81}\text{Br}_2\text{N}_2+\text{H}]^+$ : 370.9401; gefunden: 370.9400.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[122]</sup>

## 6.4.4. Synthese des Stilbens 211

## 6.4.4.1. 3-(6-Methoxy-2-naphtyl)-4-aminobenzoesäuremethylesters (207)



307.12 g/mol

## Ansatz:

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
3-Iod-4-aminobenzoesäure-methylester ( <b>197</b> )	276.96	3.065		11.07	1.00
6-Methoxy-2-Naphtalylboronsäure	202.01	1.655		8.19	0.76
Pd(OAc) <sub>2</sub>	224.50	0.124		0.55	0.05
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	105.99	2.466		23.27	2.10
Aceton			40.0		
dest. H <sub>2</sub> O			40.0		

In einem Rundkolben werden 3-Iod-4-aminobenzoesäuremethylester (**197**), 6-Methoxy-2-Naphtalylboronsäure, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und Pd(OAc)<sub>2</sub> in dest. Wasser und Aceton gelöst. Die Reaktionsmischung wird bei 35 °C über Nacht gerührt, anschließend über Celite<sup>®</sup> filtriert und der Rückstand mit Diethylether nachgewaschen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 80:20) aufgereinigt.<sup>[129]</sup>

**Habitus:** beigefarbener Feststoff

**Ausbeute:** 0.435 g (1.42 mmol, 13%)

**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Dichlormethan 80:20) = 0.16; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 168.4 – 170.1 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO)

$\delta$  = 7.92 – 7.87 (m, 3H; C<sub>ar</sub>H, C<sub>naph</sub>H, C<sub>naph</sub>H), 7.69 – 7.65 (m, 2H; C<sub>naph</sub>H), 7.50 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.8 Hz, 1H; C<sub>naph</sub>H), 7.37 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>H), 7.19 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.6 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>H), 6.81 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 1H; C<sub>naph</sub>H), 5.74 (s, 2H; NH<sub>2</sub>), 3.90 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO)

$\delta$  = 166.33 (q; CO), 157.45 (q; C<sub>naph</sub>OMe), 150.29 (q; C<sub>ar</sub>NH<sub>2</sub>), 133.60 (q; C<sub>naph</sub>C<sub>ar</sub>), 133.43 (q; C<sub>naph</sub>), 132.07 (t; C<sub>naph</sub>H), 129.88 (t; C<sub>naph</sub>H), 129.60 (t; C<sub>ar</sub>H), 128.76 (q; C<sub>naph</sub>), 127.32 (t; C<sub>naph</sub>H), 127.30 (t; C<sub>ar</sub>H), 127.17 (t; C<sub>naph</sub>H), 124.70 (q; C<sub>ar</sub>C<sub>naph</sub>), 118.83 (t; C<sub>naph</sub>H), 116.74 (t; C<sub>ar</sub>H), 114.22 (q; C<sub>ar</sub>CO), 105.76 (t; C<sub>naph</sub>H), 55.25 (p; OCH<sub>3</sub>), 51.32 ppm (p; COOCH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3459, 3433, 3347, 3052, 3005, 2958, 2839, 2658, 2324, 1713, 1684, 1632, 1605, 1503, 1485, 1462, 1433, 1425, 1391, 1337, 1319, 1294, 1265, 1244, 1192, 1157, 1113, 1036, 1024, 990, 963, 939, 932, 920, 895, 880, 841, 816, 802, 762, 735, 708, 685, 631 cm<sup>-1</sup>.

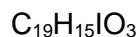
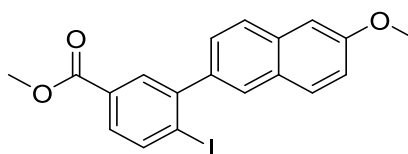
**UV/VIS:** (DCM, 5×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 234 nm (0.58).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 308.1281; gefunden: 308.1291,

m/z berechnet für [C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup>: 330.1101; gefunden: 330.1105.

## 6.4.4.2. 4-Iod-3-(6-methoxy-2-naphtyl)benzoesäuremethylester (208)



418.01 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
3-(6-Methoxy-2-naphtyl)-4-amino-benzoesäuremethylesters ( <b>207</b> )	307.12	0.435		1.42	1.00
NaNO <sub>2</sub> in Wasser	69.00	0.117	10.0	1.70	1.20
KI in Wasser	166.00	0.353	10.0	2.13	1.50
Konz. HCl in 10 mL Wasser			3.2	43.27	30.55
Acetonitril			30.0		

Zu einer Lösung des 3-(6-Methoxy-2-naphtyl)-4-aminobenzoesäuremethylesters (**207**) in Acetonitril wird unter Argonatmosphäre eine wässrige HCl-Lösung hinzugefügt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird eine Lösung aus NaNO<sub>2</sub> in Wasser über einen Tropftrichter langsam hinzugegeben und bei 0 °C für zwei Stunden gerührt. Es wird nun eine wässrige Kaliumiodid-Lösung schrittweise hinzugegeben und über Nacht unter langsamer Erwärmung auf Raumtemperatur gerührt. Es wird Wasser hinzugegeben und dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 80:20) aufgereinigt.<sup>[129]</sup>

**Habitus:** gelber Feststoff

**Ausbeute:** 0.200 g (0.48 mmol, 34%)

**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat 80:20) = 0.15; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 155.8 – 156.2 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 8.07 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.3 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>H), 8.03 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.1 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>H), 7.81 – 7.77 (m, 2H; C<sub>ar</sub>H), 7.73 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.8 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>H), 7.68 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.3, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.2 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>H), 7.45 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.3, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.8 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>H), 7.21 – 7.19 (m, 2H; C<sub>ar</sub>H), 3.95 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 3.92 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 166.76 (q; CO), 158.26 (q; C<sub>ar</sub>OMe), 147.14 (q; C<sub>ar</sub>), 139.97 (t; C<sub>ar</sub>H), 138.72 (q; C<sub>ar</sub>), 134.14 (q; C<sub>ar</sub>), 131.09 (t; C<sub>ar</sub>H), 130.37 (q; C<sub>ar</sub>), 129.84 (t; C<sub>ar</sub>H), 129.40 (t; C<sub>ar</sub>H), 128.55 (q; C<sub>ar</sub>), 128.14 (t; C<sub>ar</sub>H), 127.87 (t; C<sub>ar</sub>H), 126.56 (t; C<sub>ar</sub>H), 119.44 (t; C<sub>ar</sub>H), 105.83 (t; C<sub>ar</sub>H), 105.41 (q; C<sub>ar</sub>l), 55.52 (p; OCH<sub>3</sub>), 52.47 ppm (p; COOCH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

ν̃ = 3414, 2843, 2349, 2083, 1921, 1718, 1618, 1607, 1586, 1559, 1487, 1435, 1383, 1337, 1306, 1267, 1224, 1107, 1026, 1009, 968, 928, 912, 893, 883, 853, 841, 812, 756, 721, 706, 673, 627 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 5×10<sup>-5</sup> mol/L): λ<sub>max</sub> (log ε) = 249 nm (1.8).

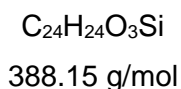
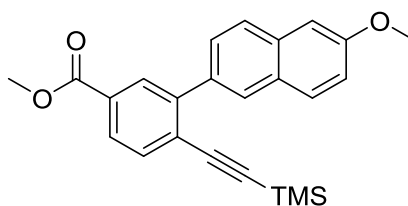
**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>IO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 419.0139; gefunden: 419.0132,

m/z berechnet für [C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>IO<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup>: 440.9958; gefunden: 440.9955.



#### 6.4.4.3. 4-Trimethylsilylacetylen-3-(6-methoxy-2-naphtyl)-benzoesäuremethylester (209)



#### Ansatz:

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
4-Iod-3-(6-methoxy-2-naphtyl)benzoesäuremethylester ( <b>208</b> )	418.01	0.180		0.43	1.00
Trimethylsilylacetylen	98.06	0.312		3.18	7.39
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	701.90	0.024		0.03	0.08
Kupferiodid	190.45	0.020		0.11	0.24
Triethylamin			20.0		

In einem Rundkolben werden 4-Iod-3-(6-methoxy-2-naphtyl)benzoesäuremethylester (**208**), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und Kupferiodid vorgelegt und in Triethylamin gelöst. Der Kolben wird mit einem Septum verschlossen, fünfmal entgast und mit Argon beschichtet. Anschließend wird Trimethylsilylacetylen mit einer Spritze hinzugegeben und die Lösung über Nacht bei 80 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt, über Celite<sup>®</sup> filtriert und der Rückstand mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 90:10) aufgereinigt.<sup>[129]</sup>

**Habitus:** farbloser Feststoff

**Ausbeute:** 0.156 g (0.40 mmol, 93%)

**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Dichlormethan 90:10) = 0.19; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 105.7 – 108.1 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 8.17 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.7 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>H), 8.05 (s, 1H; C<sub>ar</sub>H), 7.95 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.1, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.7 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>H), 7.80 – 7.77 (m, 2H; C<sub>ar</sub>H), 7.75 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.5, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.8 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>H), 7.67 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.1 Hz, 1H; C<sub>ar</sub>H), 7.20 – 7.17 (m, 2H; C<sub>ar</sub>H), 3.96 (s, 3H; OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H; COOCH<sub>3</sub>), 0.11 ppm (s, 9H; Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 166.70 (q; CO), 158.13 (q; C<sub>ar</sub>O), 144.32 (q; C<sub>ar</sub>), 134.69 (q; C<sub>ar</sub>), 134.16 (q; C<sub>ar</sub>), 133.68 (t; C<sub>ar</sub>H), 130.81 (t; C<sub>ar</sub>H), 130.13 (q; C<sub>ar</sub>), 129.87 (t; C<sub>ar</sub>H), 128.64 (q; C<sub>ar</sub>), 128.40 (t; C<sub>ar</sub>H), 127.96 (t; C<sub>ar</sub>H), 127.69 (t; C<sub>ar</sub>H), 126.35 (t; C<sub>ar</sub>H), 126.12 (q; C<sub>ar</sub>), 119.11 (t; C<sub>ar</sub>H), 105.71 (t; C<sub>ar</sub>H), 104.18 (q; C<sub>alkin</sub>C<sub>ar</sub>), 101.13 (q; C<sub>alkin</sub>Si), 55.45 (p; OCH<sub>3</sub>), 52.42 (p; COOCH<sub>3</sub>), –0.23 ppm (p; Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

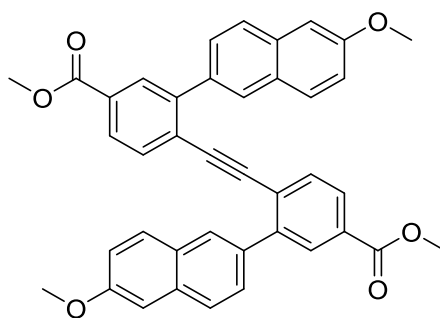
$\tilde{\nu}$  = 2953, 2895, 2841, 2349, 2139, 1724, 1626, 1595, 1557, 1491, 1435, 1398, 1362, 1343, 1302, 1279, 1246, 1198, 1179, 1159, 1134, 1099, 1059, 1040, 982, 914, 887, 864, 837, 824, 791, 756, 741, 694, 679, 667, 644 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 5×10<sup>-5</sup> mol/L): λ<sub>max</sub> (log ε) = 263 nm (1.87).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>Si+Na]<sup>+</sup>: 411.1387; gefunden: 411.1392.

## 6.4.4.4. 2,2'-(6-Methoxy-2-naphtyl)-4,4'-carbonsäuremethylestertolan (210)



$C_{40}H_{30}O_6$   
606.67 g/mol

## Ansatz:

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
4-Iod-3-(6-methoxy-2-naphtyl)benzoesäuremethylester ( <b>208</b> )	418.01	0.102		0.24	1.00
4-Trimethylsilylacetylen-3-(6-methoxy-2-naphtyl)benzoesäuremethylester ( <b>209</b> )	388.15	0.100		0.26	1.06
Kupferiodid	190.45	0.005		0.03	0.11
$PdCl_2(PPh_3)_2$	701.90	0.003		0.01	0.03
Tetrabutylammoniumfluoridtrihydrat	315.51	0.090		0.29	1.17
Triethylamin			20.0		

In einem Rundkolben werden 4-Iod-3-tolylbenzoesäuremethylester (**208**),  $PdCl_2(PPh_3)_2$  und Kupferiodid vorgelegt und anschließend in Triethylamin gelöst. Der Kolben wird mit einem Septum verschlossen, fünfmal entgast und mit Argon beschichtet. Einer entgasten Lösung aus 4-Trimethylsilylacetylen-3-tolylbenzoesäuremethylester (**209**) in Triethylamin wird langsam über eine Spritze und unter Argon-Gegenstrom Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 70 °C gerührt, anschließend abgekühlt, über Celite® filtriert und der Rückstand mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 80:20) aufgereinigt.<sup>[129]</sup>

**Habitus:** gelblicher Feststoff

**Ausbeute:** 0.090 g (0.15 mmol, 61%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat 80:20) = 0.37; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 114.2 – 117.3 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 8.08 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.3 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 8.03 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 2.2 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 7.81 – 7.77 (m, 4H; C<sub>ar</sub>H), 7.73 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 1.7 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 7.68 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.3, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 2.2 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 7.45 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.3, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 1.8 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 7.21 – 7.19 (m, 4H; C<sub>ar</sub>H), 3.95 (s, 6H; OCH<sub>3</sub>), 3.92 ppm (s, 6H; COOCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 166.76 (q; CO), 158.27 (q; C<sub>ar</sub>O), 147.14 (q; C<sub>ar</sub>), 140.00 (q, C<sub>ar</sub>) 139.97 (t; C<sub>ar</sub>H), 138.72 (q; C<sub>ar</sub>), 134.15 (q; C<sub>ar</sub>), 131.09 (t; C<sub>ar</sub>H), 130.38 (q; C<sub>ar</sub>), 129.84 (t; C<sub>ar</sub>H), 129.40 (t; C<sub>ar</sub>H), 128.56 (q; C<sub>ar</sub>), 128.14 (t; C<sub>ar</sub>H), 127.88 (t; C<sub>ar</sub>H), 126.56 (t; C<sub>ar</sub>H), 119.44 (t; C<sub>ar</sub>H), 105.83 (t; C<sub>ar</sub>H), 105.41 (q; C<sub>alkin</sub>C<sub>ar</sub>), 55.52 (p; OCH<sub>3</sub>), 52.47 ppm (p; COOCH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

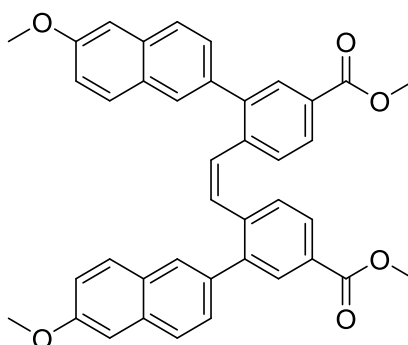
$\tilde{\nu}$  = 3088, 3005, 2963, 2843, 2349, 2116, 1919, 1717, 1628, 1605, 1586, 1559, 1501, 1487, 1451, 1433, 1408, 1385, 1362, 1335, 1300, 1261, 1244, 1204, 1161, 1134, 1123, 1090, 1059, 1032, 1009, 918, 891, 849, 841, 797, 756, 721, 704, 673, 625 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 5×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 236 nm (1.55).

**ESI-HRMS:**

*m/z* berechnet für [C<sub>40</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>+Na]<sup>+</sup>: 629.1940; gefunden: 629.1940.

## 6.4.4.5. Naphthylsubstituiertes Stilben 211



$C_{40}H_{32}O_6$   
608.22 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
2,2'-(6-Methoxy-2-naphthyl)-4,4'-carbonsäuremethylestertolan <b>210</b>	606.67	0.038		0.08	1.00
Palladium auf Aktivkohle	177.99	0.022		0.12	1.64
Methanol			10.0		

In einem Rundkolben wird 2,2'-(6-Methoxy-2-naphthyl)-4,4'-carbonsäuremethylestertolan **210** in Methanol gelöst und unter Rühren mit Palladium auf Aktivkohle versetzt. Der Kolben wird verschlossen, bis zum Sieden evakuiert und mit Wasserstoff befüllt. Der Vorgang wird fünfmal wiederholt und die Reaktionsmischung anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite® filtriert und der Rückstand mit Methanol nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Ethylacetat/Dichlormethan 50:50) aufgereinigt.<sup>[129]</sup>

**Habitus:** gelber Feststoff

**Ausbeute:** 0.030 g (0.059 mmol, 78%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Ethylacetat/Dichlormethan 50:50) = 0.38; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** 186.5 – 190.6 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 8.41 – 8.37 (m, 2H; C<sub>naph</sub>H), 8.05 – 8.00 (m, 4H; C<sub>ar</sub>H), 7.90 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.7, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.0, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.2 Hz, 2H; C<sub>ar</sub>H), 7.86 – 7.79 (m, 4H; C<sub>naph</sub>H), 7.74 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.9 Hz, 2H; C<sub>naph</sub>H), 7.55 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.9 Hz, 2H; C<sub>alken</sub>H), 7.22 – 7.16 (m, 4H; C<sub>naph</sub>H), 3.97 (s, 6H; COOCH<sub>3</sub>), 3.95 ppm (s, 6H; OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 167.29 (q; CO), 158.11 (q; C<sub>ar</sub>O), 141.60 (q; C<sub>naph</sub>), 135.35 (q; C<sub>ar</sub>C<sub>naph</sub>), 134.14 (q; C<sub>naph</sub>C<sub>ar</sub>), 131.71 (t; C<sub>ar</sub>H), 130.88 (q; C<sub>ar</sub>C<sub>alken</sub>), 129.91 (t; C<sub>naph</sub>H), 129.26 (q; C<sub>ar</sub>CO), 129.05 (t; C<sub>alken</sub>), 128.43 (t; C<sub>naph</sub>H), 128.29 (t; C<sub>ar</sub>H), 128.27 (q; C<sub>naph</sub>), 127.58 (t; C<sub>naph</sub>H), 125.97 (t; C<sub>naph</sub>H), 125.90 (t; C<sub>ar</sub>H), 119.48 (t; C<sub>naph</sub>H), 105.71 (t; C<sub>naph</sub>H), 55.51 (p; OCH<sub>3</sub>), 52.37 ppm (p; COOCH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3486, 3420, 3221, 1728, 1622, 1607, 1493, 1431, 1391, 1304, 1240, 1209, 1028, 1005, 876, 855, 795, 754 cm<sup>-1</sup>.

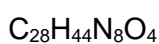
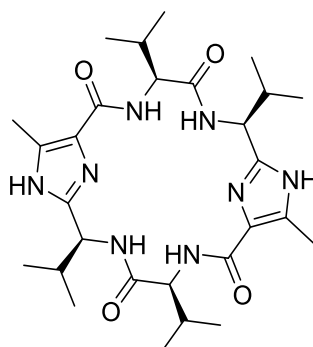
**UV/VIS:** (DCM, 5×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 239 nm (1.16).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>40</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>+Na]<sup>+</sup>: 631.2091; gefunden: 631.2087.

## 6.4.5. Kupplung und Synthese der Container

## 6.4.5.1. Chirale Klammer 22



556.35 g/mol

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
Benzylierte chirale Klammer <b>171</b>	736.44	0.340		0.46	1.00
Palladium auf Aktivkohle	177.99	0.132		0.74	1.61
Dichlormethan			50.0		
Methanol			10.0		

Die benzylierte chirale Klammer **171** wird in einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol gelöst und mit Palladium auf Aktivkohle versetzt. Der Kolben wird verschlossen, bis zum Sieden evakuiert und mit Wasserstoff befüllt. Der Vorgang wird fünfmal wiederholt und die Reaktionsmischung anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite® filtriert und der Rückstand mit Methanol nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Dichlormethan/Ethylacetat/Methanol 75:25:5 → 75:25:10) aufgereinigt.

**Habitus:** weißer Feststoff

**Ausbeute:** 0.073 g (0.13 mmol, 28%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Ethylacetat/Methanol 75:25:5) = 0.07; Detektion: UV-Licht

**Schmelzbereich:** >300 °C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 11.48 (s, 2H; N<sub>imid</sub>H), 7.43 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.8 Hz, 2H; NH), 7.17 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 10.0 Hz, 2H; NH), 5.08 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.9 Hz, 2H; CH), 4.54 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 10.0, 7.8 Hz, 2H; CH), 2.42 (s, 6H; CH<sub>3</sub>), 2.22 – 2.16 (m, 4H; C<sub>isopr</sub>HCH<sub>3</sub>), 1.11 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 10.4, 6.7 Hz, 12H; C<sub>isopr</sub>CH<sub>3</sub>), 1.03 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.7 Hz, 6H; C<sub>isopr</sub>CH<sub>3</sub>), 0.96 ppm (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.7 Hz, 6H; C<sub>isopr</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 172.57 (q; CO), 162.88 (q; CO), 145.27 (q; C<sub>imid</sub>CH), 133.13 (q; C<sub>imid</sub>CH<sub>3</sub>), 128.90 (q; C<sub>imid</sub>CO), 59.98 (t; CH), 52.83 (t; CH), 33.89 (C<sub>isopr</sub>H), 31.49 (C<sub>isopr</sub>H), 19.64 (p; C<sub>isopr</sub>H<sub>3</sub>), 19.07 (p; C<sub>isopr</sub>H<sub>3</sub>), 10.84 ppm (p; CH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3410, 3165, 2963, 2930, 2872, 2104, 1678, 1640, 1599, 1532, 1506, 1464, 1389, 1371, 1219, 1155, 1125, 1026, 930, 808 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 1×10<sup>-5</sup> mol/L): λ<sub>max</sub> (log ε) = 228 nm (1.01).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>: 557.3558; gefunden: 557.3556,

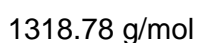
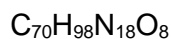
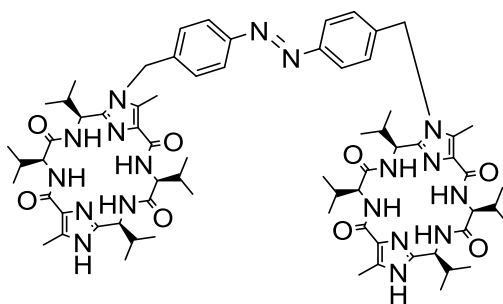
m/z berechnet für [C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>+Na]<sup>+</sup>: 579.3378; gefunden: 579.3369,

m/z berechnet für [C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>2+</sup>: 279.1816; gefunden: 279.1824.

Die gefundenen Daten stimmen mit den bekannten Werten der Literatur überein.<sup>[115,116]</sup>



## 6.4.5.2. Offener Azobenzol-Container 217

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
Chirale Klammer <b>22</b>	556.35	0.020		0.04	1.00
Azobenzolschalter <b>23</b>	365.94	0.006		0.02	0.46
Cäsiumcarbonat	325.82	0.144		0.44	12.29
Acetonitril			50.0		
Acetonitril für Azobenzolschalter <b>23</b>			30.0		

In einem Zweihalskolben mit aufgesetztem Tropftrichter wird die chirale Klammer **22** in Acetonitril mit Cäsiumcarbonat vorgelegt. Dem Tropftrichter wird der Azobenzolschalter **23** in Acetonitril hinzugefügt und die Lösung langsam bei 85 °C unter Argonatmosphäre zu der gerührten Reaktionsmischung hinzugetropft und über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt, das Lösungsmittel destillativ entfernt und der Rückstand in Dichlormethan und dest. H<sub>2</sub>O aufgenommen. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit NaCl gesättigt und noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (DCM/Ethylacetat/MeOH 75:25:2 → 75:25:5) aufgereinigt.

**Habitus:** gelber Feststoff

**Ausbeute:** 0.015 g (0.01 mmol, 63%)

**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, DCM/Ethylacetat/MeOH 75:25:5) = 0.33; Detektion: UV-Licht

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, MeOD)

$\delta$  = 7.89 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.5 Hz, 4H; C<sub>azo</sub>H), 7.15 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 4H; C<sub>azo</sub>H), 5.46 (d, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 17.5 Hz, 2H; CH<sub>2</sub>), 5.38 (d, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 17.5 Hz, 2H; CH<sub>2</sub>), 4.75 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.7 Hz, 2H; CHC<sub>isopr</sub>H), 4.61 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.9 Hz, 2H; CHC<sub>isopr</sub>H), 4.35 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.7 Hz, 2H; CHC<sub>isopr</sub>H), 4.32 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.2 Hz, 2H; CHC<sub>isopr</sub>H), 2.43 (s, 6H; CH<sub>3</sub>), 2.41 (s, 6H; CH<sub>3</sub>), 2.28 – 2.23 (m, 8H; C<sub>isopr</sub>H), 1.10 – 1.08 (m, 12H; C<sub>isopr</sub>H<sub>3</sub>), 1.05 – 1.02 (m, 24H; C<sub>isopr</sub>H<sub>3</sub>), 0.88 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.8 Hz, 6H; C<sub>isopr</sub>H<sub>3</sub>), 0.65 ppm (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.7 Hz, 6H; C<sub>isopr</sub>H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, MeOD)

$\delta$  = 173.78 (q, CO), 173.72 (q, CO), 165.81 (q, CO), 165.70 (q, CO), 153.61 (q; C<sub>imid</sub>CH), 149.57 (q; C<sub>ar</sub>N<sub>2</sub>), 146.71 (q; C<sub>imid</sub>CH), 141.09 (q; C<sub>ar</sub>CH<sub>2</sub>), 134.98 (q; C<sub>imid</sub>CH<sub>3</sub>), 133.53 (q; C<sub>imid</sub>CH<sub>3</sub>), 131.03 (q; C<sub>imid</sub>CO), 128.48 (t; C<sub>ar</sub>H), 128.44 (q; C<sub>imid</sub>CO), 124.72 (t; C<sub>ar</sub>H), 61.72 (t; CH), 61.37 (t; CH), 55.01 (t; CH), 52.71 (t; CH), 47.60 (s; CH<sub>2</sub>), 34.25 (t; C<sub>isopr</sub>H), 32.42 (t; C<sub>isopr</sub>H), 31.90 (t; C<sub>isopr</sub>H), 30.92 (t; C<sub>isopr</sub>H), 20.11 (p; C<sub>isopr</sub>H<sub>3</sub>), 20.09 (p; C<sub>isopr</sub>H<sub>3</sub>), 20.01 (p; C<sub>isopr</sub>H<sub>3</sub>), 19.99 (p; C<sub>isopr</sub>H<sub>3</sub>), 19.78 (p; C<sub>isopr</sub>H<sub>3</sub>), 19.70 (p; C<sub>isopr</sub>H<sub>3</sub>), 19.44 (p; C<sub>isopr</sub>H<sub>3</sub>), 19.13 (p; C<sub>isopr</sub>H<sub>3</sub>), 10.92 (p; CH<sub>3</sub>), 10.23 ppm (p; CH<sub>3</sub>).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 2963, 2928, 2425, 2371, 2340, 1651, 1591, 1530, 1512, 1418, 1389, 1346, 1308, 1277, 1225, 1171, 1138, 1032, 1013, 941, 779, 716, 664, 625 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 1×10<sup>-4</sup> mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 204 (3.84), 237 (3.57), 326 (2.17), 433 nm (0.11).

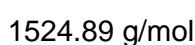
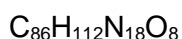
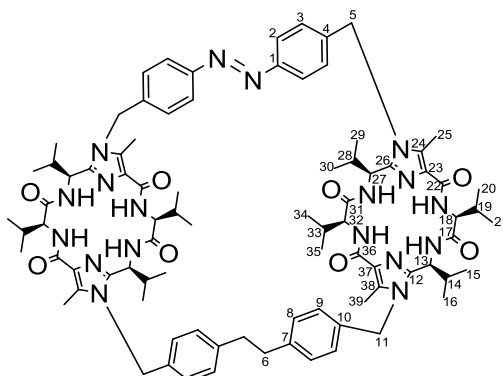
**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für [C<sub>70</sub>H<sub>98</sub>N<sub>18</sub>O<sub>8</sub>+H]<sup>+</sup>: 1319.7888; gefunden: 1319.7873,

m/z berechnet für [C<sub>70</sub>H<sub>98</sub>N<sub>18</sub>O<sub>8</sub>+Na]<sup>+</sup>: 1341.7707; gefunden: 1341.7703,

m/z berechnet für [C<sub>70</sub>H<sub>98</sub>N<sub>18</sub>O<sub>8</sub>+H]<sup>2+</sup>: 660.3980; gefunden: 660.3994,

m/z berechnet für [C<sub>70</sub>H<sub>98</sub>N<sub>18</sub>O<sub>8</sub>+Na]<sup>2+</sup>: 682.3800; gefunden: 682.3798.

6.4.5.3. Unsubstituierter Bibenzyl-Azobenzol-Container **26****Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
Offener Azobenzol-Container <b>217</b>	1318.78	0.0050		0.004	
4,4'-Dibrommethylbibenzyl <b>24</b>	365.96	0.0060		0.016	4.32
Cäsiumcarbonat	325.82	0.036		0.11	29.14
Acetonitril			40.0		

Zu einer Lösung aus dem offenen Azobenzol-Container **217** und 4,4'-Dibrommethylbibenzyl **24** in Acetonitril wird unter Argonatmosphäre Cäsiumcarbonat hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 85 °C unter leichtem Rückfluss für 22 Stunden gerührt, abgekühlt und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wird in dest. Wasser und Dichlormethan aufgenommen, dreimal mit Dichlormethan extrahiert, mit NaCl gesättigt und weitere dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (DCM/Ethylacetat/MeOH 75:25:2 → 75:25:5) aufgereinigt.

**Habitus:** oranger Feststoff

**Ausbeute:** 3.6 mg (2.36 µmol, 62%)

**DC:** R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, DCM/Ethylacetat/MeOH 75:25:5) = 0.21; Detektion: UV-Licht

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, MeOD)

$\delta$  = 7.78 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.5 Hz, 4H; C<sub>ar</sub>H; 2-H), 6.83 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 4H; C<sub>ar</sub>H; 3-H), 6.74 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.2 Hz, 4H; C<sub>ar</sub>H; 9-H), 6.63 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, 4H; C<sub>ar</sub>H; 8-H), 5.53 (d, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 17.6 Hz, 2H; CH<sub>2</sub>; 5-H, 11-H), 5.29 (d, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 17.1 Hz, 2H; CH<sub>2</sub>; 5-H, 11-H), 5.21 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 17.3, 9.0 Hz, 4H; CH<sub>2</sub>; 5-H, 11-H), 4.84 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 10.0 Hz, 2H; CH; 13-H, 18-H, 27-H, 32-H), 4.70 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.4 Hz, 2H; CH; 13-H, 18-H, 27-H, 32-H), 4.27 – 4.24 (m, 4H; CH; 13-H, 18-H, 27-H, 32-H), 2.77 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.1 Hz, 2H; CH<sub>2</sub>; 6-H), 2.51 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.5 Hz, 2H; CH<sub>2</sub>; 6-H), 2.34 (s, 6H; CH<sub>3</sub>; 25-H, 39-H), 2.29 (s, 6H; CH<sub>3</sub>; 25-H, 39-H), 2.21 – 2.11 (m, 8H; CH; 14-H, 19-H, 28-H, 33-H), 1.09 – 1.06 (m, 24H; CH<sub>3</sub>; 15-H, 16-H, 20-H, 21-H, 29-H, 30-H, 34-H, 35-H), 0.93 – 0.87 (m, 18H; CH<sub>3</sub>; 15-H, 16-H, 20-H, 21-H, 29-H, 30-H, 34-H, 35-H), 0.60 ppm (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.6 Hz, 6H; CH<sub>3</sub>; 15-H, 16-H, 20-H, 21-H, 29-H, 30-H, 34-H, 35-H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, MeOD)

$\delta$  = 173.89 (q; 17-C, 22-C, 27-C, 36-C), 173.67 (q; 17-C, 22-C, 27-C, 36-C), 165.41 (q; 17-C, 22-C, 27-C, 36-C), 165.34 (q; 17-C, 22-C, 27-C, 36-C), 153.20 (q; 1-C), 149.03 (q; 19-C, 33-C), 148.98 (q; 19-C, 33-C), 141.78 (q; 4-C), 140.40 (q; 7-C), 135.11 (q; 38-C), 134.51 (q; 24-C), 131.37 (q; 10-C), 130.81 (q; 23-C, 37-C), 130.57 (q; 23-C, 37-C), 130.42 (t; 8-C), 127.61 (t; 3-C), 126.70 (t; 9-C), 124.76 (t; 2-C), 62.18 (t; 13-C, 18-C, 27-C, 32-C), 61.03 (t; 13-C, 18-C, 27-C, 32-C), 52.57 (t; 13-C, 18-C, 27-C, 32-C), 52.41 (t; 13-C, 18-C, 27-C, 32-C), 47.56 (s; 5-C, 11-C), 47.53 (s; 5-C, 11-C), 38.44 (s; 6-C), 36.03 (t; 14-C, 19-C, 28-C, 33-C), 33.73 (t; 14-C, 19-C, 28-C, 33-C), 31.72 (t; 14-C, 19-C, 28-C, 33-C), 30.76 (t; 14-C, 19-C, 28-C, 33-C), 23.74 (p; 15-C, 16-C, 20-C, 21-C, 29-C, 30-C, 34-C, 35-C), 20.01 (p; 15-C, 16-C, 20-C, 21-C, 29-C, 30-C, 34-C, 35-C), 20.00 (p; 15-C, 16-C, 20-C, 21-C, 29-C, 30-C, 34-C, 35-C), 19.94 (p; 15-C, 16-C, 20-C, 21-C, 29-C, 30-C, 34-C, 35-C), 19.86 (p; 15-C, 16-C, 20-C, 21-C, 29-C, 30-C, 34-C, 35-C), 19.67 (p; 15-C, 16-C, 20-C, 21-C, 29-C, 30-C, 34-C, 35-C), 19.63 (p; 15-C, 16-C, 20-C, 21-C, 29-C, 30-C, 34-C, 35-C), 19.34 (p; 15-C, 16-C, 20-C, 21-C, 29-C, 30-C, 34-C, 35-C), 10.30 (p; 39-C), 10.11 ppm (p; 25-C).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 2957, 2929, 2849, 2349, 2114, 1740, 1663, 1591, 1506, 1462, 1418, 1375, 1260, 1092, 1020, 887, 802, 731, 719 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM, 5×10<sup>-5</sup> mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 193 (1.18), 224 (0.46), 243 (0.31), 328 (0.11), 438 nm (0.004).

**ESI-HRMS:**

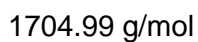
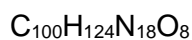
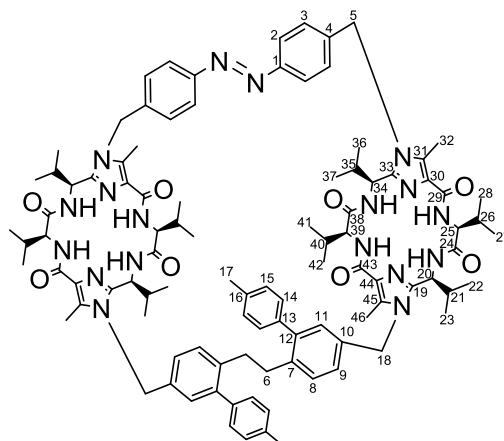
m/z berechnet für  $[\text{C}_{86}\text{H}_{112}\text{N}_{18}\text{O}_8+\text{H}]^+$ : 1525.8983; gefunden: 1525.8967,

m/z berechnet für  $[\text{C}_{86}\text{H}_{112}\text{N}_{18}\text{O}_8+\text{Na}]^+$ : 1547.8803; gefunden: 1547.8789,

m/z berechnet für  $[\text{C}_{86}\text{H}_{112}\text{N}_{18}\text{O}_8+\text{H}]^{2+}$ : 763.4528; gefunden: 763.4520,

m/z berechnet für  $[\text{C}_{86}\text{H}_{112}\text{N}_{18}\text{O}_8+\text{Na}]^{2+}$ : 785.4347; gefunden: 785.4343.

## 6.4.5.4. Toly-substituierter Bibenzyl-Azobenzol-Container 27

**Ansatz:**

	M [g/mol]	m [g]	V [mL]	n [mmol]	Äq.
Offener Azobenzol-Container <b>217</b>	1318.78	0.0030		0.002	
2,2'-Tolyl-4,4'-brommethylbibenzyl <b>25</b>	546.06	0.012		0.02	9.74
Cäsiumcarbonat	325.82	0.070		0.22	94.44
Acetonitril			50.0		

Zu einer Lösung aus dem offenen Azobenzol-Container **217** und 2,2'-Tolyl-4,4'-brommethylbibenzyl **25** in Acetonitril wird unter Argonatmosphäre Cäsiumcarbonat hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 85 °C unter leichtem Rückfluss für 22 Stunden gerührt, abgekühlt und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wird in dest. Wasser und Dichlormethan aufgenommen, dreimal mit Dichlormethan extrahiert, mit NaCl gesättigt und weitere dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (DCM/Ethylacetat/MeOH 75:25:2 → 75:25:5) aufgereinigt.

**Habitus:** oranger Feststoff

**Ausbeute:** 4.7 mg (2.76  $\mu\text{mol}$ , 26%)

**DC:**  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, DCM/Ethylacetat/MeOH 75:25:5) = 0.25; Detektion: UV-Licht

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, MeOD)

$\delta$  = 7.93 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.5 Hz, 4H; CH; 2-H), 7.03 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.7 Hz, 4H; CH; 15-H), 6.84 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.5 Hz, 4H; CH; 3-H), 6.64 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.9 Hz, 2H; CH; 11-H), 6.61 – 6.57 (m, 4H; CH; 8-H, 9-H), 6.48 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.9 Hz, 4H; CH; 14-H), 5.51 (d, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 18.1 Hz, 2H; CH; 5-H), 5.44 (d, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 17.2 Hz, 2H; CH; 18-H), 5.26 (d, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 17.9 Hz, 2H; CH; 5-H), 5.20 (d, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 17.3 Hz, 2H; CH; 18-H), 4.77 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, 2H; CH; 34-H), 4.62 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.9 Hz, 2H; CH; 20-H), 4.26 – 4.23 (m, 4H; CH; 25-H, 39-H), 2.73 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.5 Hz, 2H; CH; 6-H), 2.54 (s, 6H; CH<sub>3</sub>; 46-H), 2.47 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.5 Hz, 2H; CH; 6-H), 2.34 (s, 6H; CH<sub>3</sub>; 17-H), 2.31 (s, 6H; CH<sub>3</sub>; 32-H), 2.28 – 2.06 (m, 8H; CH; 21-H, 26-H, 35-H, 40-H), 1.08 – 1.01 (m, 30H; CH; 22-H, 23-H, 27-H, 28-H, 36-H, 37-H, 41-H, 42-H), 0.96 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.7 Hz, 6H; CH; 22-H, 23-H, 27-H, 28-H, 36-H, 37-H, 41-H, 42-H), 0.92 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.7 Hz, 6H; CH; 22-H, 23-H, 27-H, 28-H, 36-H, 37-H, 41-H, 42-H), 0.42 ppm (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.7 Hz, 6H; CH; 22-H, 23-H, 27-H, 28-H, 36-H, 37-H, 41-H, 42-H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, MeOD)

$\delta$  = 173.89 (q; 24-C, 29-C, 38-C, 43-C), 173.55 (q; 24-C, 29-C, 38-C, 43-C), 165.40 (q; 24-C, 29-C, 38-C, 43-C), 165.31 (q; 24-C, 29-C, 38-C, 43-C), 153.38 (q; 1-C), 149.17 (q; 19-C, 33-C), 149.00 (q; 19-C, 33-C), 144.42 (q; 12-C), 140.17 (q; 4-C), 139.62 (q; 13-C), 138.89 (q; 7-C), 137.69 (q; 16-C), 135.00 (q; 10-C), 134.98 (q; 45-C), 134.35 (q; 31-C), 131.96 (t; 11-C), 131.31 (q; 30-C, 44-C), 130.66 (q; 30-C, 44-C), 129.94 (t; 14-C), 129.58 (t; 15-C), 128.69 (t; 8-C), 127.25 (t; 3-C), 125.09 (t; 9-C), 124.85 (t; 2-C), 62.19 (t; 20-C, 25-C, 34-C, 39-C), 60.66 (t; 20-C, 25-C, 34-C, 39-C), 52.63 (t; 20-C, 25-C, 34-C, 39-C), 52.40 (t; 20-C, 25-C, 34-C, 39-C), 47.27 (s; 5-C, 18-C), 47.22 (s; 5-C, 18-C), 36.08 (t; 21-C, 26-C, 35-C, 40-C), 34.20 (s; 6-C), 32.96 (t; 21-C, 26-C, 35-C, 40-C), 31.72 (t; 21-C, 26-C, 35-C, 40-C), 31.27 (t; 21-C, 26-C, 35-C, 40-C), 21.17 (p; 17-C), 20.27 (p; 22-C, 23-C, 27-C, 28-C, 36-C, 37-C, 41-C, 42-C), 19.98 (p; 22-C, 23-C, 27-C, 28-C, 36-C, 37-C, 41-C, 42-C), 19.86 (p; 22-C, 23-C, 27-C, 28-C, 36-C, 37-C, 41-C, 42-C), 19.78 (p; 22-C, 23-C, 27-C, 28-C, 36-C, 37-C, 41-C, 42-C), 19.72 (p; 22-C, 23-C, 27-C, 28-C, 36-C, 37-C, 41-C, 42-C), 19.62 (p; 22-C, 23-C, 27-C, 28-C, 36-C, 37-C, 41-C, 42-C), 19.34 (p; 22-C, 23-C, 27-C, 28-C, 36-C, 37-C, 41-C, 42-C), 19.11 (p; 22-C, 23-C, 27-C, 28-C, 36-C, 37-C, 41-C, 42-C), 10.34 (p; 46-C), 9.92 ppm (p; 32-C).

**IR:** (ATR)

$\tilde{\nu}$  = 3410, 3050, 2961, 2924, 2851, 2120, 1736, 1665, 1589, 1503, 1464, 1414, 1387, 1371, 1263, 1248, 1219, 1171, 1157, 1107, 1030, 862, 835, 820, 777, 733, 702 cm<sup>-1</sup>.

**UV/VIS:** (DCM,  $5 \times 10^{-5}$  mol/L):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 194 (1.78), 223 (1.00), 244 (0.75), 326 (0.20), 440 nm (0.01).

**ESI-HRMS:**

m/z berechnet für  $[\text{C}_{100}\text{H}_{124}\text{N}_{18}\text{O}_8+\text{H}]^+$ : 1705.9922; gefunden: 1705.9924,

m/z berechnet für  $[\text{C}_{100}\text{H}_{124}\text{N}_{18}\text{O}_8+\text{Na}]^+$ : 1727.9742; gefunden: 1727.9731,

m/z berechnet für  $[\text{C}_{100}\text{H}_{124}\text{N}_{18}\text{O}_8+\text{H}]^{2+}$ : 853.4998; gefunden: 853.4995,

m/z berechnet für  $[\text{C}_{100}\text{H}_{124}\text{N}_{18}\text{O}_8+\text{Na}]^{2+}$ : 875.4817; gefunden: 875.4816.



## 6.5. Parameter der virtuellen Dockingexperimente

### 6.5.1. Induced Fit Docking

Für alle Induced Fit Berechnungen wurden folgende Parameter verwendet:

Protocoll: Extended Sampling

#### Receptor

Box Center

Centroid of selected residues: 91 Leucin  
99 Arginin  
104 Glutamin  
107 Alanin

Box size

Dock ligands similar in size to Workspace Ligand

#### Constraints

No Constraints

#### Ligands

Dock rigidly: no  
Sample ring conformations: yes  
Energy window: 2.5 kcal/mol  
Amide bonds: Penalize nonplanar conformation  
Enhance planarity of conjugated pi groups: no

#### Prime Refinement

Refine residues within: 5.0 Å of ligand poses  
Additional residues to refine: no  
Do not refine residues: no  
Use implicit membrane: no

### 6.5.2. MM-GBSA-Berechnungen

Für alle MM-GBSA-Berechnungen wurden folgende Parameter mit den jeweiligen aus den Induced Fit Docking erstellten Ligand-Rezeptor-Posen verwendet:

Solvation Model:	VSGB
Use input ligand partial charges:	yes
Use implicit membrane:	no

Protein flexibility

Flexible residue distances are defined using all ligands processed

Also add distance from ligand (Å):	10.0
------------------------------------	------

Sampling method:	minimize
Use constraints on flexible residues:	no

### 6.5.3. MD-Rechnungen

Für alle MD-Berechnungen wurden folgende Parameter verwendet:

Solvent Model:	SPC
Boundary Conditions	
Box Shape:	Orthorombic
Box Size Calculation Method:	Buffer
Distances (Å):	a: 10.0
	b: 10.0
	c: 10.0

Neutralize by adding Na<sup>+</sup>-ions

Add Salt

Salt concentration:	0.15 M
Salt positive ion:	Na <sup>+</sup>
Salt negative ion:	Cl <sup>-</sup>

Simulation time (ns):	100.0
Recording interval (ps):	100.0
Energy:	1.2
Approximate number of frames:	1000

Ensemble class:	NPT
Temperature (K):	300.0
Pressure (bar):	1.01325
Relax model system before simulation:	yes



## 7. Anhang

### 7.1. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
[18]Krone-6	1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan
Äq.	Äquivalente
ar	aromatisch
ATR	<i>Attenuated Total Reflection</i>
$\delta$	chemische Verschiebung
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.1.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
dest.	destilliert
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
$\epsilon$	Extinktionskoeffizient
ESI	Elektronensprayionisation
<i>et al.</i>	und andere

EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
FDPP	Pentafluorophenyl Diphenylphosphinat, Kupplungsreagenz
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HOSA	Hydroxylamin-O-sulfonsäure
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HR	<i>High Resolution</i> (Hochauflösung)
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
Hz	Hertz
IR	Infrarot
konz.	konzentriert
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LED	<i>Light-Emitting Diodes</i> , Leuchtdiode
MS	Massenspektrometrie
m/z	Masse-zu-Ladung-Verhältnis
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i> , Kernresonanzspektroskopie
<i>p.a.</i>	<i>pro analysi</i> , Reinheitsbezeichnung
quant.	quantitativ
R <sub>f</sub>	<i>Ratio of front</i> , relative Laufhöhe

RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilylgruppe
TOF-MS	<i>Time-Of-Flight</i> -Massenspektrometrie
UV/VIS	Ultraviolett/sichtbar
Vgl.	Vergleich

## 7.2. Literaturverzeichnis

- [1] R. Gleiter, G. Haberhauer, D. B. Werz, F. Rominger, C. Bleiholder, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 2010–2041.
- [2] K. Shimada, A. Moro-oka, A. Maruyama, H. Fujisawa, T. Saito, R. Kawamura, H. Kogawa, M. Sakuraba, Y. Takata, S. Aoyagi et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 567–577.
- [3] S. Weske, *Die Rolle von Sphingosin-1-Phosphat und seines Rezeptors S1P<sub>2</sub> in der Regulation des Gleichgewichts zwischen Osteo- und Adipogenese und der Knochenhomöostase*, Universitätsbibliothek Duisburg-Essen, Duisburg, Essen, **2018**.
- [4] F. M. Wurm, *Nat. Biotechnol.* **2004**, *22*, 1393–1398.
- [5] National Center for Biotechnology Information. PubChem BioAssay Database AID=729, "Primary Cell-Based High-Throughput Screening to Identify Agonists of the Sphingosine 1-phosphate receptor 2 (S1P<sub>2</sub>)", zu finden unter <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/bioassay/729>, (**abgerufen 2018**).
- [6] National Center for Biotechnology Information. PubChem BioAssay Database AID=843, "Counter screen for S1P<sub>2</sub> Agonists: Dose Response High Throughput Cell-Based Screen to Identify Activators of CRE-BLA", zu finden unter <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/bioassay/843>, (**abgerufen 2020**).
- [7] National Center for Biotechnology Information. PubChem BioAssay Database AID=854, "Dose Response Cell Based Assay for Agonists of the S1P<sub>2</sub> Receptor", zu finden unter <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/bioassay/854>, (**abgerufen 2020**).
- [8] National Center for Biotechnology Information. PubChem BioAssay Database AID=856, "Counterscreen for S1P<sub>2</sub> Antagonists: Dose Response Cell-Based Screen to Identify Antagonists of CRE-BLA", zu finden unter <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/bioassay/856>, (**abgerufen 2020**).
- [9] National Center for Biotechnology Information. PubChem BioAssay Database AID=872, "Dose Response Cell Based Assay for Agonists of the S1P<sub>2</sub> Receptor of Purchased Analogues", zu finden unter <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/bioassay/872>, (**abgerufen 2020**).
- [10] National Center for Biotechnology Information. PubChem BioAssay Database AID=874, "Counterscreen for S1P<sub>2</sub> Agonists: Dose Response High Throughput Cell-Based Screen to Identify Activators of CRE-BLA: S1P<sub>2</sub> Purchased Analogues", zu finden unter <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/bioassay/874>, (**abgerufen 2020**).
- [11] G. Haberhauer, F. Rominger, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6335–6338.
- [12] J. P. Michael, G. Pattenden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1–23.
- [13] G. Haberhauer, R. Gleiter, S. Woitschetzki, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12321–12332.
- [14] P. C. Ho, L. M. Lee, H. Jenkins, J. F. Britten, I. Vargas-Baca, *Can. J. Chem.* **2016**, *94*, 453–457.
- [15] a) H. Campsteyn, L. Dupont, J. Lamotte-Brasseur, M. Vermeire, *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 745–748; b) R. Weber, J.-L. Piette, M. Renson, *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 865–867.



- [16] F. Lucchesini, V. Bertini, *Synthesis* **1983**, 1983, 824–827.
- [17] A. de Munno, F. Lucchesini, V. Bertini, M. Pucci, N. Picci, M. Liguori, *Heterocycles* **1987**, 26, 1587.
- [18] G. de Munno, F. Lucchesini, *Acta Cryst.* **1992**, 48, 1437–1439.
- [19] K. Shimada, Y. Taneichi, T. Korenaga, *Heterocycles* **2017**, 94, 1931.
- [20] a) K. Shimada, Y. Takata, Y. Osaki, A. Moro-oka, H. Kogawa, M. Sakuraba, S. Aoyagi, Y. Takikawa, S. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6651–6653; b) K. Shimada, Y. Taneichi, T. Korenaga, *Heterocycles* **2018**, 96, 440; c) A. Benallou, *J. Chem. Sci.* **2018**, 130, 789.
- [21] a) S. M. Aldoshin, F. J. Berry, A. V. Zakharov, I. D. Sadekov, G. V. Safoklov, V. V. Tkachev, G. V. Shilov, V. I. Minkin, *Russ. Chem. Bull.* **2004**, 53, 66–73; b) I. D. Sadekov, V. I. Minkin, A. V. Zakharov, A. G. Starikov, G. S. Borodkin, S. M. Aldoshin, V. V. Tkachev, G. V. Shilov, F. J. Berry, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 103–116.
- [22] J. Kübel, P. J. W. Elder, H. A. Jenkins, I. Vargas-Baca, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 11126–11128.
- [23] P. C. Ho, P. Szydłowski, J. Sinclair, P. J. W. Elder, J. Kübel, C. Gendy, L. M. Lee, H. Jenkins, J. F. Britten, D. R. Morim et al., *Nat. Commun.* **2016**, 7, 11299.
- [24] P. C. Ho, R. Bui, A. Cevallos, S. Sequeira, J. F. Britten, I. Vargas-Baca, *Dalton Trans.* **2019**, 48, 4879–4886.
- [25] P. C. Ho, H. A. Jenkins, J. F. Britten, I. Vargas-Baca, *Faraday Discuss.* **2017**, 203, 187–199.
- [26] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467–4470.
- [27] B. Sandmann, B. Happ, J. Vitz, R. M. Paulus, M. D. Hager, P. Burtscher, N. Moszner, U. S. Schubert, *Macromol. Chem. Phys.* **2014**, 215, 1603–1608.
- [28] K. Shimada, S. Oikawa, H. Nakamura, A. Moro-oka, M. Kikuchi, A. Maruyama, T. Suzuki, H. Kogawa, Y. Inoue, Y. Gong et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78, 899–905.
- [29] K. Kondo, N. Sonoda, K. Yoshida, M. Koishi, S. Tsutsumi, *Chem. Lett.* **1972**, 1, 401–404.
- [30] "Atomic Weights and Isotopic Compositions for All Elements", zu finden unter [https://physics.nist.gov/cgi-bin/Compositions/stand\\_alone.pl?ele=&all=all&ascii=html&isotype=all](https://physics.nist.gov/cgi-bin/Compositions/stand_alone.pl?ele=&all=all&ascii=html&isotype=all), (abgerufen **2020**).
- [31] in *The MAK collection for occupational health and safety*, Wiley-VCH Verlag, **2002**, 1–22.
- [32] E. A. Cerwenka, W. C. Cooper, *Arch. Environ. Health.* **1961**, 3, 189–200.
- [33] Y. Li, J. Yu, Y. Bi, G. Yan, D. Huang, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 4839–4881.
- [34] a) D. B. Werz, R. Gleiter, *Org. Lett.* **2004**, 6, 589–592; b) P. Sanz, M. Yáñez, O. Mó, *ChemPhysChem.* **2003**, 4, 830–837; c) H. Poleschner, K. Seppelt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12838–12842; d) H. Poleschner, K. Seppelt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6461–6464.

- [35] C. S. Meira, J. M. Dos Santos Filho, C. C. Sousa, P. S. Anjos, J. V. Cerqueira, H. A. Dias Neto, R. G. da Silveira, H. M. Russo, J.-L. Wolfender, E. F. Queiroz et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 1971–1985.
- [36] P. Hadji, S. Klein, H. Gothe, B. Häussler, T. Kless, T. Schmidt, T. Steinle, F. Verheyen, R. Linder, *Dtsch. Ärztebl. Int.* **2013**, *110*, 52–57.
- [37] a) T. Sözen, L. Özışık, N. Ç. Başaran, *Eur. J. Rheumatol.* **2017**, *4*, 46–56; b) F. Cosman, S. J. de Beur, M. S. LeBoff, E. M. Lewiecki, B. Tanner, S. Randall, R. Lindsay, *Osteoporos Int.* **2014**, *25*, 2359–2381.
- [38] C. Lange (Hrsg.) *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2009(2011)*, Robert-Koch-Inst, Berlin, **2011**.
- [39] a) B. Häussler, H. Gothe, D. Göl, G. Glaeske, L. Pientka, D. Felsenberg, *Osteoporos Int.* **2007**, *18*, 77–84; b) C. Meisinger, M. Wildner, J. Stieber, M. Heier, O. Sangha, A. Döring, *Der Orthopäde* **2002**, *31*, 92–99.
- [40] S. Weske, M. Vaidya, A. Reese, K. von Wnuck Lipinski, P. Keul, J. K. Bayer, J. W. Fischer, U. Flögel, J. Nelsen, M. Epple et al., *Nat. Med.* **2018**, *24*, 667–678.
- [41] J. Chun, T. Hla, K. R. Lynch, S. Spiegel, W. H. Moolenaar, *Pharmacol. Rev.* **2010**, *62*, 579–587.
- [42] a) Y. A. Hannun, L. M. Obeid, *Nat. Rev. Mol.* **2008**, *9*, 139–150; b) S. Spiegel, S. Milstien, *Nat. Rev. Immunol.* **2011**, *11*, 403–415.
- [43] H. Rosen, E. J. Goetzl, *Nat. Rev. Immunol.* **2005**, *5*, 560–570.
- [44] S. Kim, H. Lee, M. Lee, T. Lee, *Synthesis* **2006**, *2006*, 753–755.
- [45] L. Kappos, J. Antel, G. Comi, X. Montalban, P. O'Connor, C. H. Polman, T. Haas, A. A. Korn, G. Karlsson, E. W. Radue, *The New England journal of medicine* **2006**, *355*, 1124–1140.
- [46] H. Satsu, M.-T. Schaeffer, M. Guerrero, A. Saldana, C. Eberhart, P. Hodder, C. Cayanan, S. Schürer, B. Bhatarai, E. Roberts et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5373–5382.
- [47] G. Holdsworth, D. A. Osborne, T. T. Pham, J. I. Fells, G. Hutchinson, G. Milligan, A. L. Parrill, *BMC Biochem.* **2004**, *5*, 12.
- [48] S. Weske, M. Vaidya, K. von Wnuck Lipinski, P. Keul, K. Manthe, C. Burkhart, G. Haberhauer, G. Heusch, B. Levkau, *Bone* **2019**, *125*, 1–7.
- [49] K. Paech in *Biochemie und Physiologie der Sekundären Pflanzenstoffe*, Springer Berlin Heidelberg, **1950**, 203–254.
- [50] A. C. Ferraz, M. E. M. Angelucci, M. L. Da Costa, I. R. Batista, B. H. de Oliveira, C. Da Cunha, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1999**, *63*, 367–375.
- [51] a) R. F. Keeler, E. H. Cronin, J. L. Shupe, *J. Toxicol. Environ. Health.* **1976**, *1*, 899–908; b) R. C. Gupta, *Reproductive and Developmental Toxicology. Toxic plants, Chapter 51*, Elsevier Science, Saint Louis, **2017**.
- [52] a) G. Yang, Y. Wang, J. Tian, J.-P. Liu, *PloS One* **2013**, *8*, 1-8; b) B.-S. Wang, H. Wang, Z.-H. Wei, Y.-Y. Song, L. Zhang, H.-Z. Chen, *J. Neural. Transm.* **2009**, *116*, 457–465.
- [53] F. Dubini, M. G. Bellotti, A. Frangi, D. Monti, L. Saccomani, *Arzneimittel-Forschung* **2005**, *55*, 478–483.

- [54] K. M. Carlson-Banning, A. Chou, Z. Liu, R. J. Hamill, Y. Song, L. Zechiedrich, *PloS One* **2013**, *8*, 1–14.
- [55] K. H. Graefe, W. Lutz, H. Bönisch, *Pharmakologie und Toxikologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2016**.
- [56] a) M. E. Wall, M. C. Wani, C. E. Cook, K. H. Palmer, A. T. McPhail, G. A. Sim, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3888–3890; b) A. Lorence, C. L. Nessler, *Phytochemistry* **2004**, *65*, 2735–2749.
- [57] A. Boyle, C. E. Moss, C. Marzolini, S. Khoo, *Clin. Pharmacokinet.* **2019**, *58*, 1553–1565.
- [58] E. D. Deeks, *Drugs* **2018**, *78*, 1643–1650.
- [59] a) C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *46*, 3–26; b) A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55–68.
- [60] T. C. Leboho, S. Giri, I. Popova, I. Cock, J. P. Michael, C. B. de Koning, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 4943–4951.
- [61] R. Yamaguchi, D. Kobayashi, M. Shimizu, K.-i. Fujita, *J. Organomet. Chem.* **2017**, *843*, 14–19.
- [62] S. Shimizu, N. Watanabe, T. Kataoka, T. Shoji, N. Abe, S. Morishita, H. Ichimura in *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*, Wiley, **2010**, 86.
- [63] L. Birckenbach, K. Kellermann, W. Stein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1932**, *65*, 1071–1079.
- [64] P. Vitale, A. Scilimati, *Adv. Heterocycl. Chem.*, *122*, 1–41.
- [65] K. Tanaka, M. Kishida, S. Maeno, K. Mitsuhashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2631–2632.
- [66] R. R. Sauers, S. D. van Arnum, *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 655–658.
- [67] G. M. Castanedo, N. Blaquiere, M. Beresini, B. Bravo, H. Brightbill, J. Chen, H.-F. Cui, C. Eigenbrot, C. Everett, J. Feng et al., *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 627–640.
- [68] a) H. Debus, *Ann. Chem. Pharm.* **1858**, *107*, 199–208; b) B. Radziszewski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, *15*, 2706–2708; c) K. Ebel, H. Koehler, A. O. Gamer, R. Jäckh in *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*, Wiley-Blackwell, **2003**, pp. 345.
- [69] a) C. Midrier, S. Montel, R. Braun, K. Haaf, L. Willms, A. van der Lee, J.-N. Volle, J.-L. Pirat, D. Virieux, *RSC Adv* **2014**, *4*, 23770–23778; b) M. Witschel, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4221–4229.
- [70] H. Johansson, A. Urruticoechea, I. Larsen, D. Sejer Pedersen, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 471–481.
- [71] M. Boselli, B.-H. Lee, J. Robert, M. A. Prado, S.-W. Min, C. Cheng, M. C. Silva, C. Seong, S. Elsasser, K. M. Hatle et al., *J. Biol. Chem.* **2017**, *292*, 19209–19225.
- [72] P. Keul, M. M. G. J. van Borren, A. Ghanem, F. U. Müller, A. Baartscheer, A. O. Verkerk, F. Stümpel, J. S. Schulte, N. Hamdani, W. A. Linke et al., *J. Am. Heart Assoc.* **2016**, *5*.
- [73] K. Arikawa, N. Takuwa, H. Yamaguchi, N. Sugimoto, J. Kitayama, H. Nagawa, K. Takehara, Y. Takuwa, *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 32841–32851.

- [74] M. Osada, Y. Yatomi, T. Ohmori, H. Ikeda, Y. Ozaki, *Biochem. Biophys. Res. Com.* **2002**, 299, 483–487.
- [75] L. Wang, Y. Wu, Y. Deng, B. Kim, L. Pierce, G. Krilov, D. Lupyan, S. Robinson, M. K. Dahlgren, J. Greenwood et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 2695–2703.
- [76] a) R. Farid, T. Day, R. A. Friesner, R. A. Pearlstein, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 3160–3173; b) W. Sherman, H. S. Beard, R. Farid, *Chem. Biol. Drug. Des.* **2006**, 67, 83–84; c) W. Sherman, T. Day, M. P. Jacobson, R. A. Friesner, R. Farid, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 534–553.
- [77] G. M. Sastry, M. Adzhigirey, T. Day, R. Annabhimoju, W. Sherman, *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **2013**, 27, 221–234.
- [78] University of Basel - The Center for Molecular Life Sciences, "O95136 | SWISS-MODEL Repository", zu finden unter <https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/O95136>, (**abgerufen 2020**).
- [79] R. A. Friesner, J. L. Banks, R. B. Murphy, T. A. Halgren, J. J. Klicic, D. T. Mainz, M. P. Repasky, E. H. Knoll, M. Shelley, J. K. Perry et al., *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1739–1749.
- [80] R. A. Friesner, R. B. Murphy, M. P. Repasky, L. L. Frye, J. R. Greenwood, T. A. Halgren, P. C. Sanschagrin, D. T. Mainz, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6177–6196.
- [81] T. A. Halgren, R. B. Murphy, R. A. Friesner, H. S. Beard, L. L. Frye, W. T. Pollard, J. L. Banks, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1750–1759.
- [82] a) M. P. Jacobson, R. A. Friesner, Z. Xiang, B. Honig, *J. Mol. Biol.* **2002**, 320, 597–608; b) M. P. Jacobson, D. L. Pincus, C. S. Rapp, T. J. F. Day, B. Honig, D. E. Shaw, R. A. Friesner, *Proteins* **2004**, 55, 351–367.
- [83] *Supercomputing, 2006. SC '06 ; proceedings of the ACM/IEEE SC 2006 Conference ; 11 - 17 Nov. 2006, Tampa Convention Center, Tampa, Florida*, IEEE, Piscataway, NJ, **2006**.
- [84] V. S. Sharov, E. S. Dremina, N. A. Galeva, G. S. Gerstenecker, X. Li, R. T. Dobrowsky, J. F. Stobaugh, C. Schöneich, *Chromatographia* **2010**, 71, 37–53.
- [85] M. E. Garst, G. Sachs, J. M. Shin, WO0009498 (A1), **1999**.
- [86] G. T. Hermanson (Hrsg.) *Bioconjugate Techniques*, Elsevier, Amsterdam, Boston, Heidelberg, **2013**.
- [87] G. Habermehl, P. E. Hammann, H. C. Krebs, *Naturstoffchemie. Eine Einführung*, 3. Aufl., **2008**.
- [88] S. Zarra, D. M. Wood, D. A. Roberts, J. R. Nitschke, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 419–432.
- [89] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 7017–7036.
- [90] a) D. J. Cram, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, 100, 1041–1052; b) J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, 100, 91–116; c) C. J. Pedersen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, 100, 1053–1059.
- [91] D. Zhang, A. Martinez, J.-P. Dutasta, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 4900–4942.
- [92] a) B. Dietrich, J. M. Lehn, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 1225–1228; b) J. M. Lehn, *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 49–57.

- [93] D. J. Cram, G. D. Y. Sogah, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 625.
- [94] D. J. Cram, S. Karbach, Y. H. Kim, L. Baczynskyj, G. W. Kallemeyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2575–2576.
- [95] D. J. Cram, M. E. Tanner, R. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1024–1027.
- [96] E. R. Kay, D. A. Leigh, F. Zerbetto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 72–191.
- [97] a) J. Rebek, J. E. Trend, R. V. Wattlely, S. Chakravorti, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4333–4337; b) J. Rebek, R. V. Wattlely, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4853–4854.
- [98] J. García-Amorós, D. Velasco, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1003–1017.
- [99] H. Rau, E. Lueddecke, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1616–1620.
- [100] a) L. Dudin, G. Pattenden, M. S. Viljoen, C. Wilson, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1257–1267; b) A. Bertram, N. Maulucci, O. M. New, S. M. Mohd Nor, G. Pattenden, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1541–1553; c) Y. Hamada, T. Shioiri, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4441–4482; d) K. A. Jolliffe, *Supramol. Chem.* **2005**, *17*, 81–86.
- [101] C. Ireland, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5688–5691.
- [102] U. Schmidt, P. Gleich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *97*, 606–607.
- [103] a) M. R. Prinsep, R. E. Moore, I. A. Levine, G. M. Patterson, *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 140–142; b) P. Wipf, C. P. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10975–10977.
- [104] D. Mink, S. Mecozzi, J. Rebek, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5709–5712.
- [105] a) Á. Pintér, G. Haberhauer, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2217–2225; b) L. Somogyi, G. Haberhauer, J. Rebek, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1699–1708; c) G. Haberhauer, L. Somogyi, J. Rebek, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5013–5016; d) G. Haberhauer, F. Rominger, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 3209–3218; e) G. Haberhauer, *Synlett* **2004**, 1003–1006; f) G. Haberhauer, T. Oeser, F. Rominger, *Chem. Comm.* **2004**, 2044–2045; g) G. Haberhauer, T. Oeser, F. Rominger, *Chem. Comm.* **2005**, 2799–2801; h) A. Pintér, G. Haberhauer, I. Hyla-Kryspin, S. Grimme, *Chem. Comm.* **2007**, 3711–3713; i) G. Haberhauer, E. Drosdow, T. Oeser, F. Rominger, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1853–1859; j) G. Haberhauer, Á. Pintér, T. Oeser, F. Rominger, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 1779–1792; k) G. Haberhauer, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2421–2424; l) A. Pintér, G. Haberhauer, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11061–11068; m) Á. Pintér, G. Haberhauer, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 2375–2387; n) M. Albrecht, O. Osetska, T. Abel, G. Haberhauer, E. Ziegler, *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 78; o) Á. Pintér, G. Haberhauer, *Synlett* **2009**, *2009*, 3082–3098; p) E. Ziegler, G. Haberhauer, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 3432–3438; q) C. Tepper, G. Haberhauer, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8060–8065; r) C. Tepper, G. Haberhauer, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 977–985; s) G. Haberhauer, C. Tepper, C. Wölper, D. Bläser, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 2325–2333; t) G. Haberhauer, S. Woitschetzki, H. Bandmann, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3542; u) P. Comba, N. Dovalil, L. R. Gahan, G. Haberhauer, G. R. Hanson, C. J. Noble, B. Seibold, P. Vadivelu, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2578–2590; v) Á. Pintér, G. Haberhauer in *Modeling of molecular properties*, Wiley-VCH, **2011**, 365–396; w) G. Haberhauer, S. Woitschetzki, C. Füten, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8065–8072; x) S. Mehrparvar, C. Wölper, R. Gleiter, G. Haberhauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**; y) G. Haberhauer, C. Burkhart, S. Woitschetzki, C. Wölper, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1887–1895; z) C. Burkhart, G. Haberhauer, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 1308–1317; aa) G. Haberhauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3635–3638; ab) C. Kallweit, G. Haberhauer, S. Woitschetzki,

- Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6358–6365; ac) G. Haberhauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6415–6418.
- [106] S. Ernst, G. Haberhauer, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13406–13416.
- [107] A. Adam, S. Mehrparvar, G. Haberhauer, K.-H. Glüsenkamp, C. Wölper, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 2193–2203.
- [108] G. Haberhauer, S. Ernst, C. Wilch, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8643–8647.
- [109] A. Adam, S. Mehrparvar, G. Haberhauer, *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 1534–1544.
- [110] G. Haberhauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9286–9289.
- [111] S. Mehrparvar, A. Adam, G. Haberhauer, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 4306–4316.
- [112] G. Haberhauer, C. Kallweit, C. Wölper, D. Bläser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7879–7882.
- [113] P. Comba, L. R. Gahan, G. Haberhauer, G. R. Hanson, C. J. Noble, B. Seibold, A. L. van den Brenk, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4393–4403.
- [114] M. Schnopp, S. Ernst, G. Haberhauer, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 213–222.
- [115] G. Haberhauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4397–4399.
- [116] G. Haberhauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *119*, 4476–4479.
- [117] P. Comba, N. Dovalil, G. Haberhauer, G. R. Hanson, Y. Kato, T. Taura, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2010**, *15*, 1129–1135.
- [118] G. Haberhauer, C. Kallweit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2418–2421.
- [119] M. Schnopp, G. Haberhauer, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 4458–4467.
- [120] P. Comba, N. Dovalil, G. Haberhauer, K. Kowski, N. Mehrkens, M. Westphal, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2013**, *639*, 1395–1400.
- [121] G. Haberhauer, Á. Pintér, S. Woitschetzki, *Nat. Commun.* **2013**, *4*, 2945.
- [122] A. Adam, G. Haberhauer, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9708–9713.
- [123] A. Adam, G. Haberhauer, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 12190–12197.
- [124] D. J. Freeman, G. Pattenden, A. F. Drake, G. Siligardi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 129–136.
- [125] K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46–49.
- [126] K. Higashida, K. Mashima, *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 866–868.
- [127] J. Rebek, JR, WO0240701 (A2), **2001**.
- [128] A. Taladriz, A. Healy, E. J. Flores Pérez, V. Herrero García, C. Ríos Martínez, A. A. M. Alkhaldi, A. A. Eze, M. Kaiser, H. P. de Koning, A. Chana et al., *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2606–2622.
- [129] Pratima Dhawan, *Synthese und Charakterisierung von substituierten C<sub>2</sub>-symmetrischen Bibenzylderivaten*, Universität Duisburg-Essen, **2019**.
- [130] a) H. Jiang, H. Gao, B. Liu, W. Wu, *RSC Adv* **2014**, *4*, 17222–17225; b) Y. Choi, T. Chatterjee, J. Kim, J. S. Kim, E. J. Cho, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6804–6810.

- [131] M. Kreuzahler, A. Adam, G. Haberhauer, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 12689–12693.
- [132] T. Flessner, S. Doye, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 186–190.
- [133] a) H. M. D. Bandara, S. C. Burdette, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1809–1825; b) H. Rau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, *12*, 224–235.
- [134] B. Jousselme, P. Blanchard, N. Gallego-Planas, E. Levillain, J. Delaunay, M. Allain, P. Richomme, J. Roncali, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5297–5306.
- [135] D. H. Waldeck, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 415–436.
- [136] W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth-Heinemann, Amsterdam, **2003**.
- [137] Y. L. Hu, Q. F. Liu, T. T. Lu, M. Lu, *Catal. Commun.* **2010**, *11*, 923–927.
- [138] H. Yuan, Y. Shen, S. Yu, L. Shan, Q. Sun, W. Zhang, *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 2817–2823.
- [139] M. Enache, L. Maggini, A. Llanes-Pallas, T. A. Jung, D. Bonifazi, M. Stöhr, *J. Phys. Chem. C* **2014**, *118*, 15286–15291.
- [140] S.-H. Hwang, C. N. Moorefield, H.-C. Cha, P. Wang, G. R. Newkome, *Des. Monomers Polym.* **2006**, *9*, 413–424.
- [141] K. Yoosaf, A. Llanes-Pallas, T. Marangoni, A. Belbakra, R. Marega, E. Botek, B. Champagne, D. Bonifazi, N. Armaroli, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3262–3273.
- [142] I. R. Baxendale, S. C. Schou, J. Sedelmeier, S. V. Ley, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 89–94.
- [143] D. El-Marrouki, S. Touchet, A. Abdelli, H. M'Rabet, M. Lotfi Efrit, P. C. Gros, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 1722–1731.
- [144] T. Bark, R. P. Thummel, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 8733–8739.
- [145] T. Togo, Y. Sohma, Y. Kuninobu, M. Kanai, *Chem. Pharm. Bull.* **2019**, *67*, 196–198.
- [146] J. L. LaMattina, R. T. Suleske, R. L. Taylor, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 897–898.
- [147] V. L. Novikov, O. P. Shestak, V. A. Denisenko, *Russ. Chem. Bull.* **2010**, *59*, 1600–1604.
- [148] Y.-J. Wu, J. Guernon, F. Yang, L. Snyder, J. Shi, A. McClure, R. Rajamani, H. Park, A. Ng, H. Lewis et al., *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 271–276.
- [149] S. Hiraoka, K. Hirata, M. Shionoya, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3814–3818.
- [150] P. Chuentragool, K. Vongnam, P. Rashatasakhon, M. Sukwattanasinitt, S. Wacharasindhu, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8177–8182.
- [151] K. Sato, Y. Inoue, T. Mori, A. Sakaue, A. Tarui, M. Omote, I. Kumadaki, A. Ando, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3756–3759.
- [152] W. Chen, J. R. Widawsky, H. Vázquez, S. T. Schneebeil, M. S. Hybertsen, R. Breslow, L. Venkataraman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17160–17163.
- [153] S. Rasheed, D. N. Rao, K. R. Reddy, S. Aravinda, R. A. Vishwakarma, P. Das, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 4960.
- [154] J. Chauhan, H. Wang, J. L. Yap, P. E. Sabato, A. Hu, E. V. Prochownik, S. Fletcher, *ChemMedChem* **2014**, *9*, 2274–2285.

### 7.3. Kristallstrukturdaten

Kristallstrukturdaten für den Azobenzolschalter **23**.

Empirical Formula	$C_{14}H_{12}Br_2N_2$
Formula weight	368.08 Da
Density (calculated)	$1.863 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$
$F(000)$	360
Temperature	100(2)K
Crystal size	0.312 x 0.102 x 0.016 mm
Crystal appearance	orange plate
Wavelength (MoK $\alpha$ )	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	$P2_1/c$
Unit cell dimensions	$a = 12.9770(12) \text{ Å}$ $b = 4.4709(6) \text{ Å}$ $c = 11.5822(11) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 102.507(6)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Unit cell volume	$656.04(12) \text{ Å}^3$
Z	2
Cell measurement reflections used	3417
$\theta$ range for cell measurement	$3.22^\circ$ to $30.76^\circ$
Diffractometer used for measurement	Bruker D8 KAPPA II (APEX II detector)
Diffractometer control software	BRUKER APEX2(v2009.5-1)
Measurement method	Data collection strategy APEX 2/COSMO
$\theta$ range for data collection	$1.607^\circ$ to $33.138^\circ$
Completeness to $\theta = 25.242^\circ$ (to $\theta_{max}$ )	100.0% (91.0%)
Index ranges	$-18 \leq h \leq 18$ $-3 \leq k \leq 6$ $-16 \leq l \leq 17$
Computing data reduction	BRUKER APEX2(v2009.5-1)
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Absorption coefficient	$6.161 \text{ mm}^{-1}$
Absorption correction computing	SADABS
Max./min. transmission	0.75/0.47
$R_{merg}$ before/after correction	0.0936/0.0544



---

Computing structure solution	BRUKER APEX2(v2009.5-1)
Computing structure re_nement	SHELXL-2017/1 (Sheldrick, 2017)
Refinement method	Full-matrix least-squares on $F^2$
Reflections collected	8521
Independent reflections	2272 ( $R_{int} = 0.0447$ )
Reflections with $I > 2\sigma(I)$	1696
Data / restraints / parameter	2272 / 111 / 136
Goodness-of-fit on $F^2$	1.050
Weighting details	$\omega = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0482P)^2]$ where $P = (F_o^2 + 2 F_c^2)/3$
R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0359 $\omega R2 = 0.0810$
R indices [all data]	R1 = 0.0617 $\omega R2 = 0.0913$
Largest diff. peak and hole	1.278 and $-0.789 \text{ \AA}^{-3}$

### Comments

Treatment of hydrogen atoms

Riding model on idealized geometries with the 1.2 fold isotropic displacement parameters of the equivalent  $U_{ij}$  of the corresponding carbon atom.

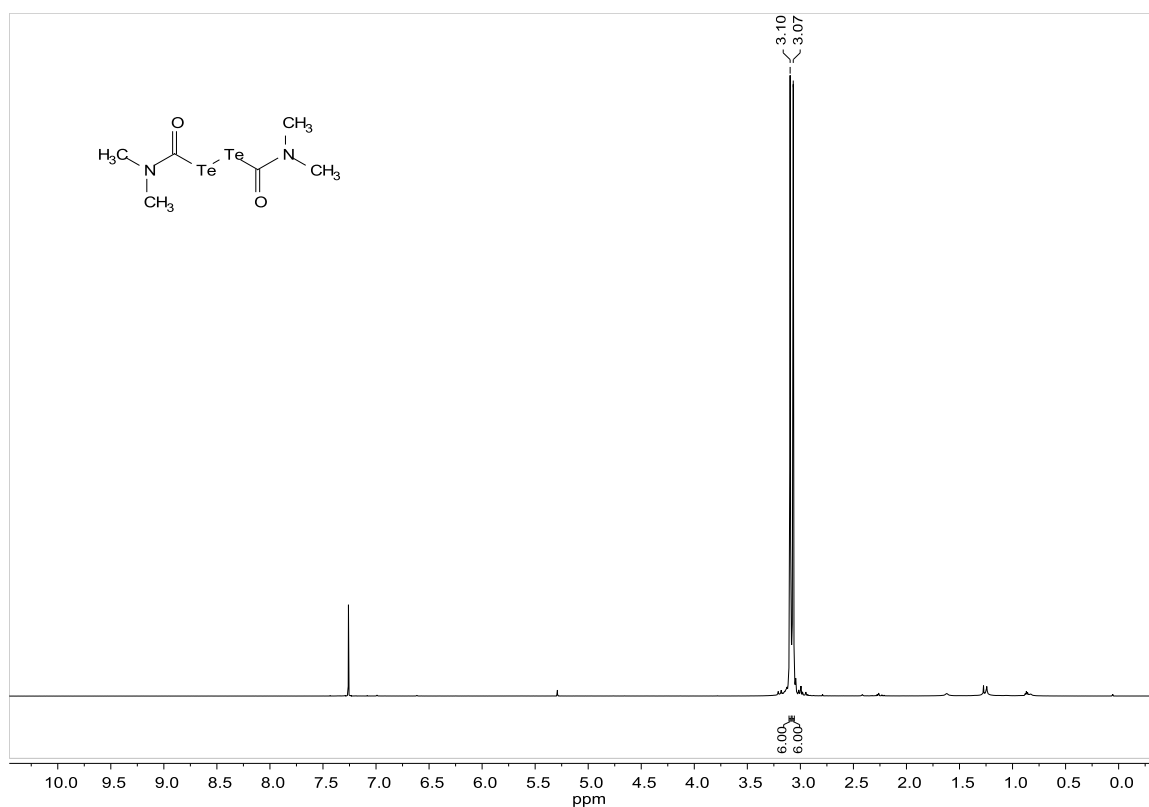
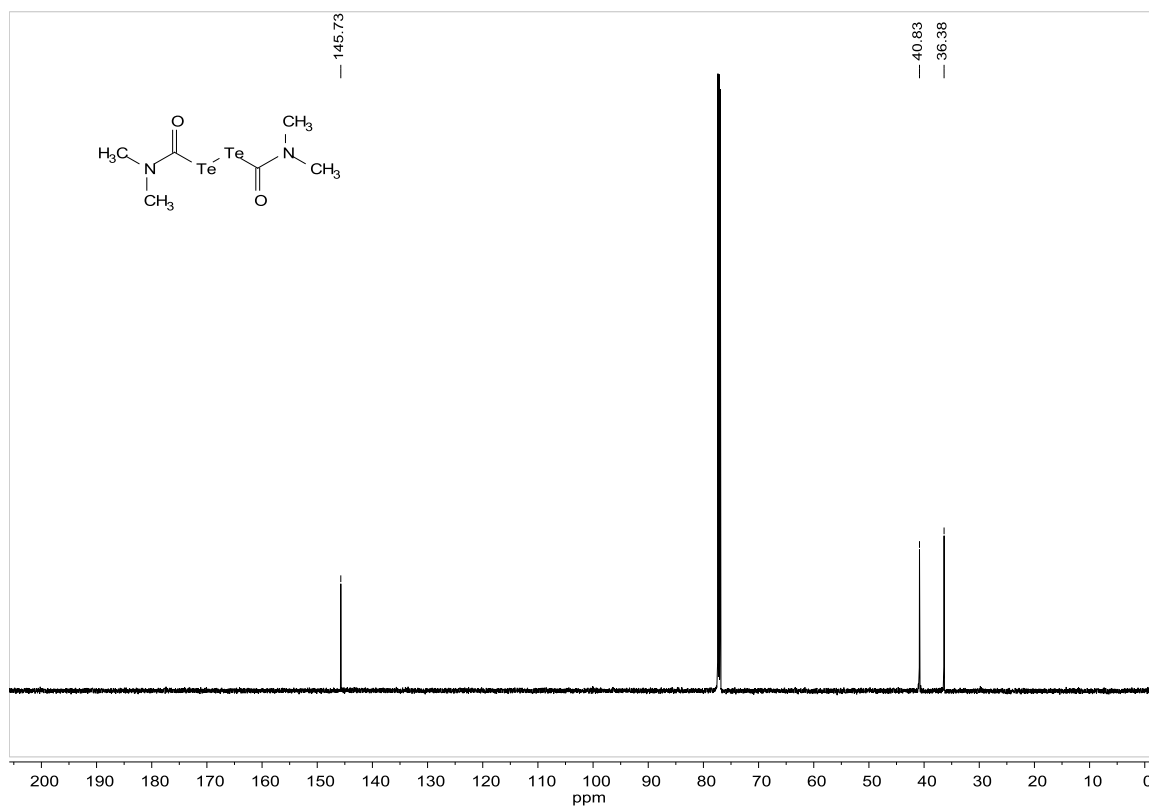
### Disorder

The molecule is disordered over two positions. The bond lengths within the phenyl ring were restrained to be equal (SADI). RIGU restraints were applied to the anisotropic displacement parameters of the minor component. C4 and C4' were too close to be refined independently without strong correlations. Thus all their parameters were constrained to be equal (EXYZ, EADP). Due to the vast disorder and use of restraints the quantitative results should be carefully interpreted or better ignored.

### Incomplete data

Due to a generator failure the measurement was aborted early. At higher angles the completeness is low and so is the over-all redundancy.

## 7.4. NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen

Abbildung 7.1: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **32**, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 600 MHz.Abbildung 7.2: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Verbindung **32**, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 151 MHz.

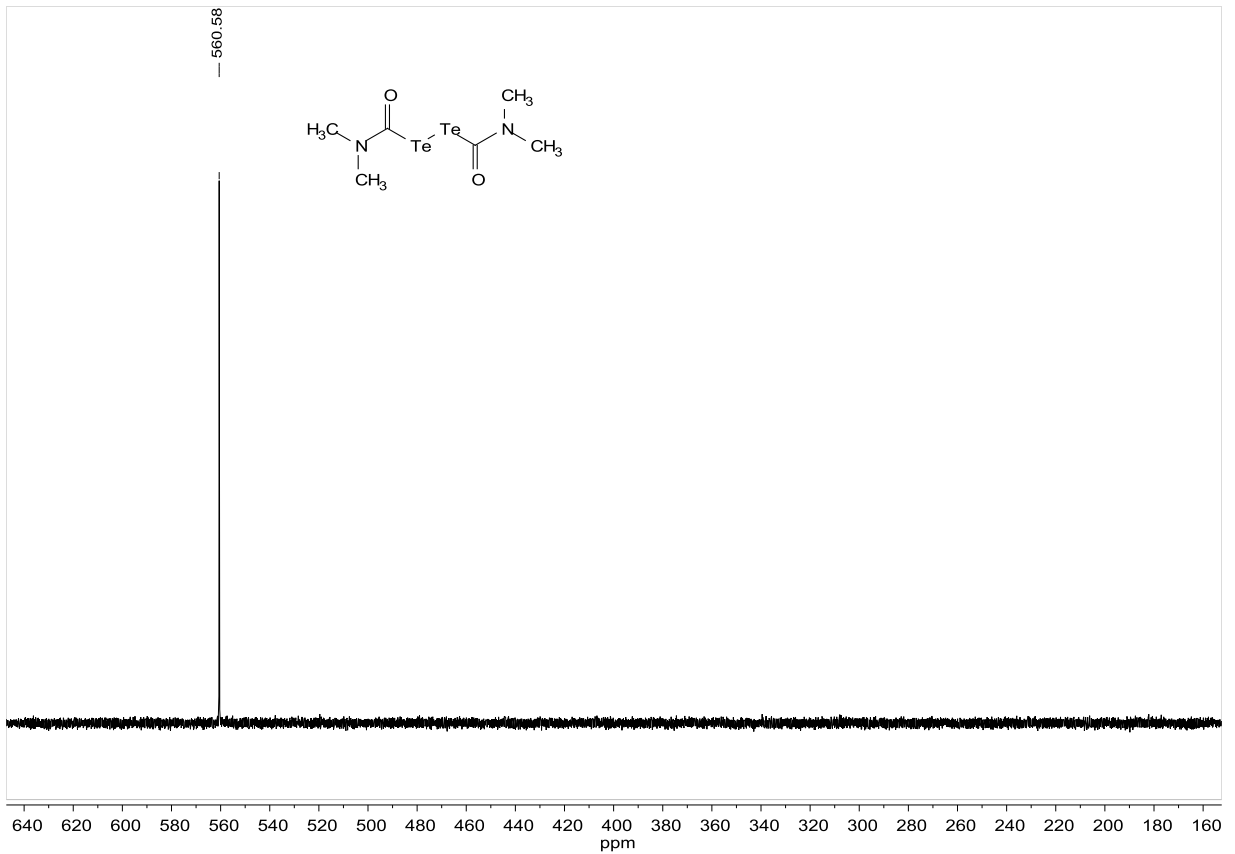


Abbildung 7.3:  $^{125}\text{Te}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **32**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 189 MHz.

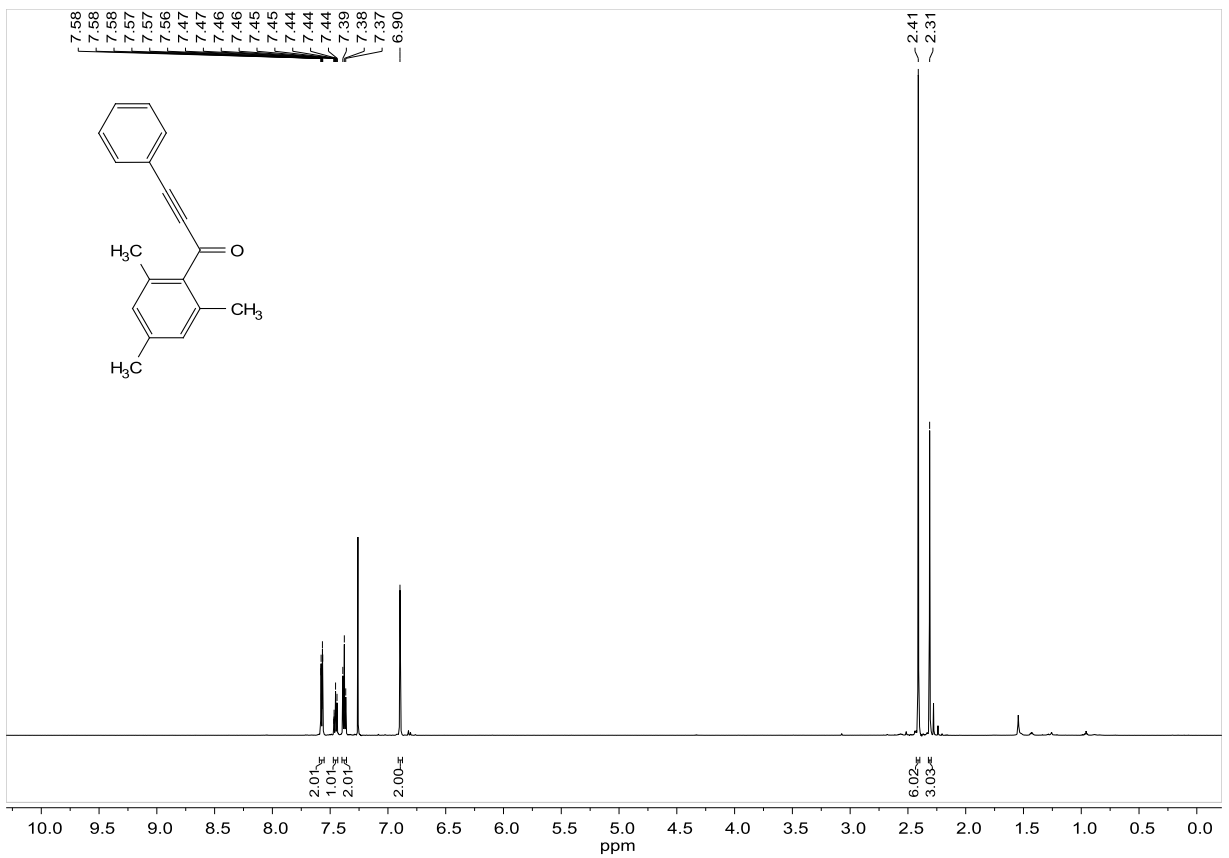


Abbildung 7.4:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **48**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.

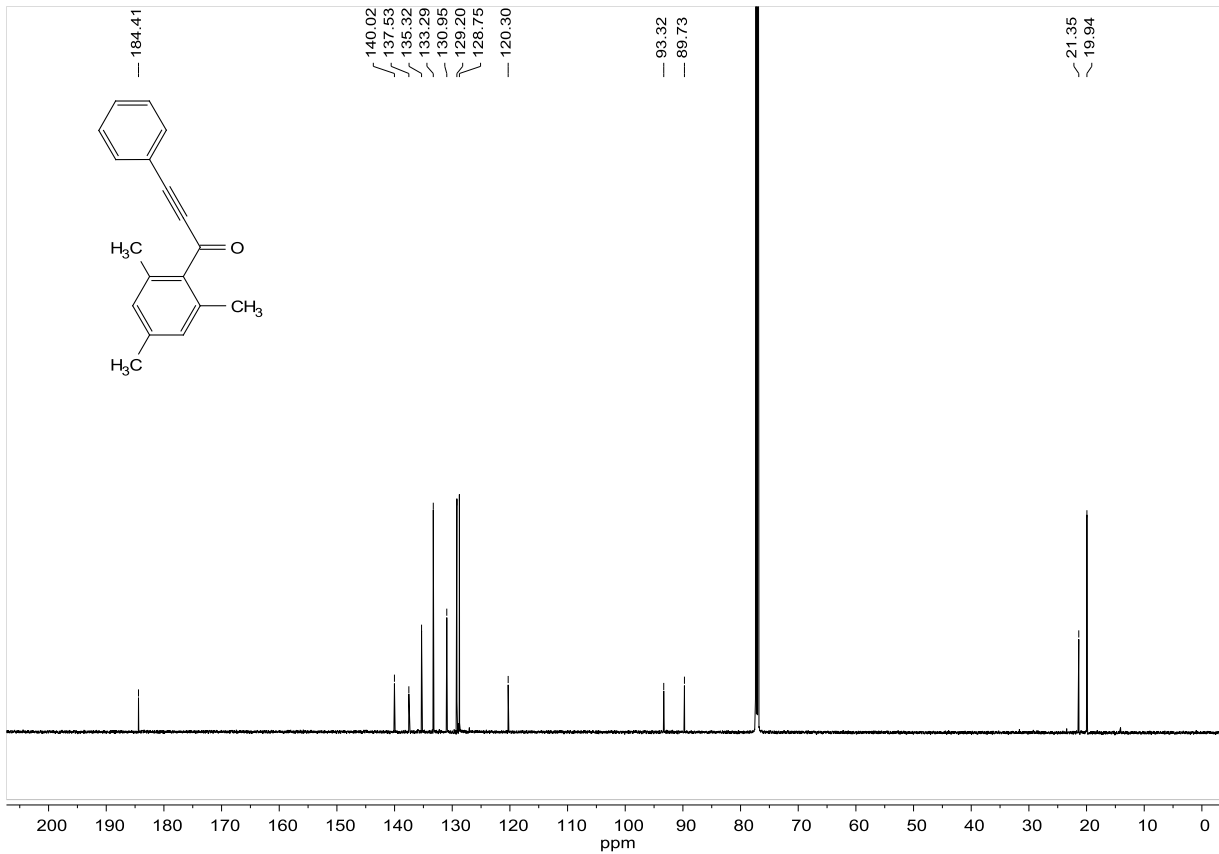


Abbildung 7.5:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **48**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 151 MHz.

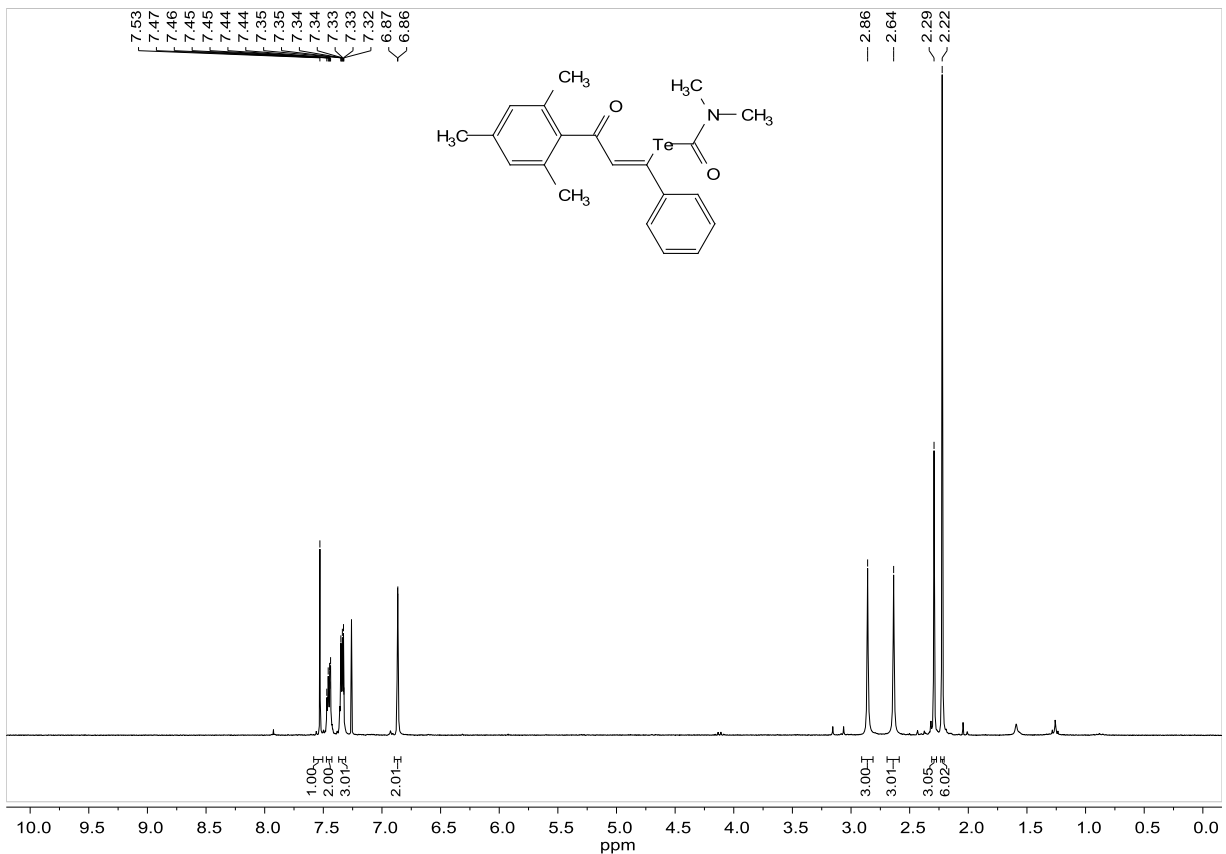


Abbildung 7.6:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **76**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 300 MHz.

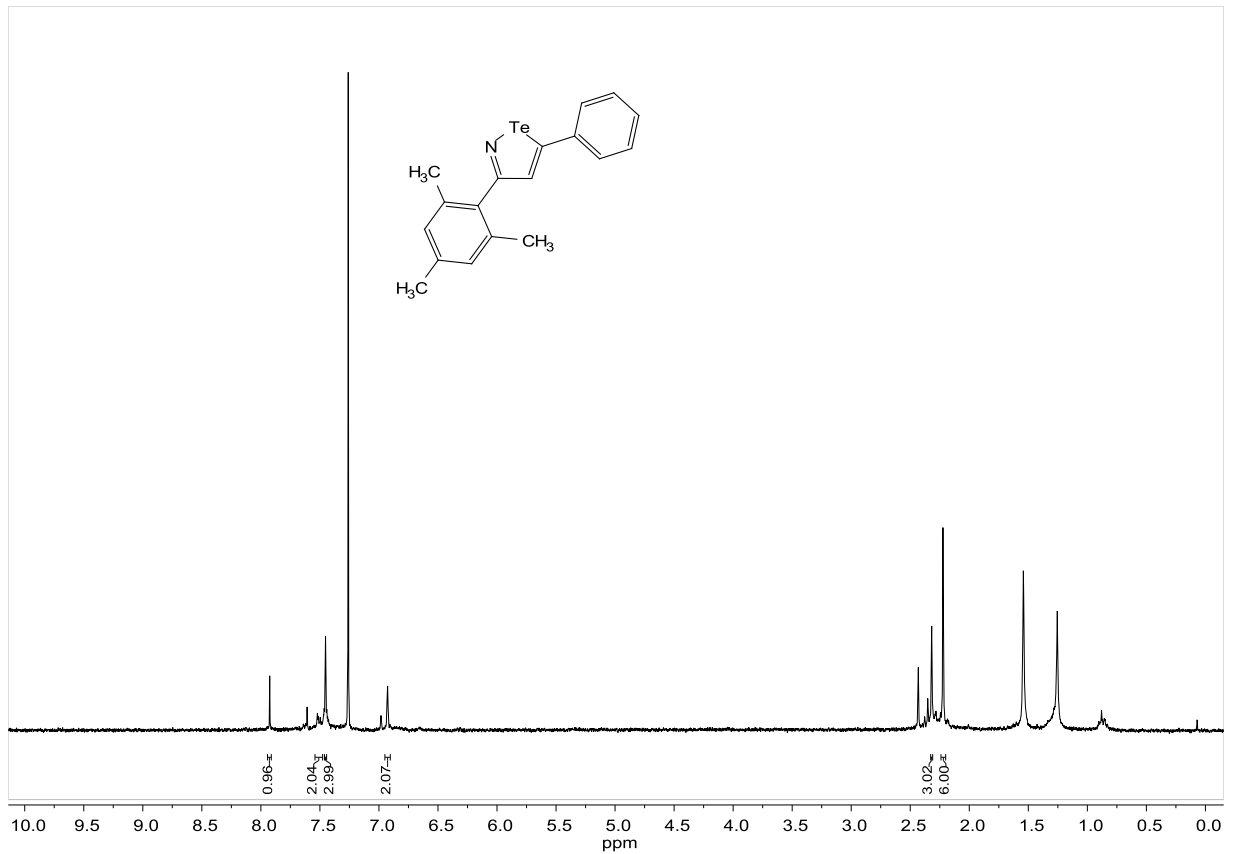


Abbildung 7.7: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **79**, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 300 MHz.

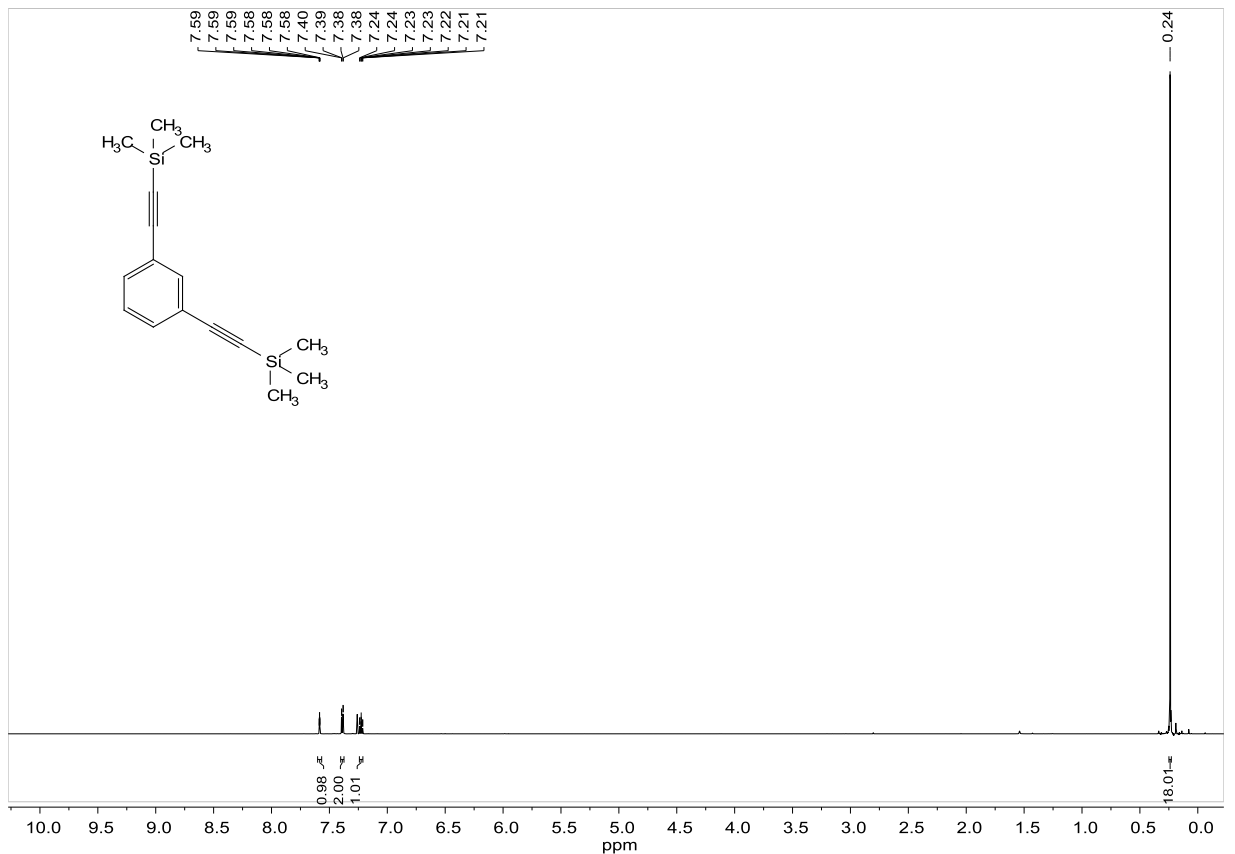


Abbildung 7.8: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **55a**, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 600 MHz.

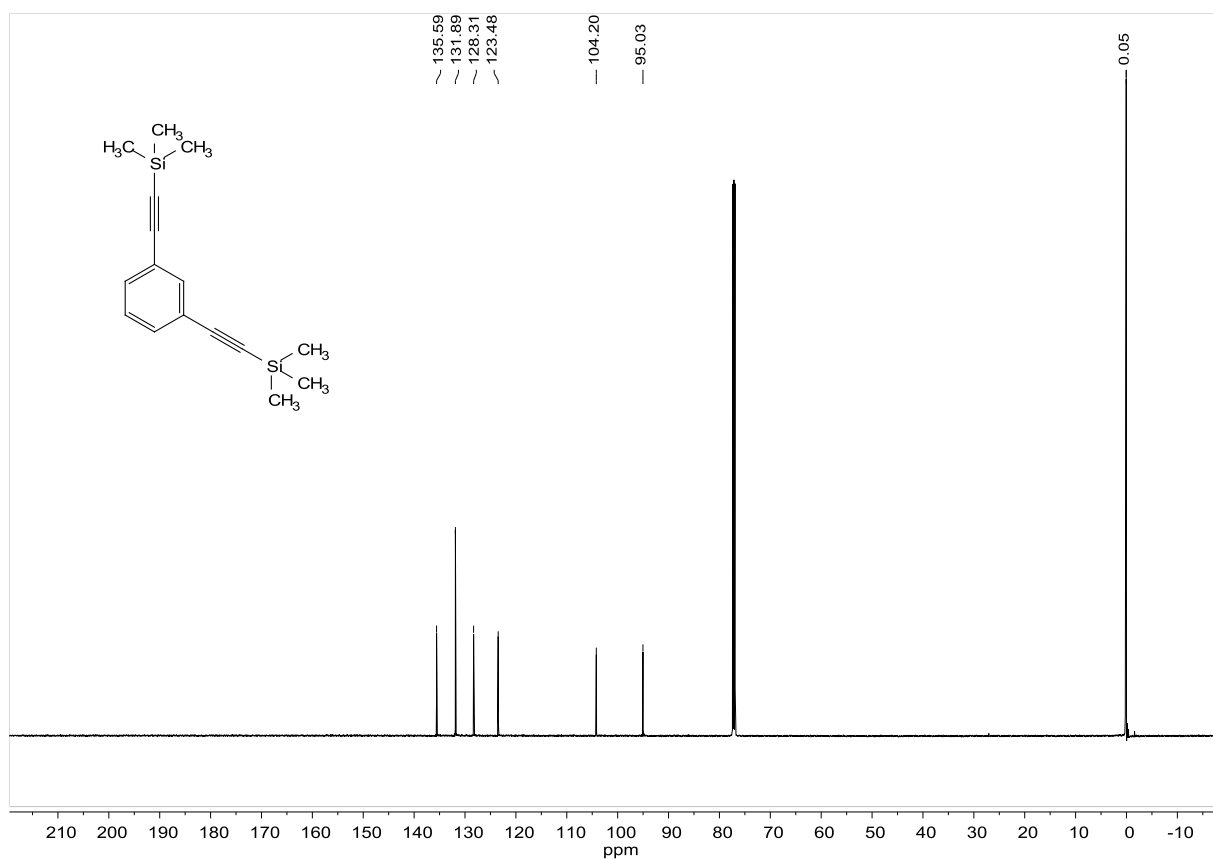


Abbildung 7.9:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **55a**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 151 MHz.

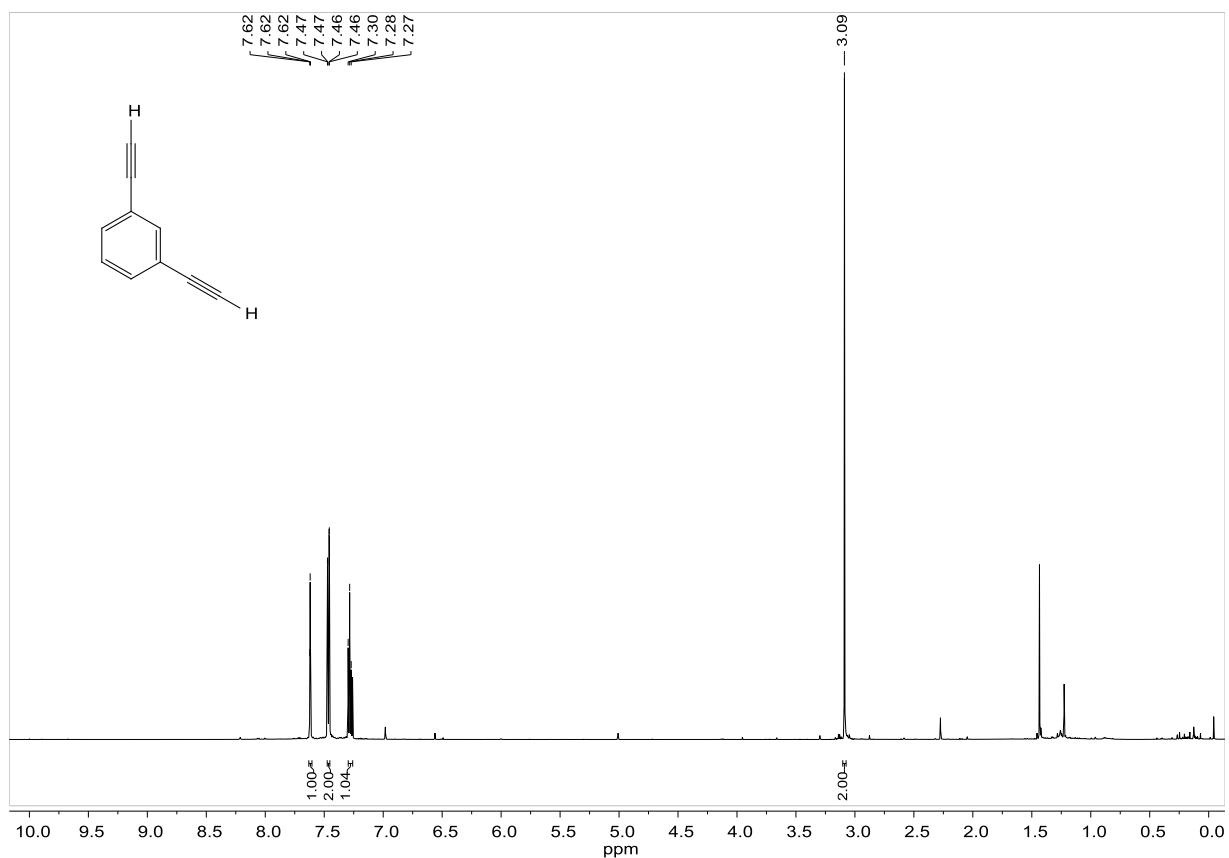


Abbildung 7.10:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **56a**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.

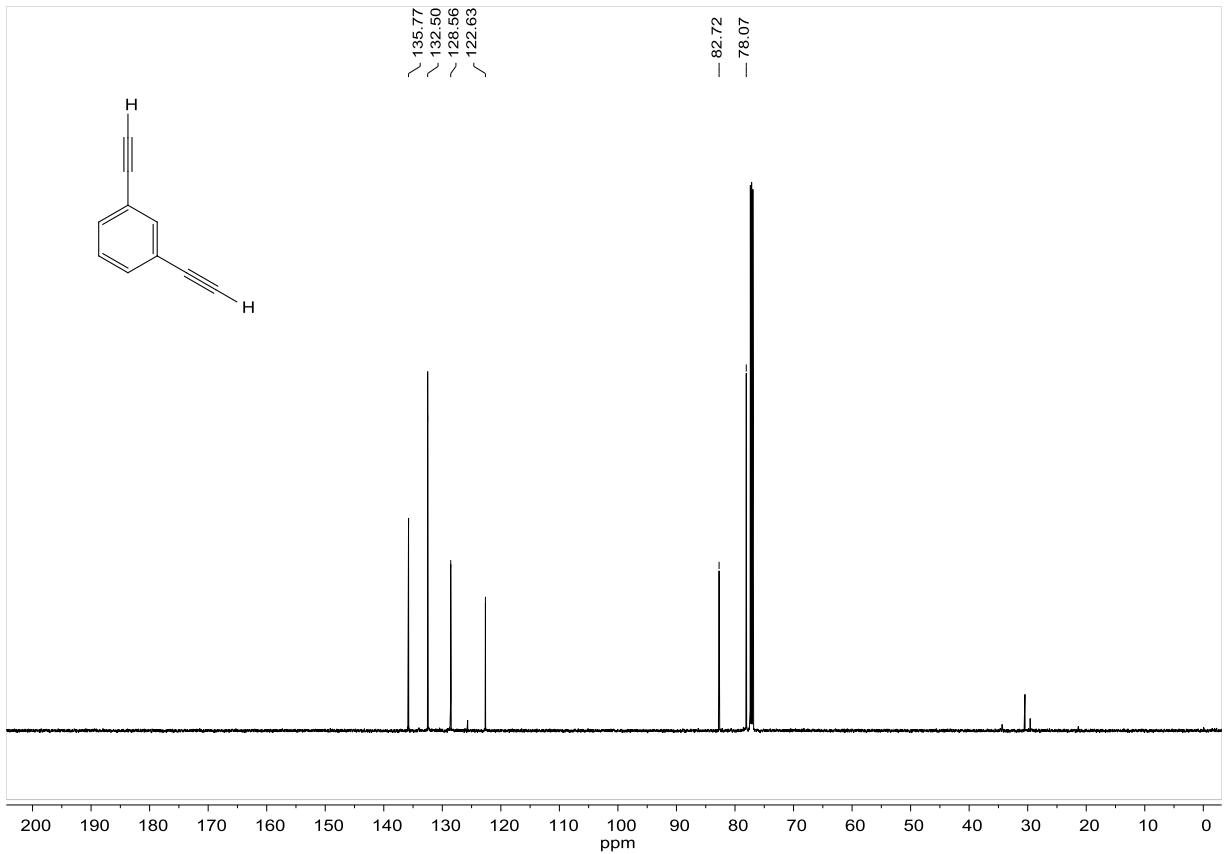


Abbildung 7.11:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **56a**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 151 MHz.

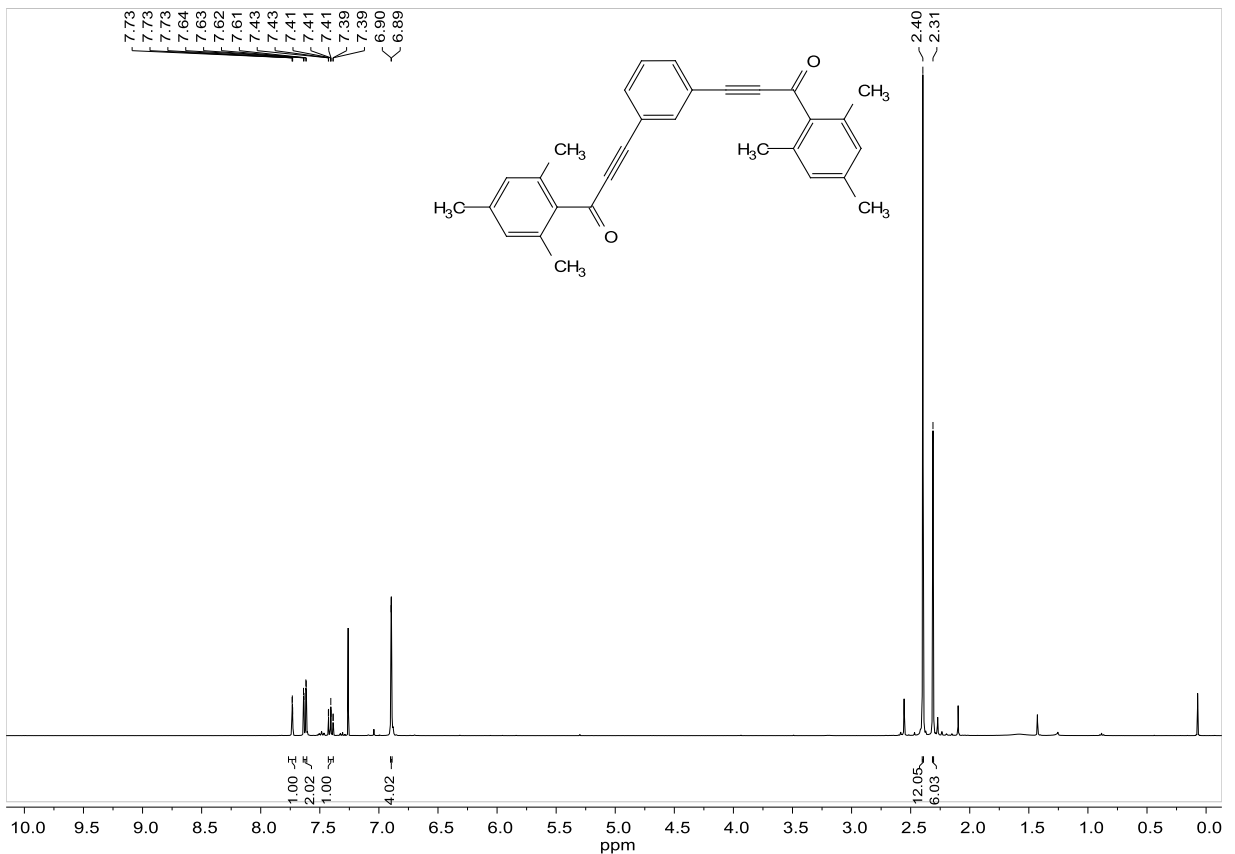
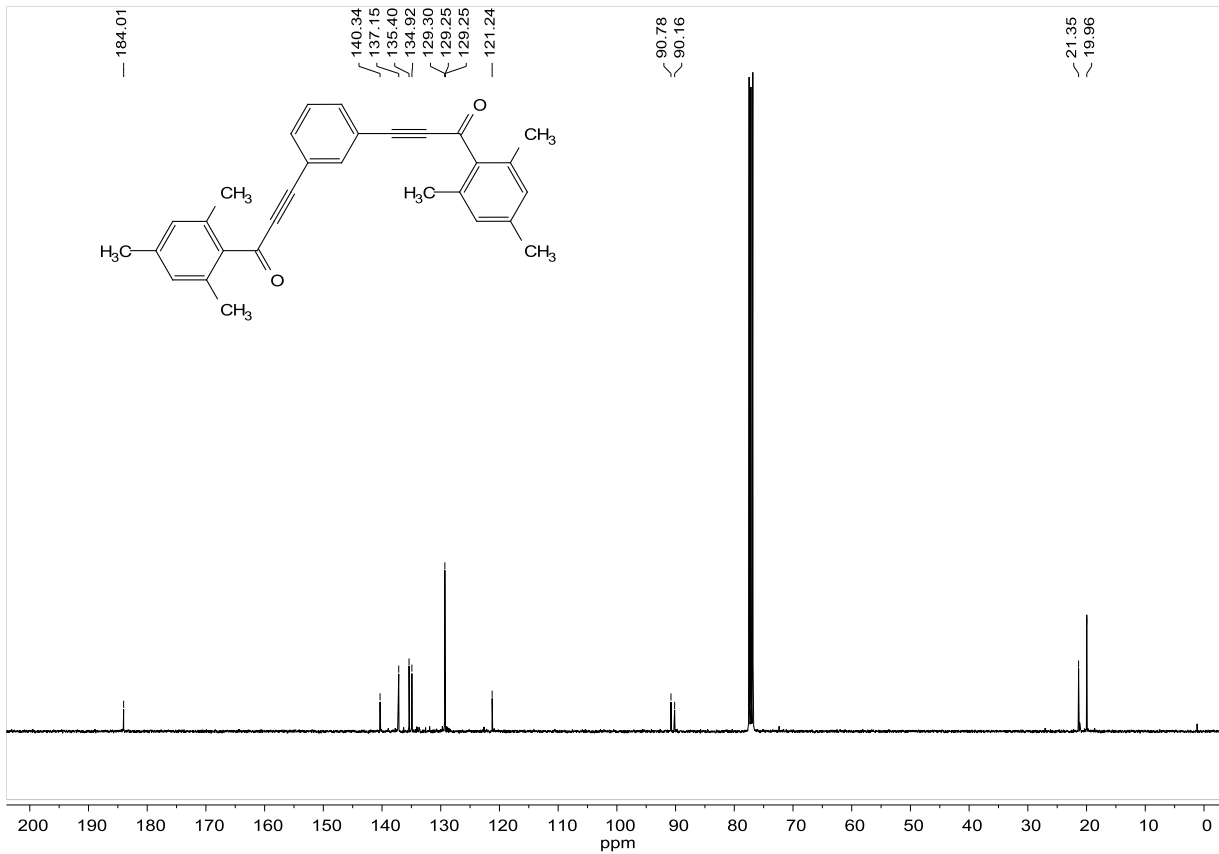
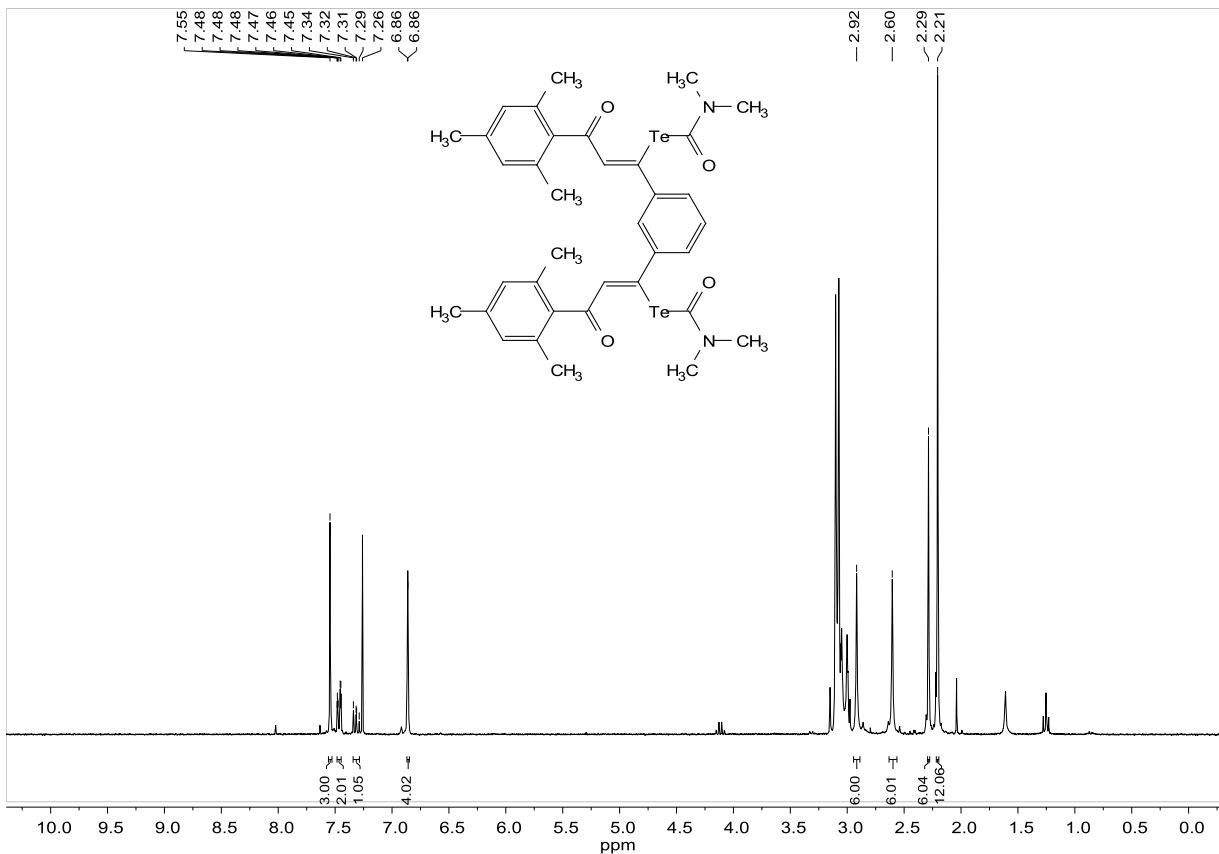


Abbildung 7.12:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **49**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 400 MHz.

## 7. Anhang



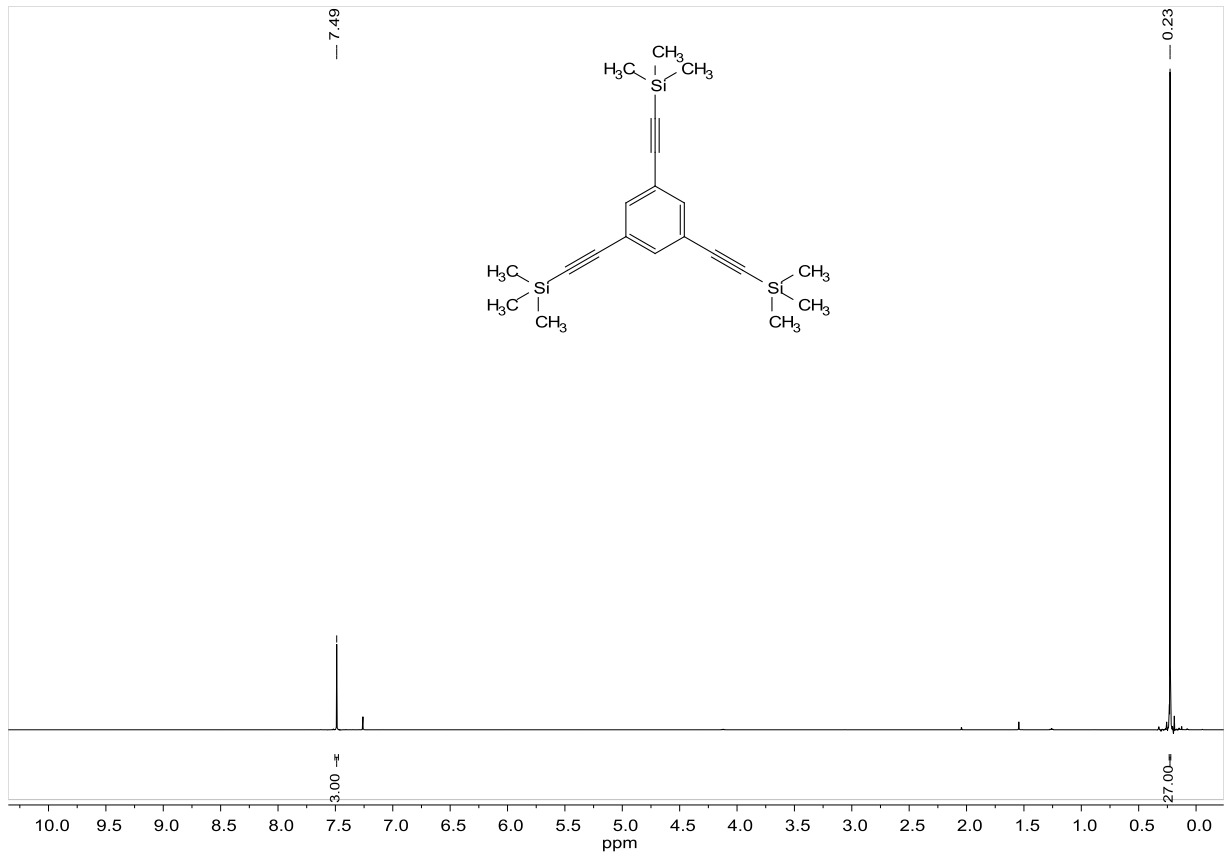
**Abbildung 7.13:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Verbindung **49**, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 101 MHz.



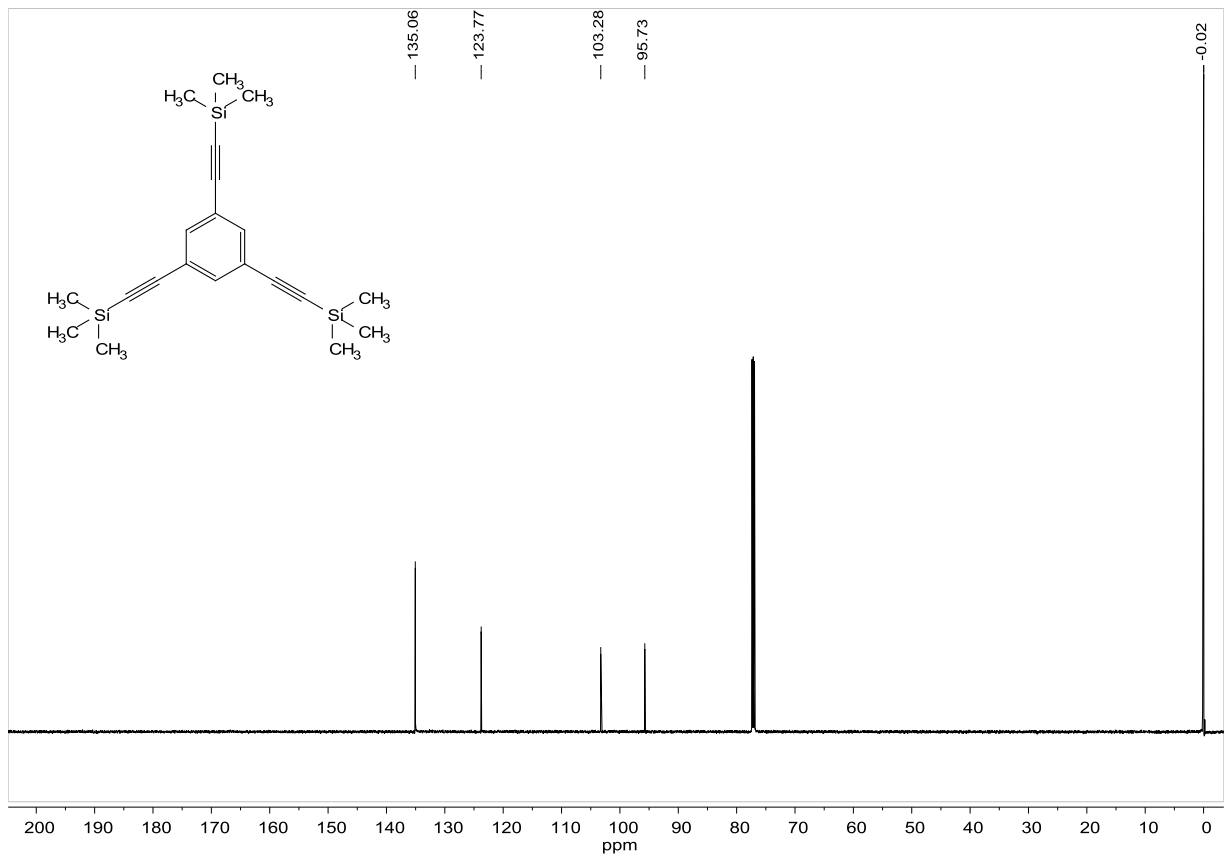
**Abbildung 7.14:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **81**, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 600 MHz.



## 7. Anhang



**Abbildung 7.15:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **55b**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.



**Abbildung 7.16:**  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **55b**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 151 MHz.

## 7. Anhang

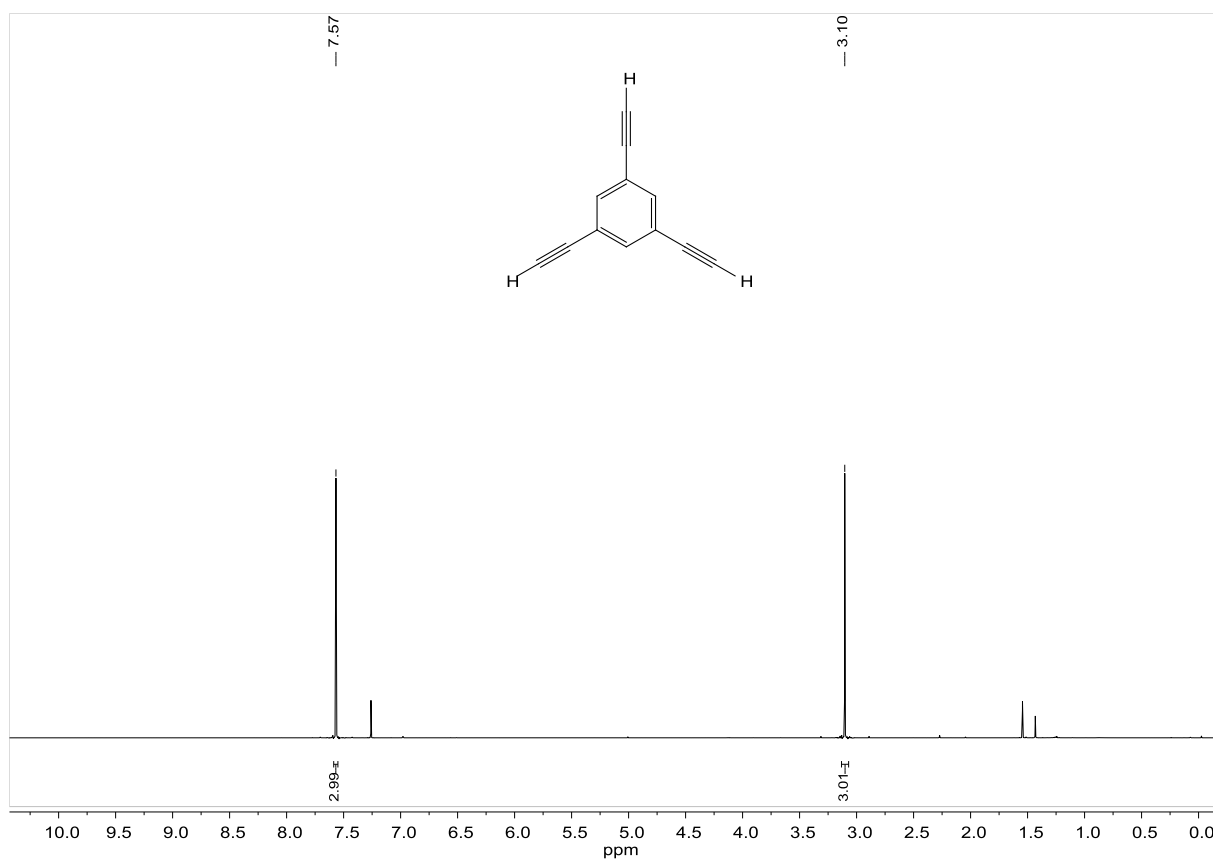


Abbildung 7.17:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **56b**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.

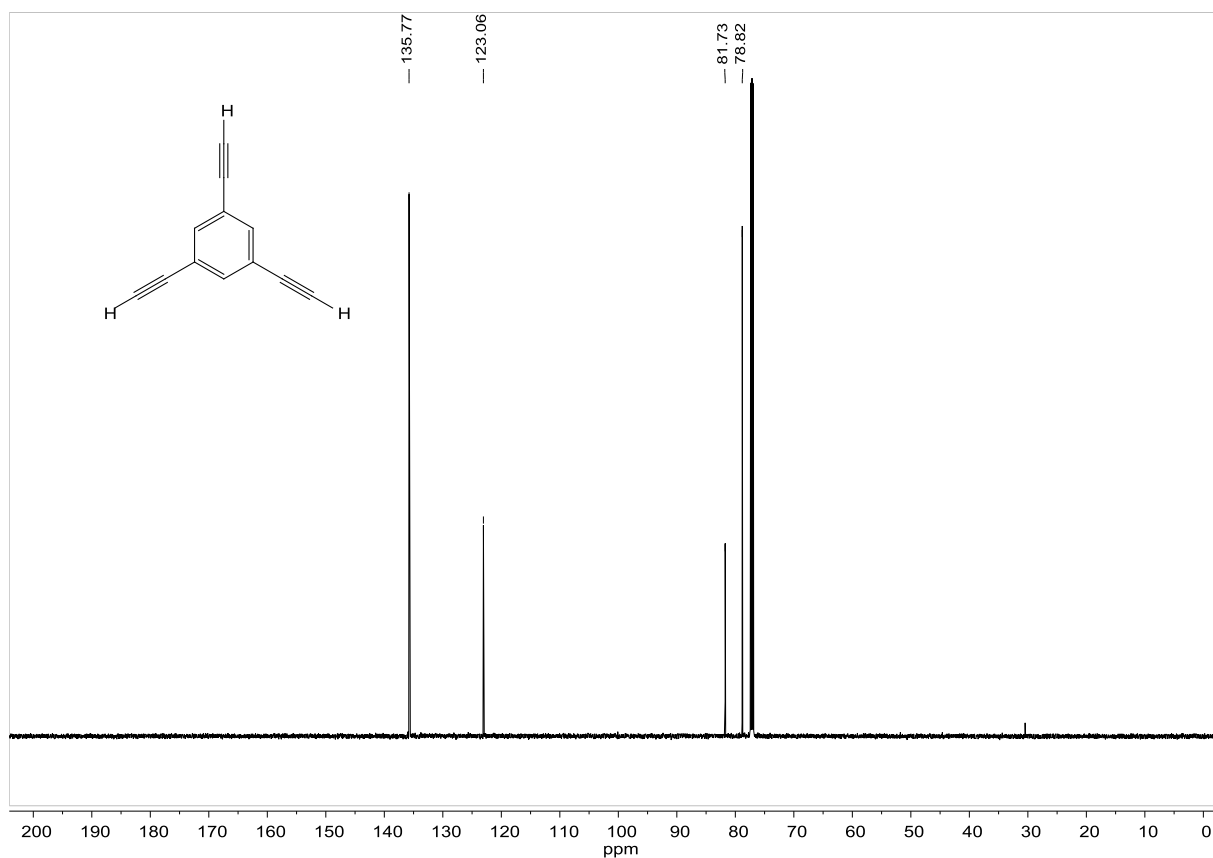
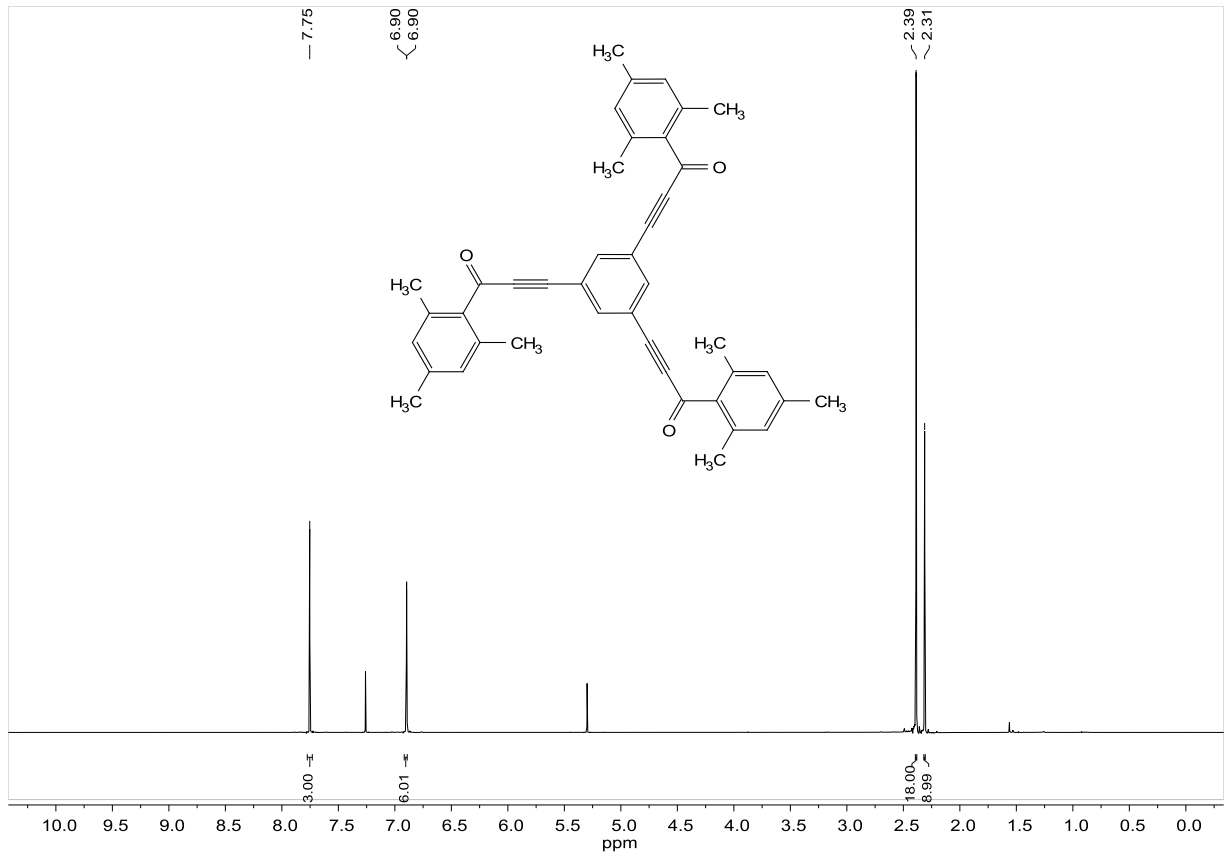
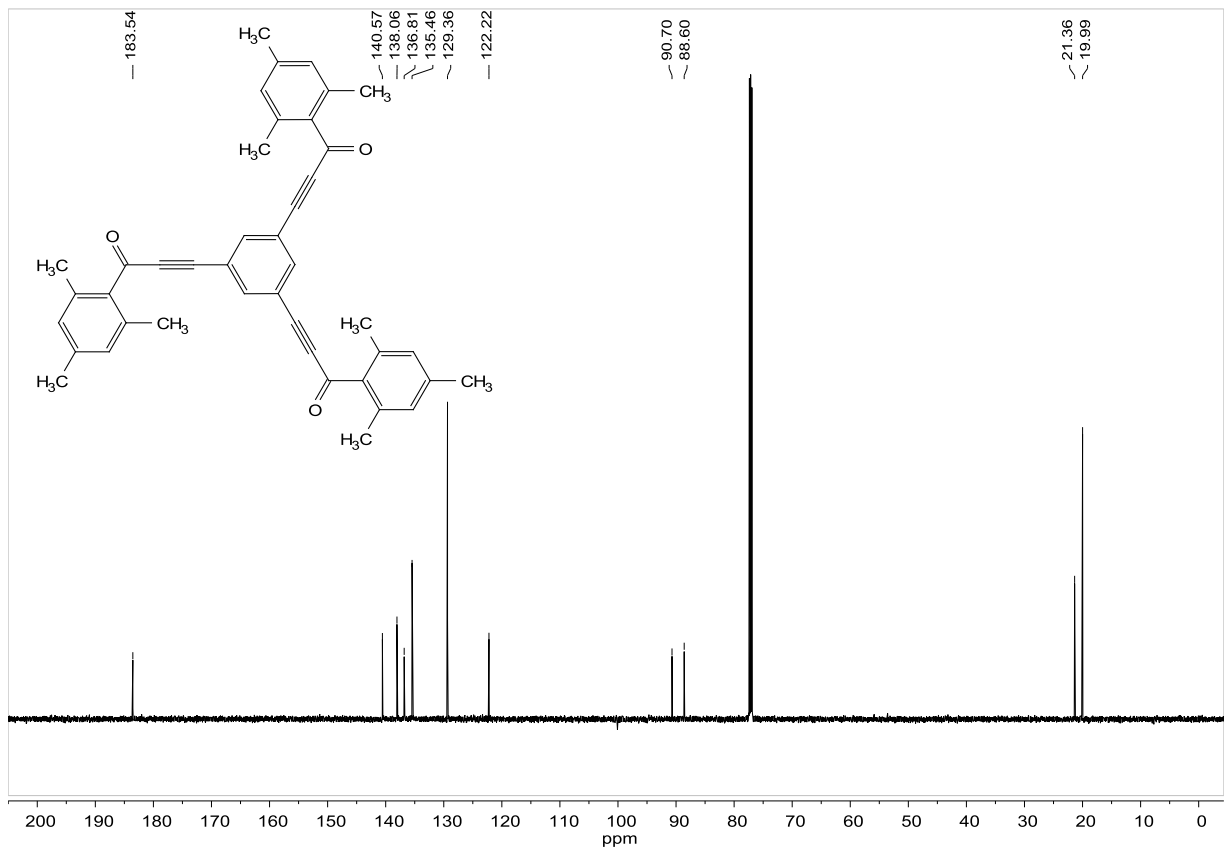


Abbildung 7.18:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **56b**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 151 MHz.

## 7. Anhang



**Abbildung 7.19:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **50**, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 600 MHz.



**Abbildung 7.20:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Verbindung **50**, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 151 MHz.

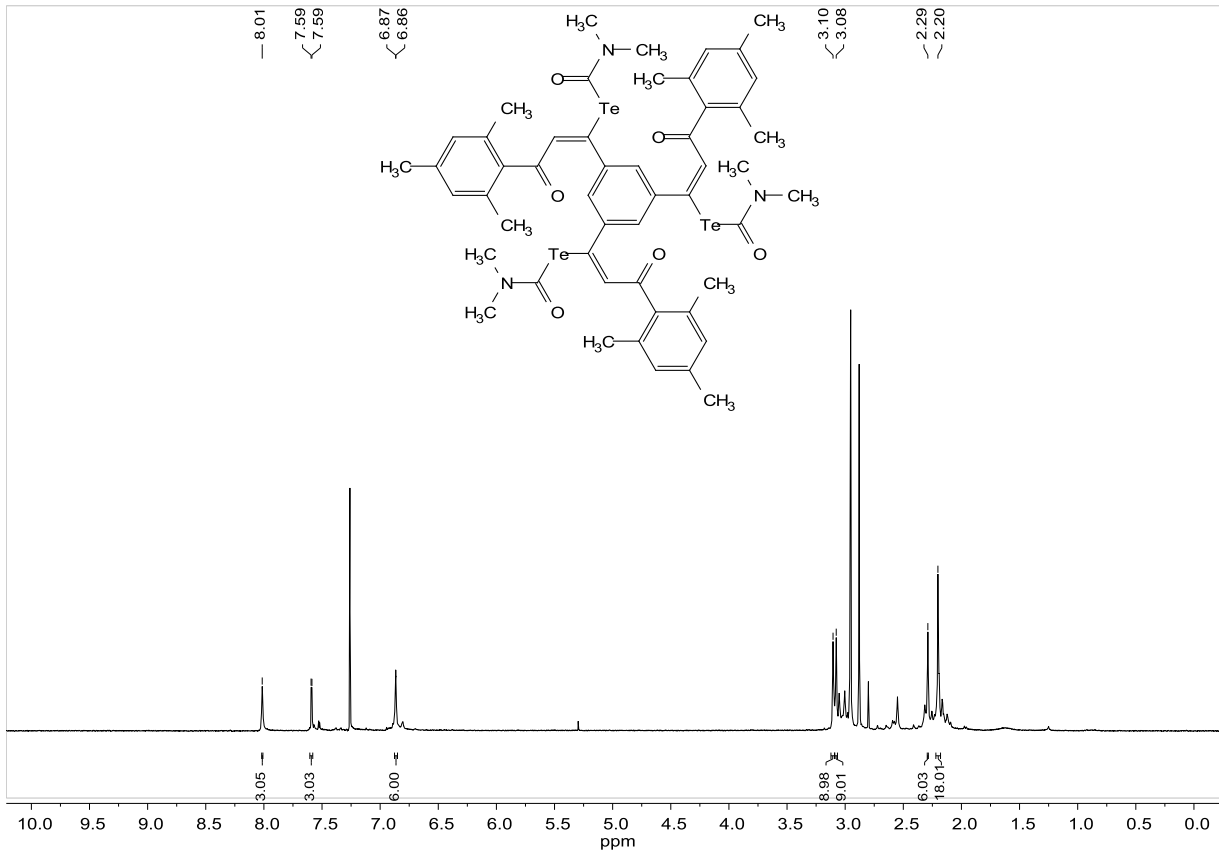


Abbildung 7.21:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung 70, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 300 MHz.

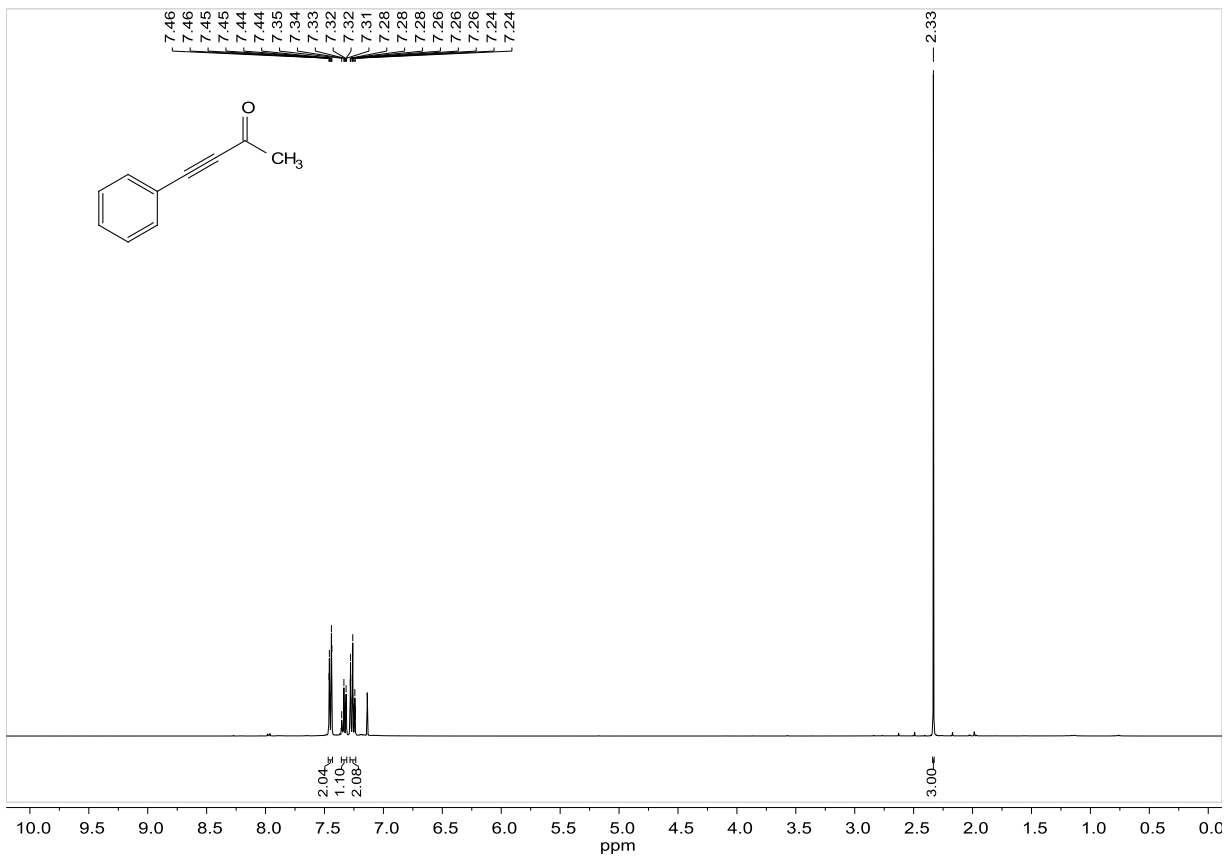


Abbildung 7.22:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung 51, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 400 MHz.

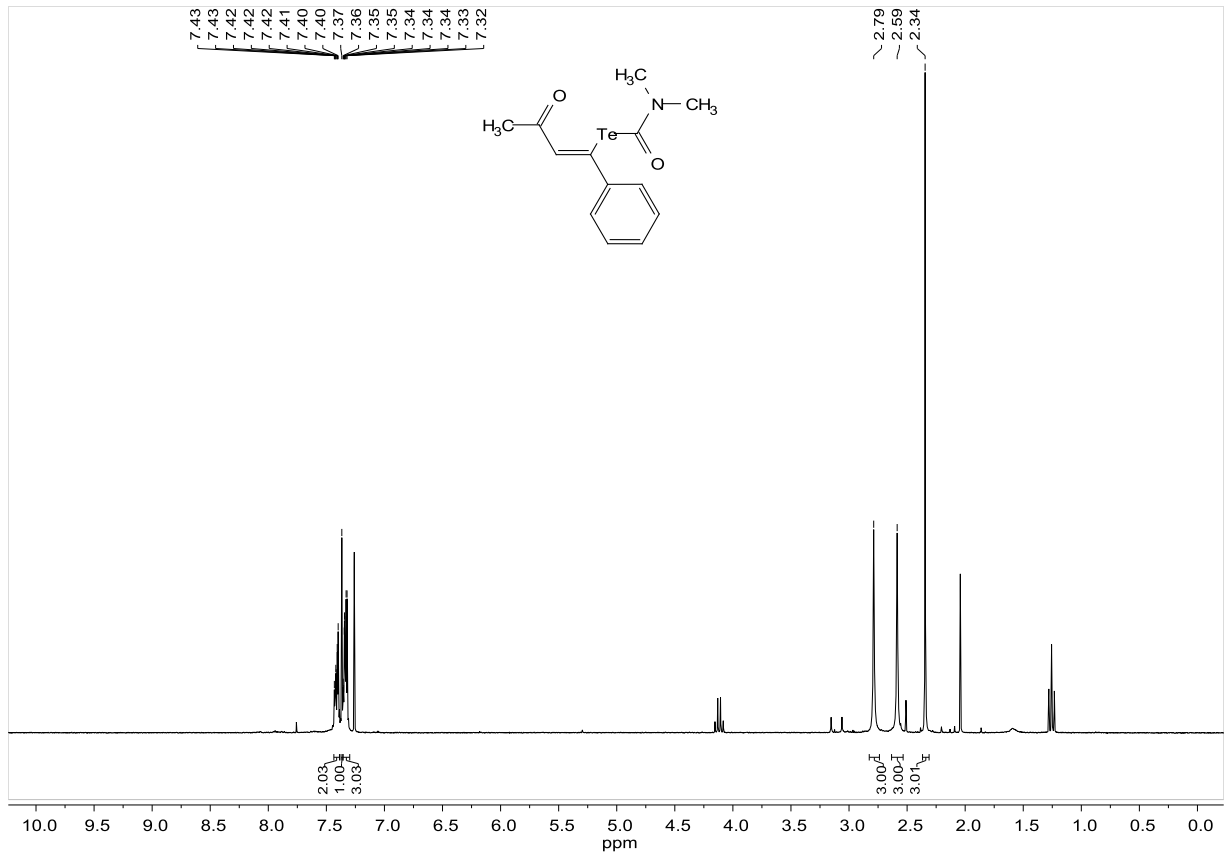


Abbildung 7.23: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **68**, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 300 MHz.

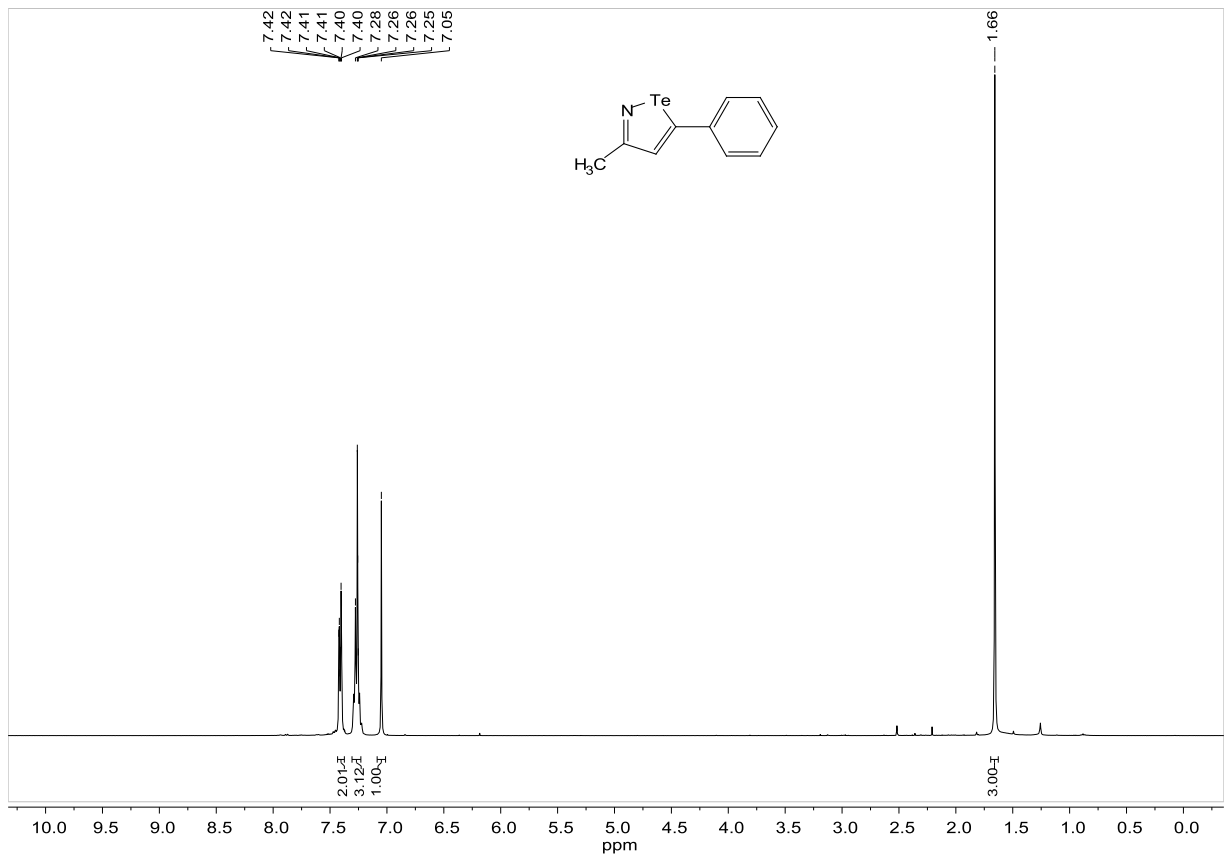


Abbildung 7.24: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **73**, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 400 MHz.

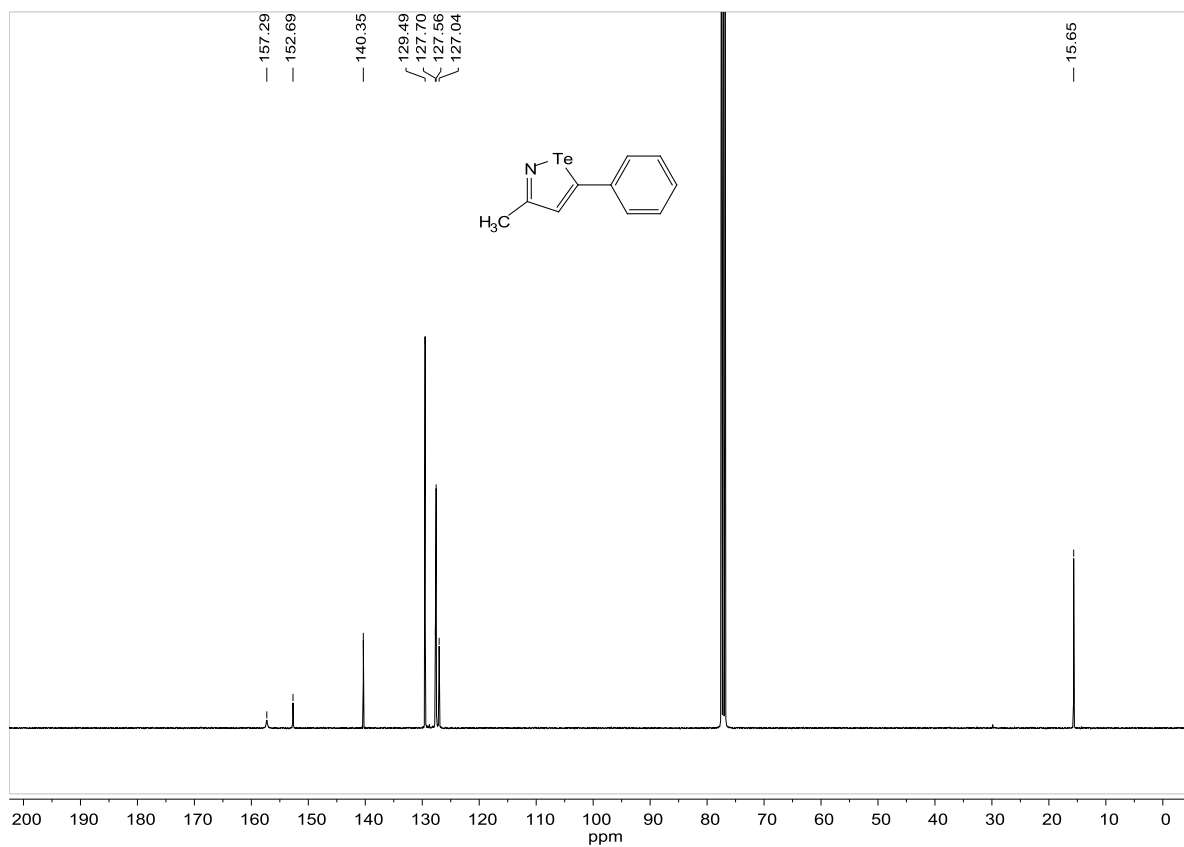


Abbildung 7.25:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **73**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 101 MHz.

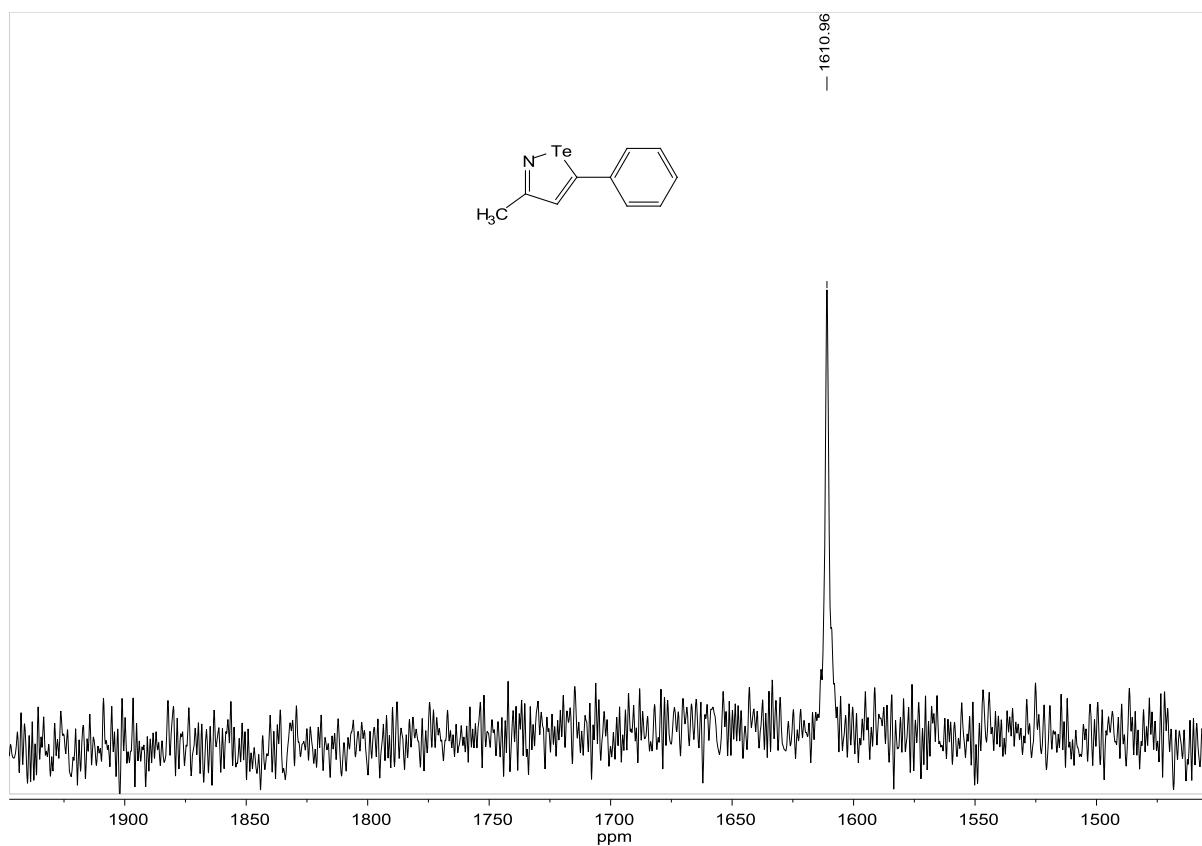


Abbildung 7.26:  $^{125}\text{Te}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **73**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 189 MHz.

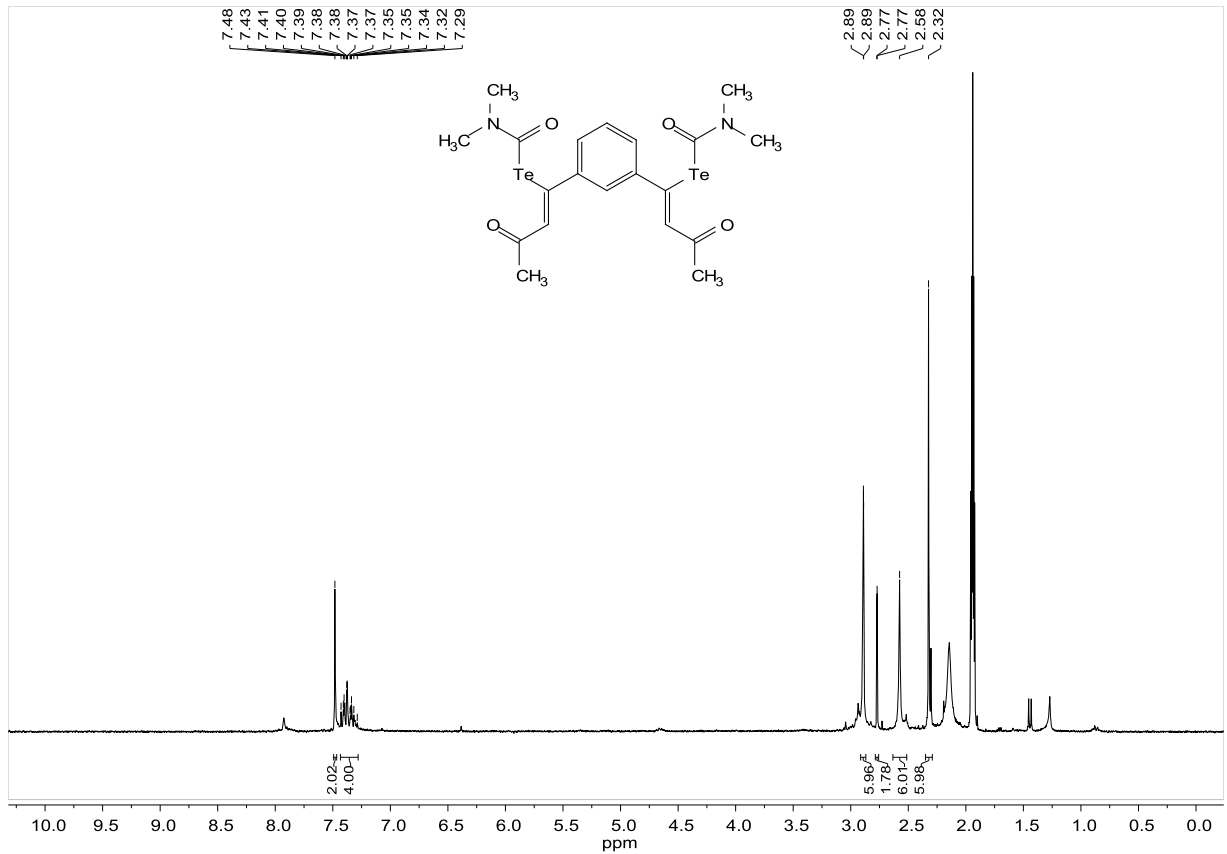


Abbildung 7.27:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **86**, aufgenommen in  $\text{CD}_3\text{CN}$  bei 300 MHz.

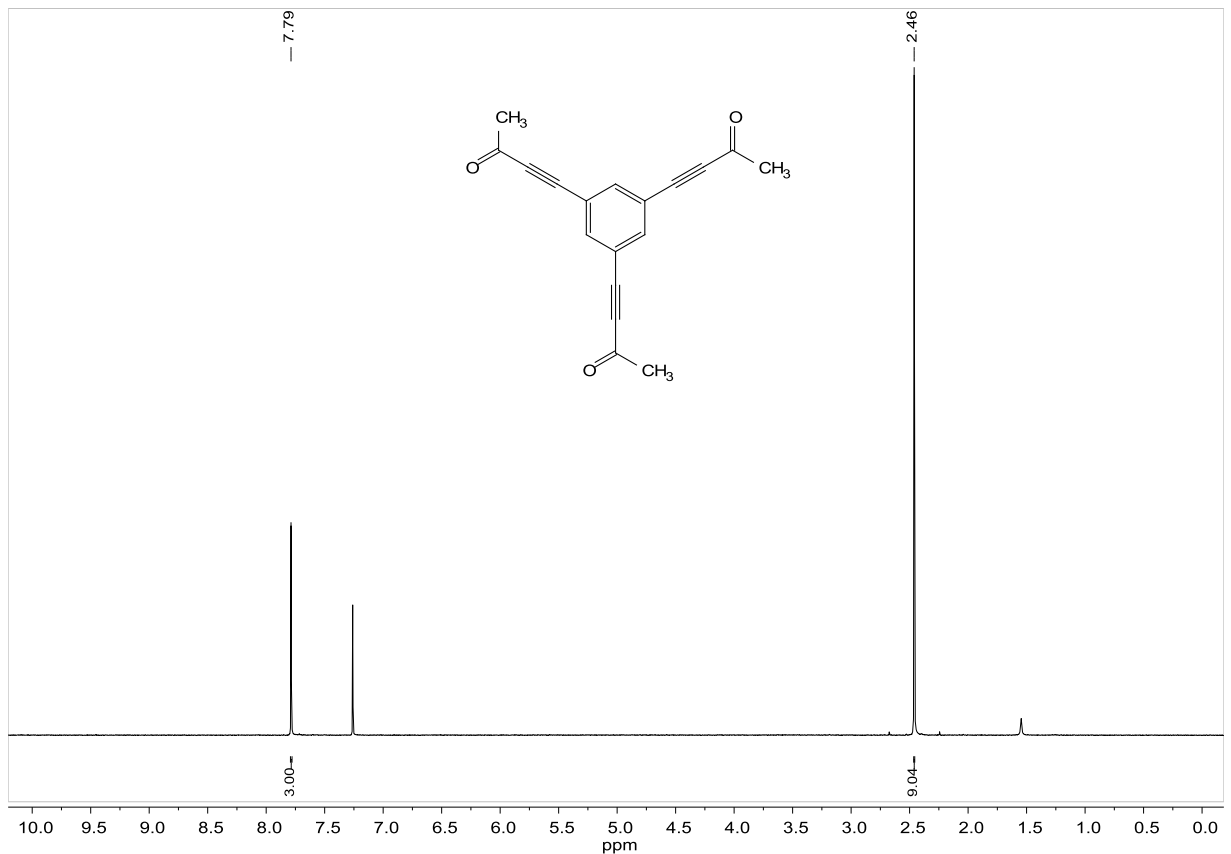


Abbildung 7.28:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **53**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 400 MHz.

## 7. Anhang

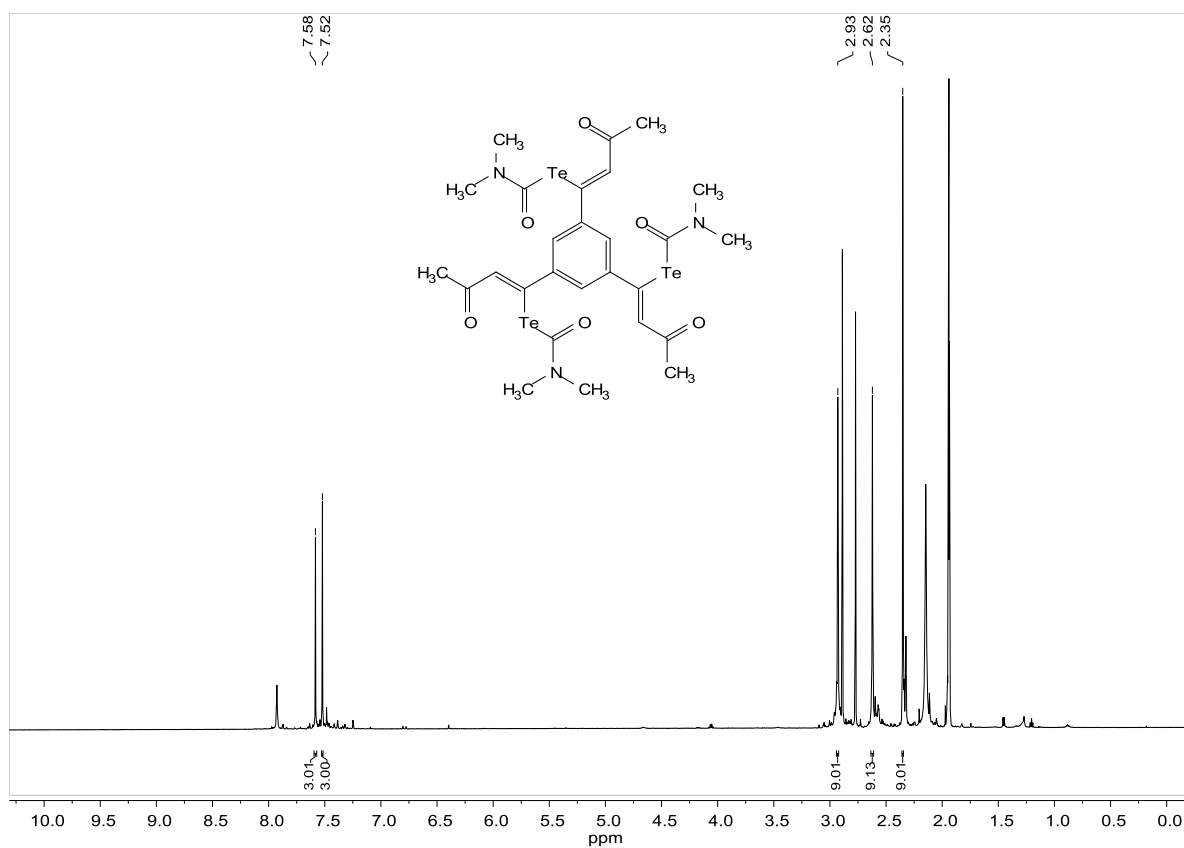


Abbildung 7.29:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **69**, aufgenommen in  $\text{CD}_3\text{CN}$  bei 600 MHz.

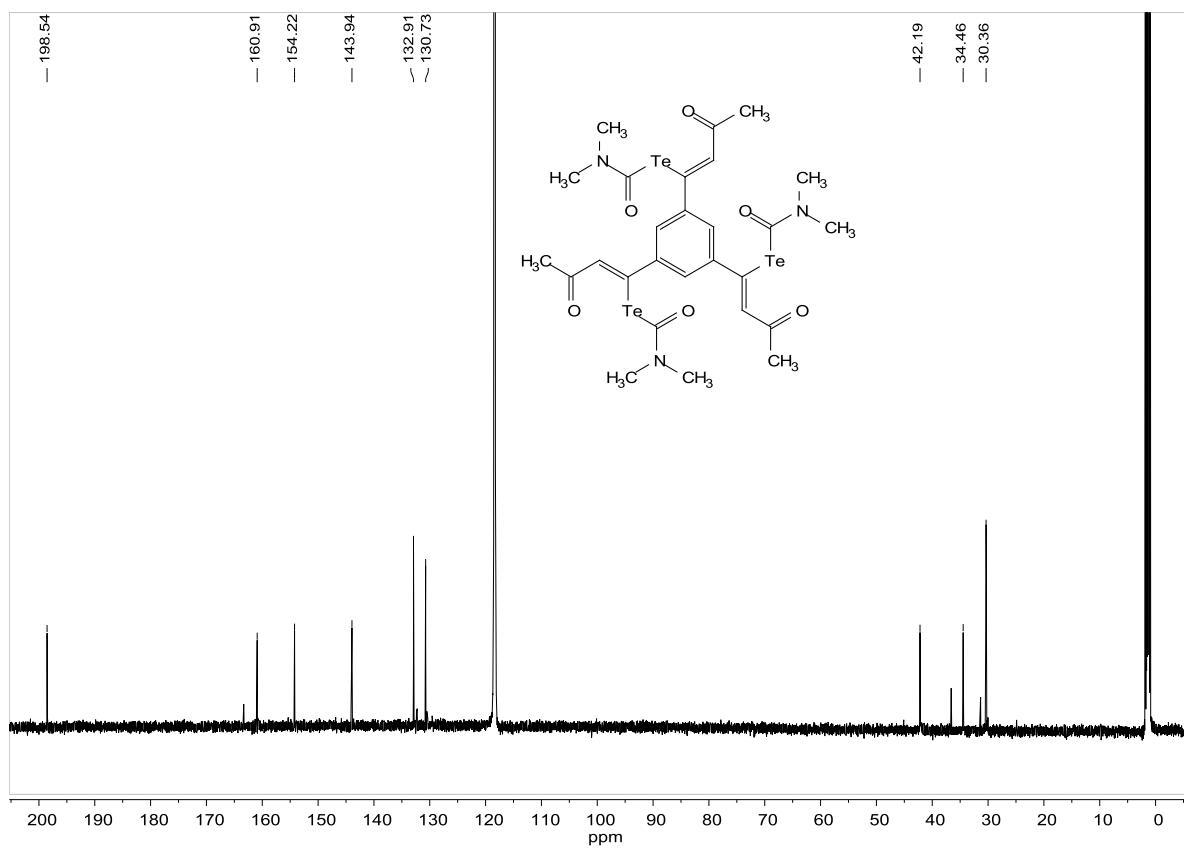


Abbildung 7.30:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **69**, aufgenommen in  $\text{CD}_3\text{CN}$  bei 151 MHz.



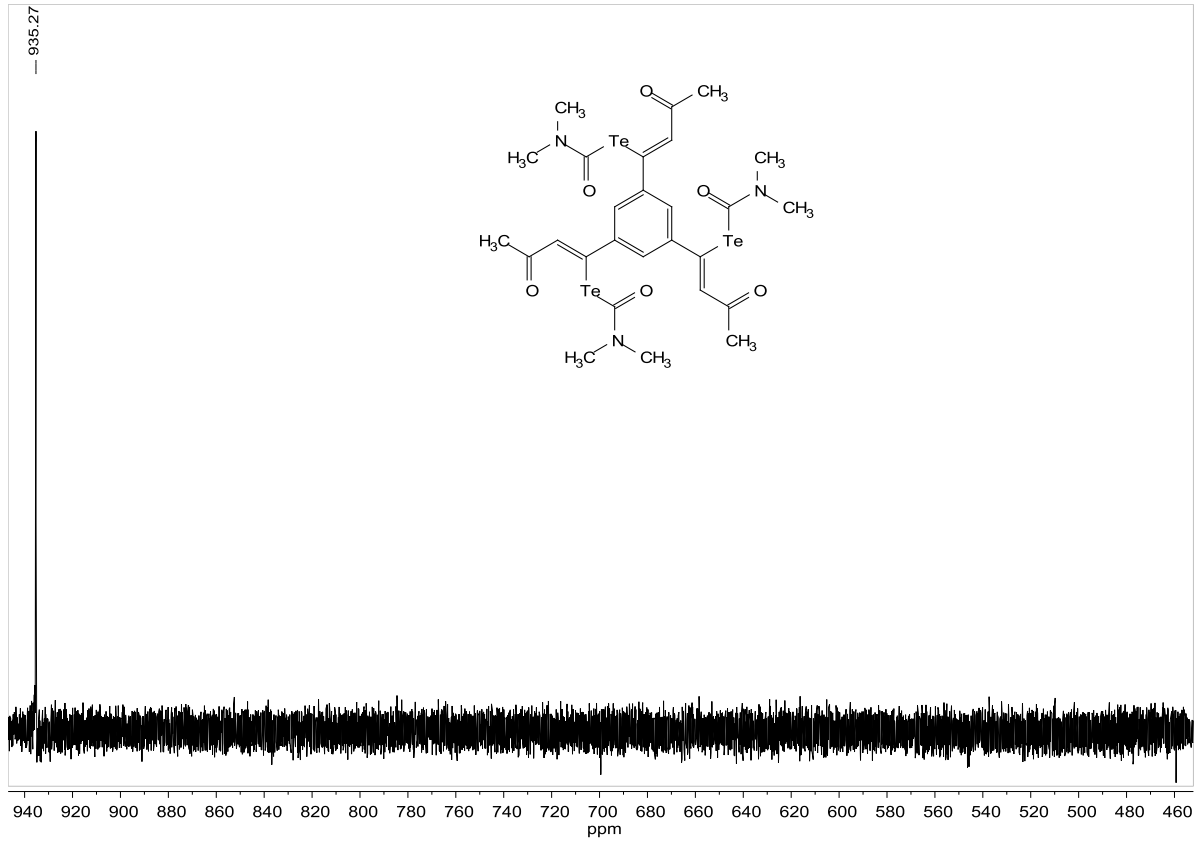


Abbildung 7.31:  $^{125}\text{Te}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **69**, aufgenommen in  $\text{CD}_3\text{CN}$  bei 189 MHz.

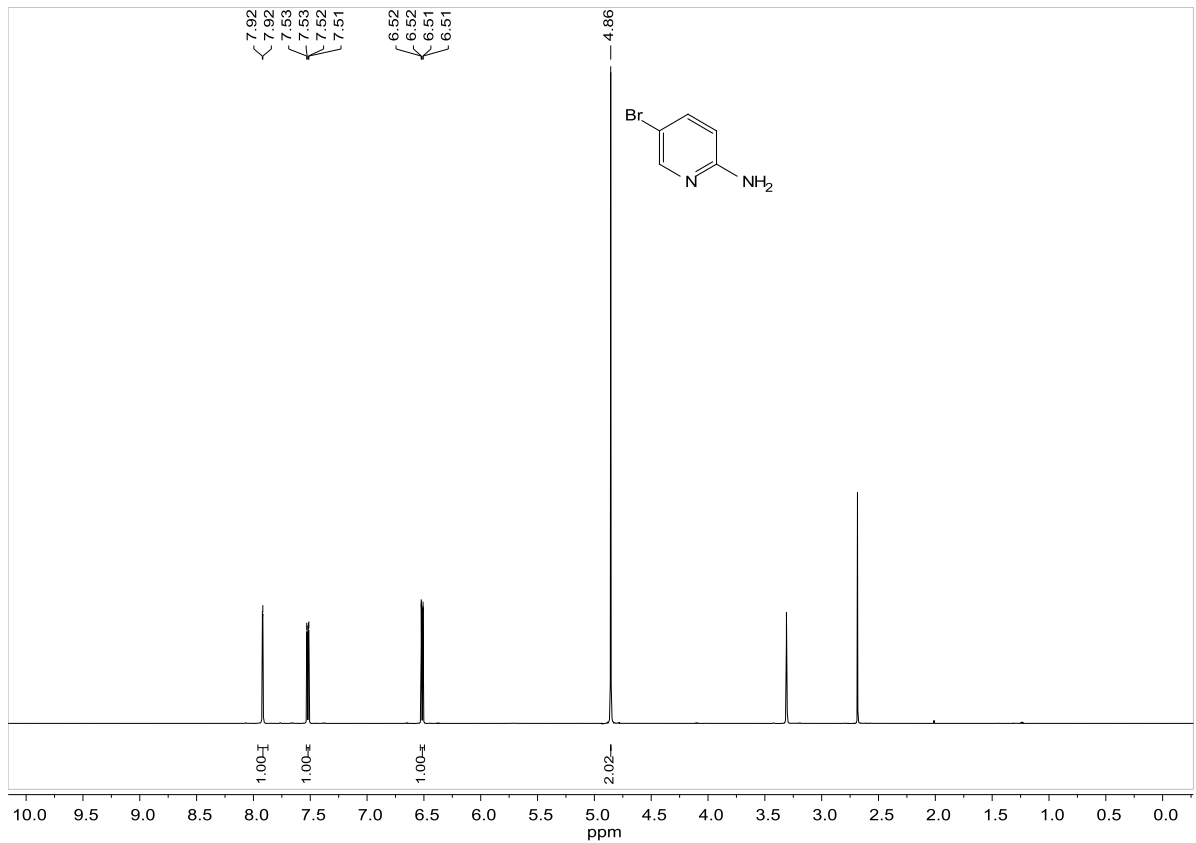


Abbildung 7.32:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **115**, aufgenommen in MeOD bei 600 MHz.

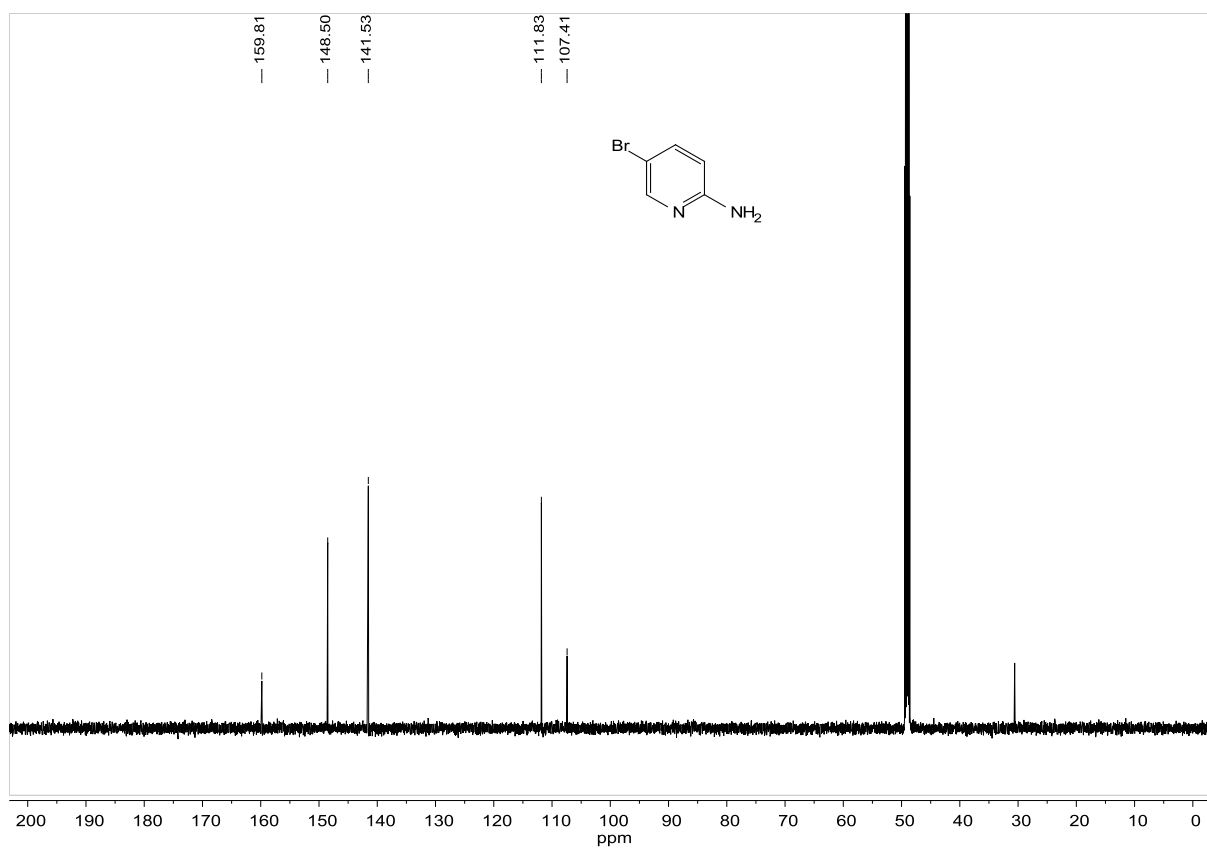


Abbildung 7.33:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **115**, aufgenommen in MeOD bei 151 MHz.



Abbildung 7.34:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **116**, aufgenommen in DMSO bei 400 MHz.

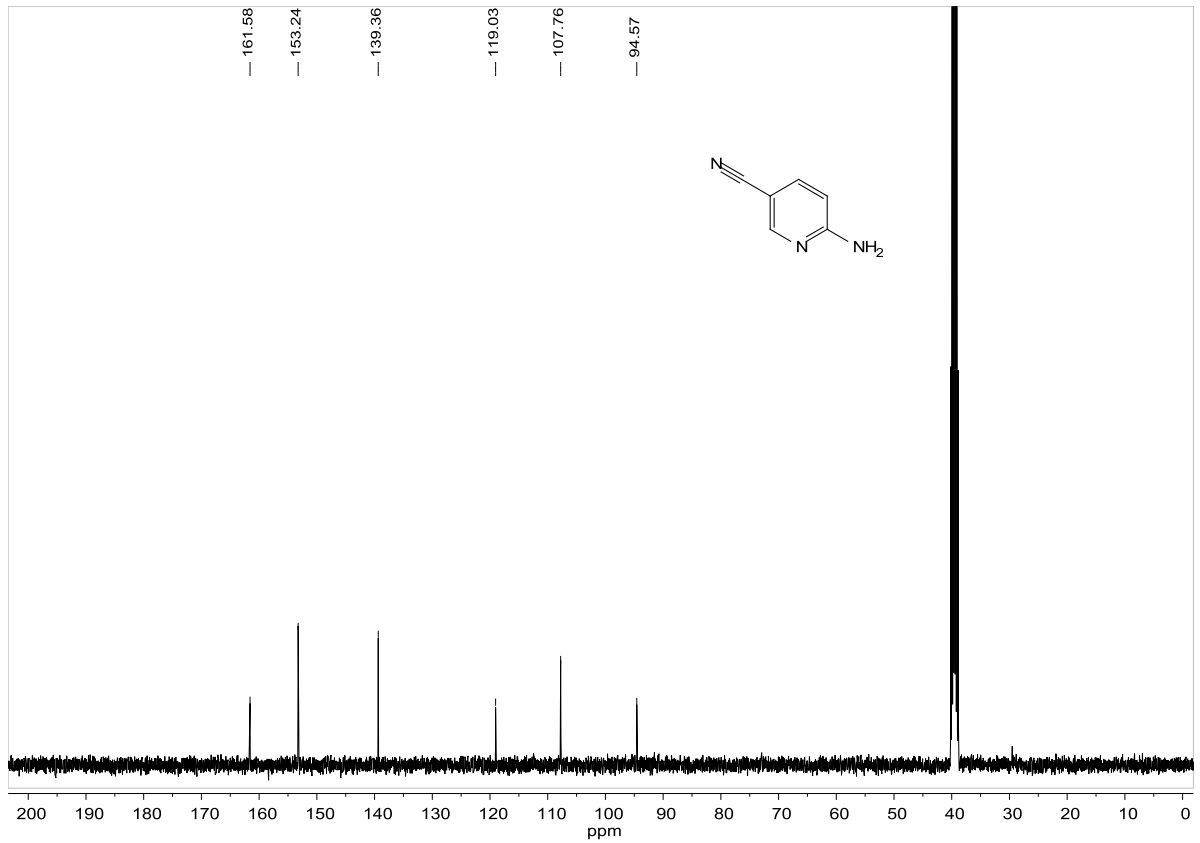


Abbildung 7.35:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **116**, aufgenommen in DMSO bei 101 MHz.

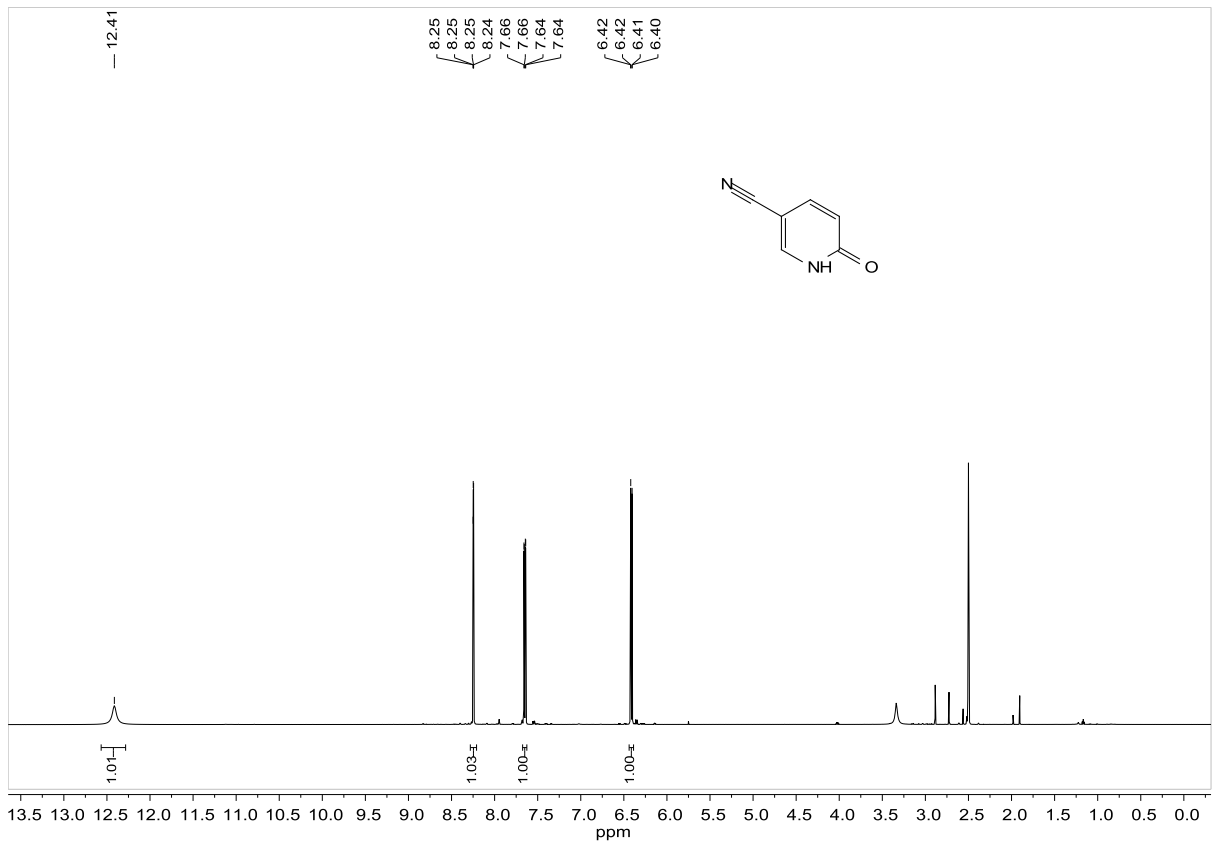


Abbildung 7.36:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **12**, aufgenommen in DMSO bei 600 MHz.

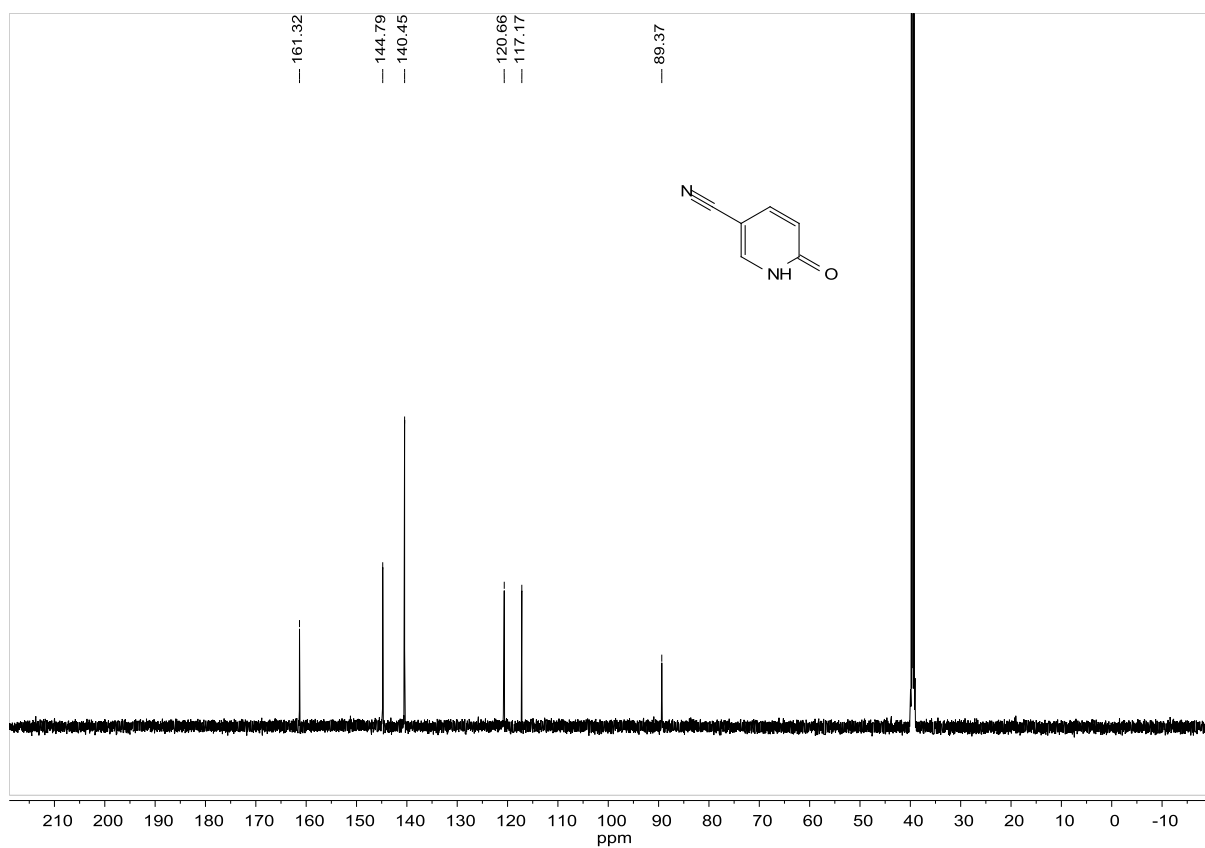


Abbildung 7.37:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung 12, aufgenommen in DMSO bei 151 MHz.

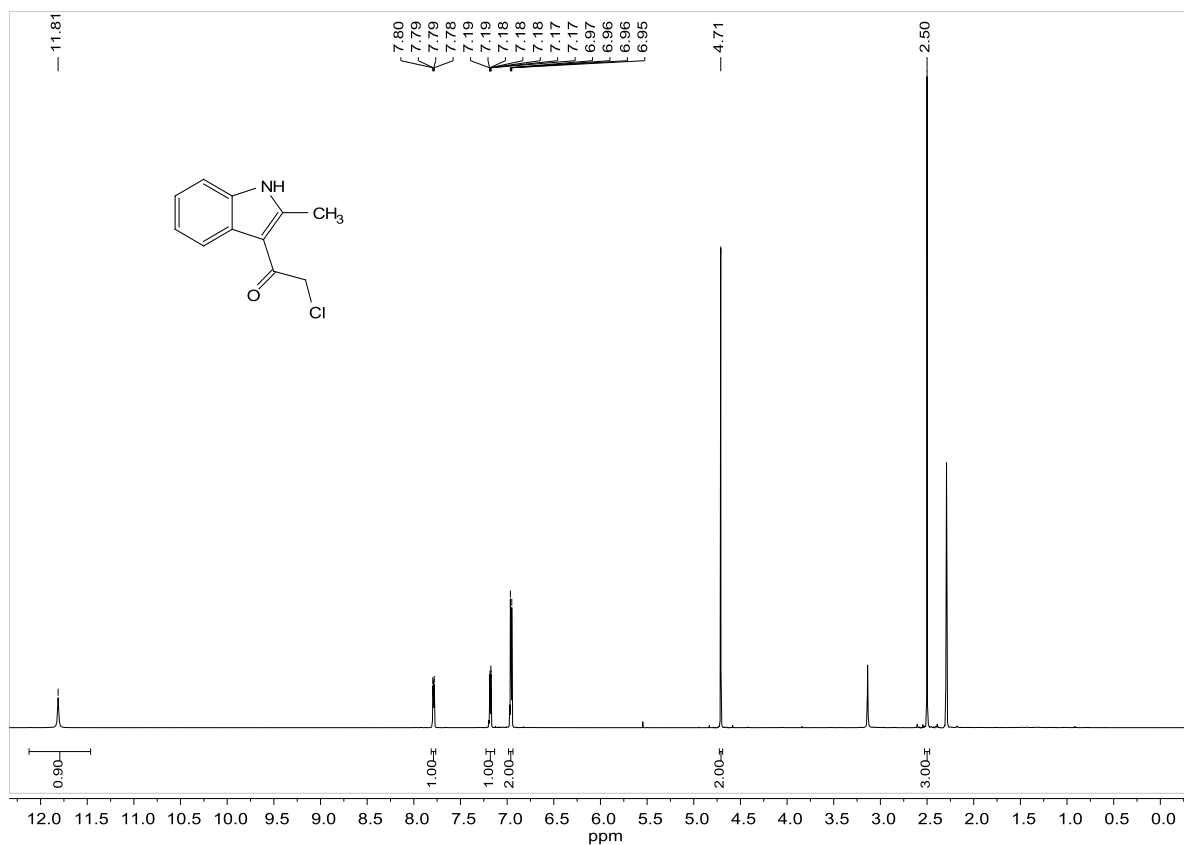


Abbildung 7.38:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung 16, aufgenommen in DMSO bei 600 MHz.

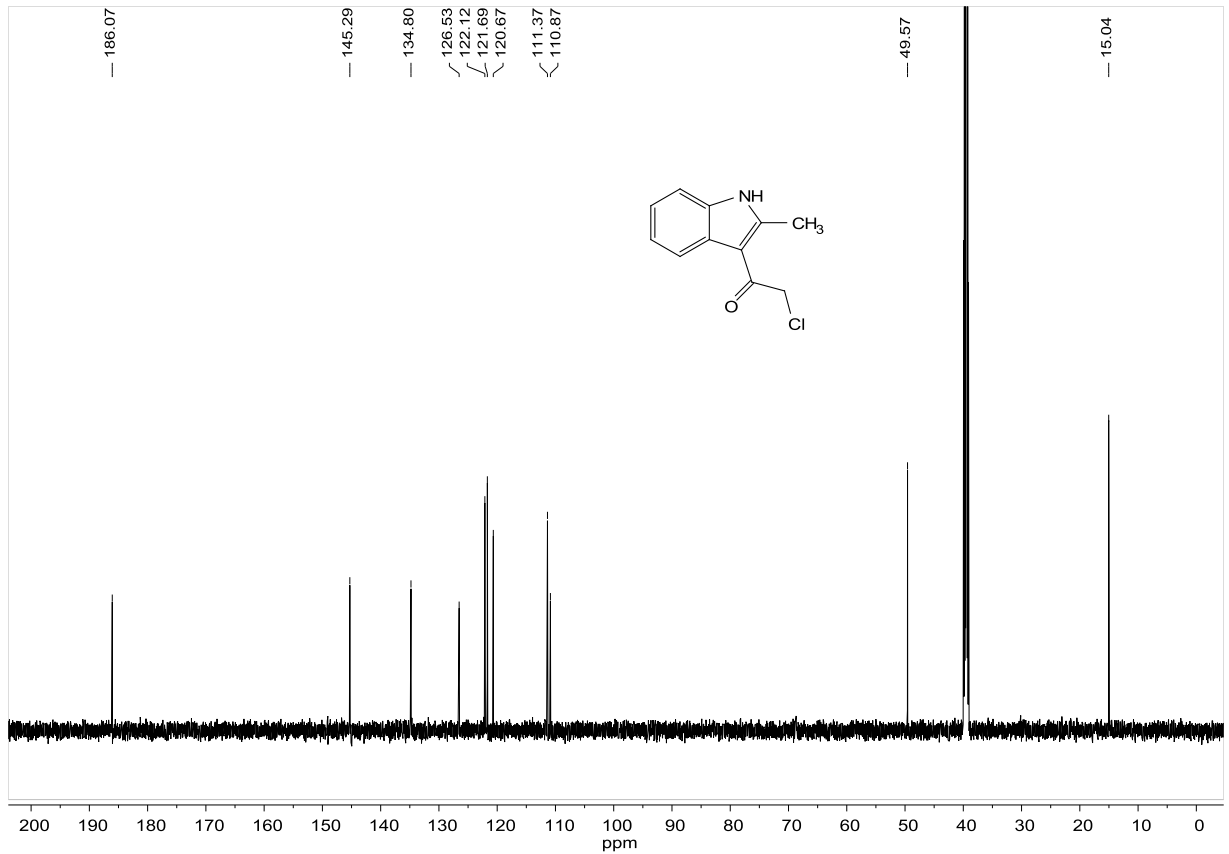


Abbildung 7.39:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **16**, aufgenommen in DMSO bei 151 MHz.

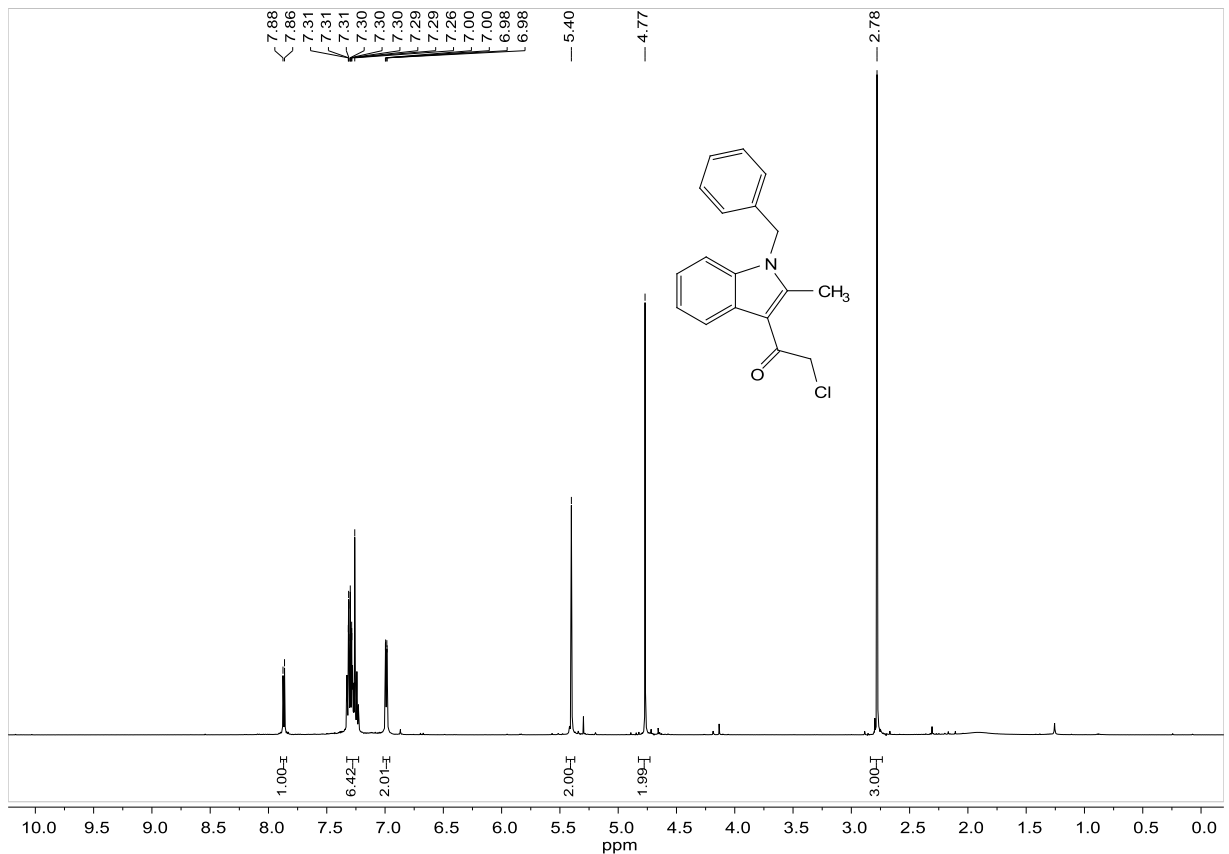


Abbildung 7.40:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **17a**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.

## 7. Anhang

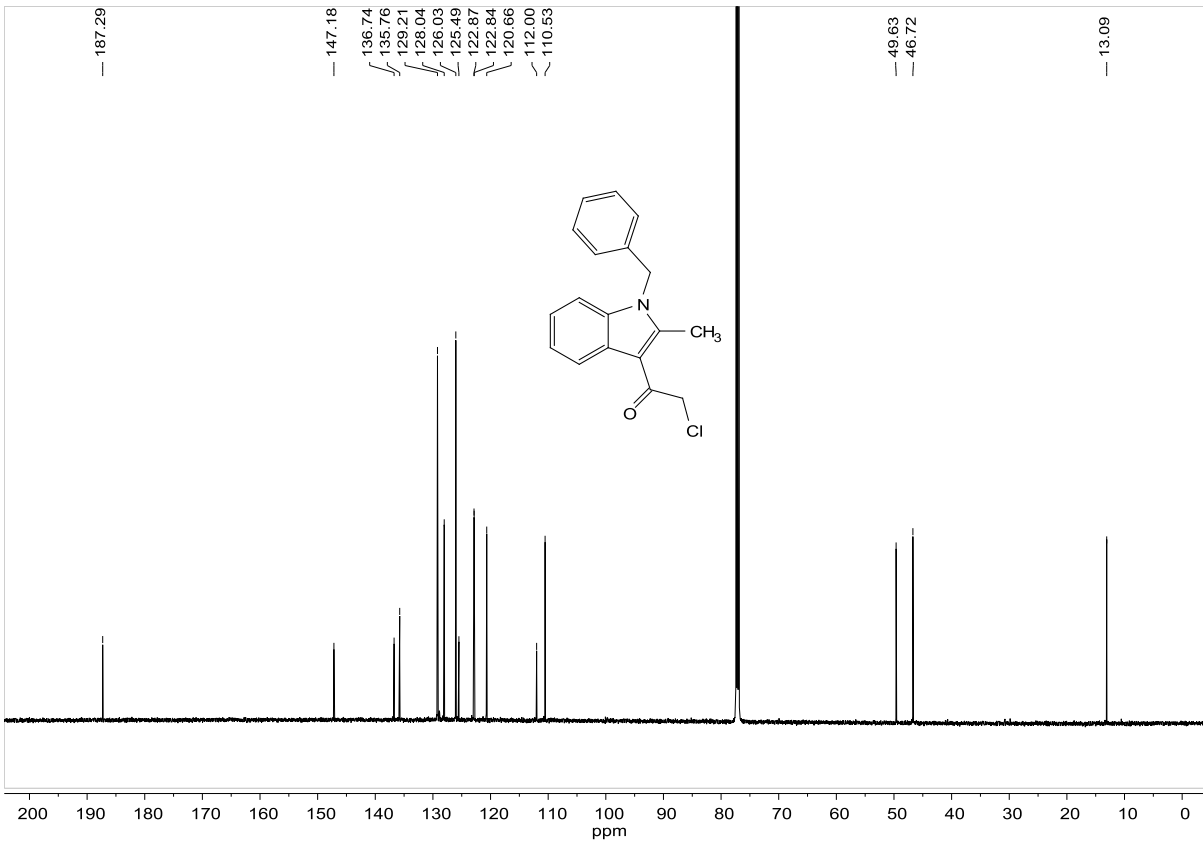


Abbildung 7.41:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **17a**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 151 MHz.

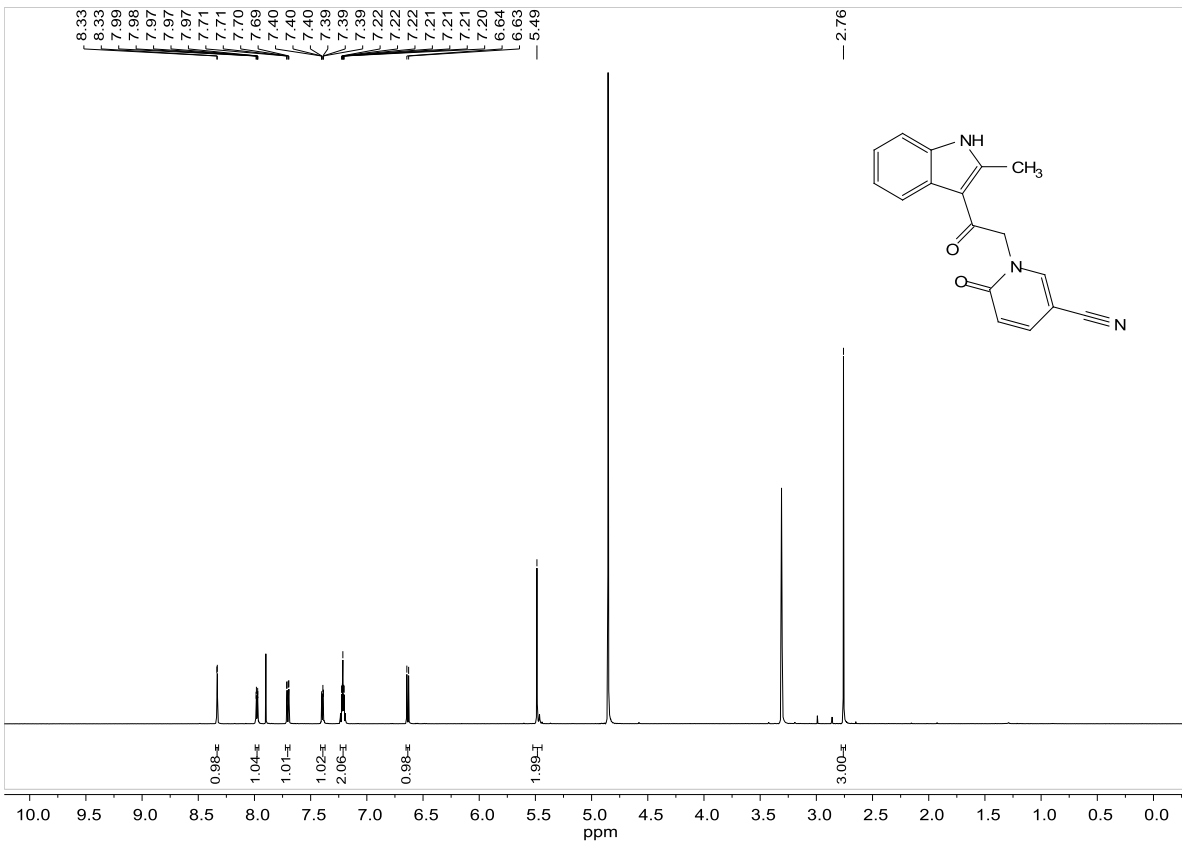


Abbildung 7.42:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **152**, aufgenommen in MeOD bei 600 MHz.

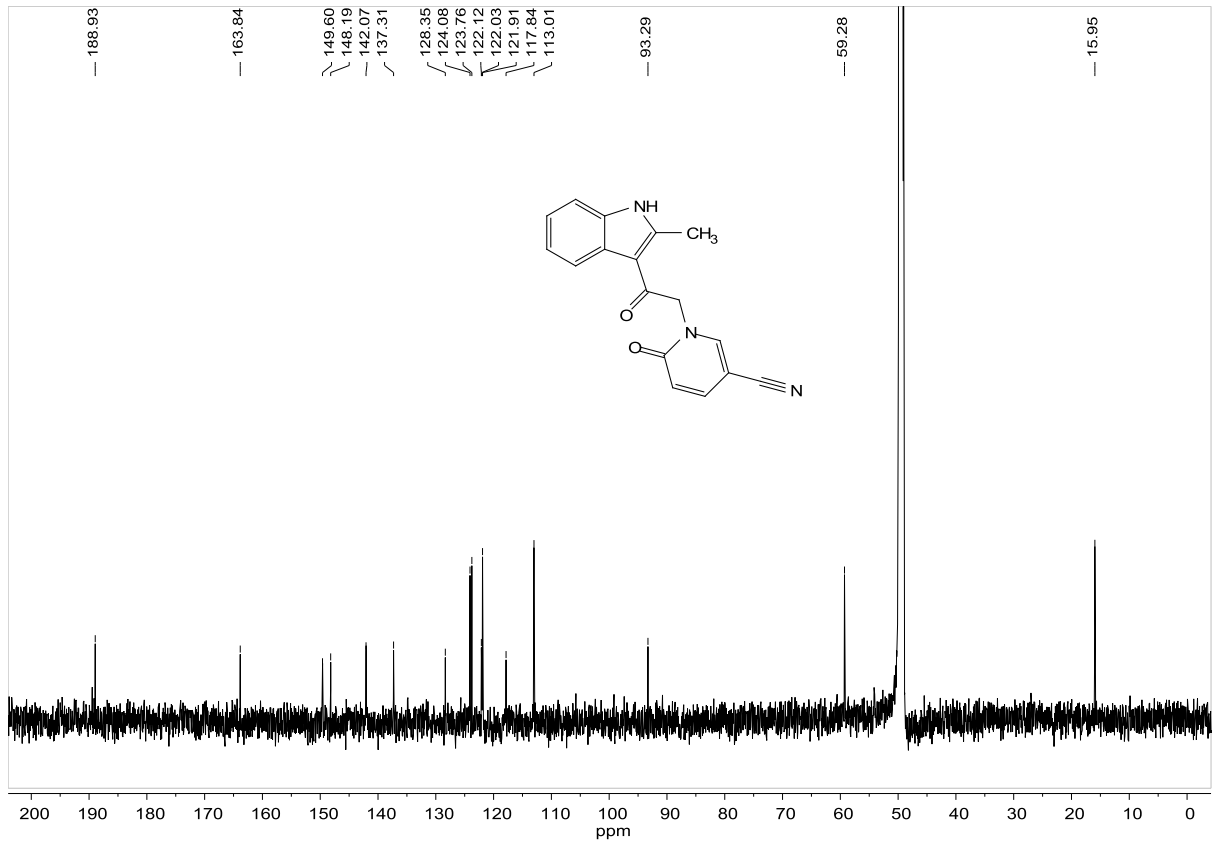


Abbildung 7.43:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **152**, aufgenommen in MeOD bei 151 MHz.

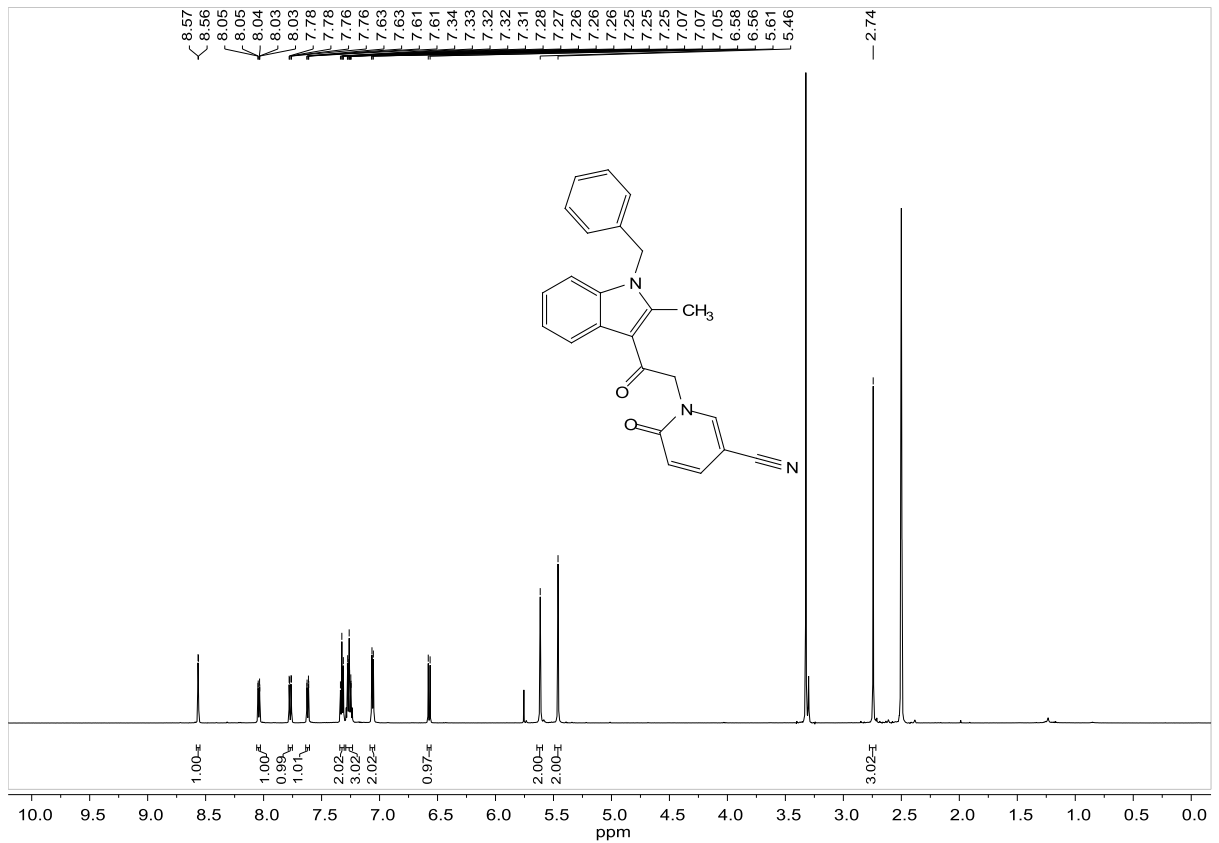


Abbildung 7.44:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **20**, aufgenommen in DMSO bei 600 MHz.

## 7. Anhang

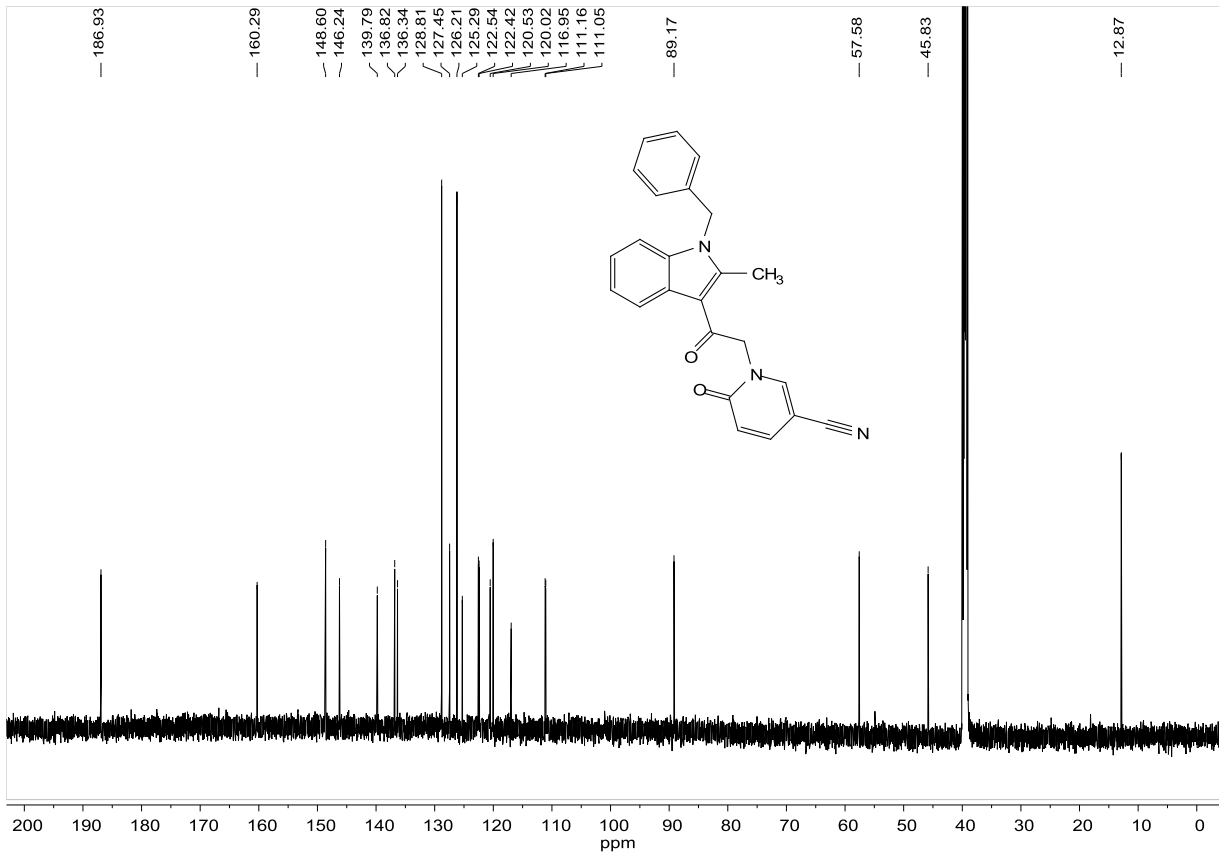


Abbildung 7.45: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Verbindung **20**, aufgenommen in DMSO bei 151 MHz.

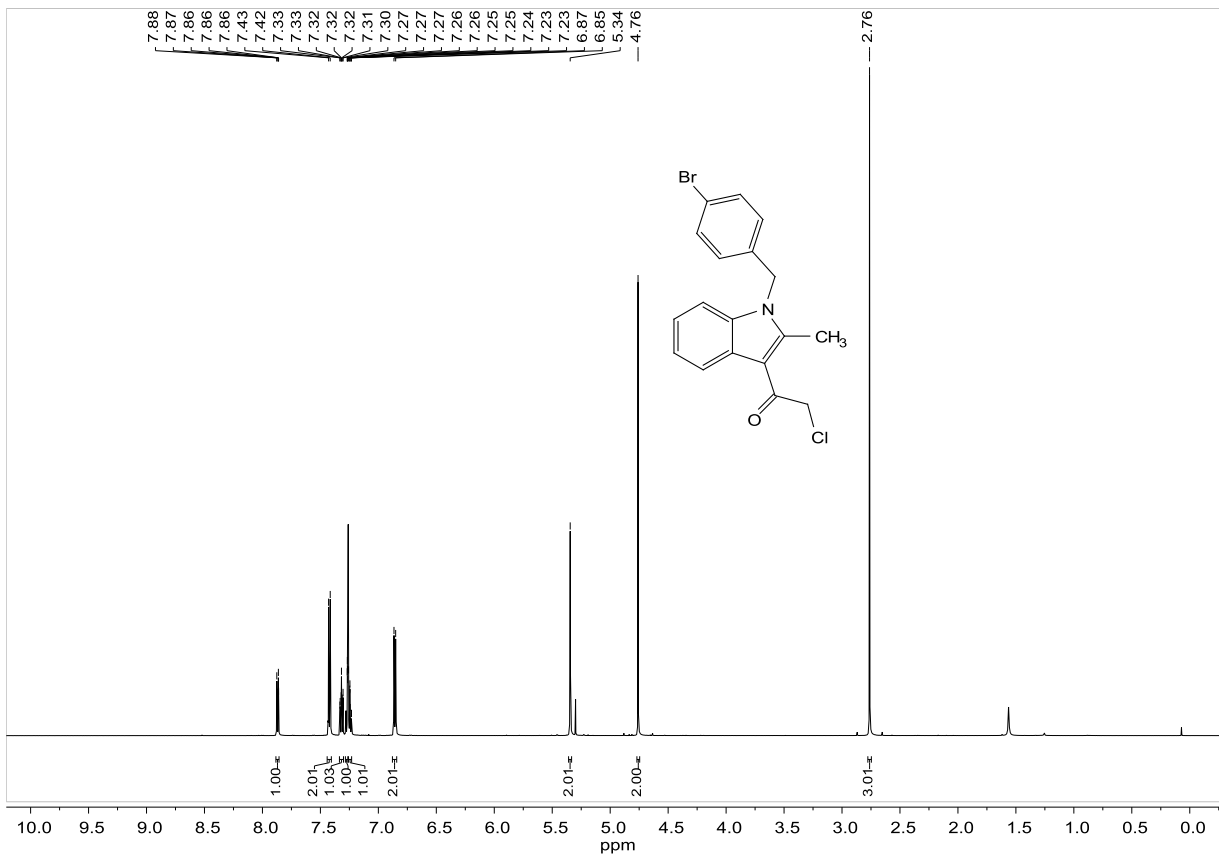


Abbildung 7.46: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **19a**, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 600 MHz.



## 7. Anhang

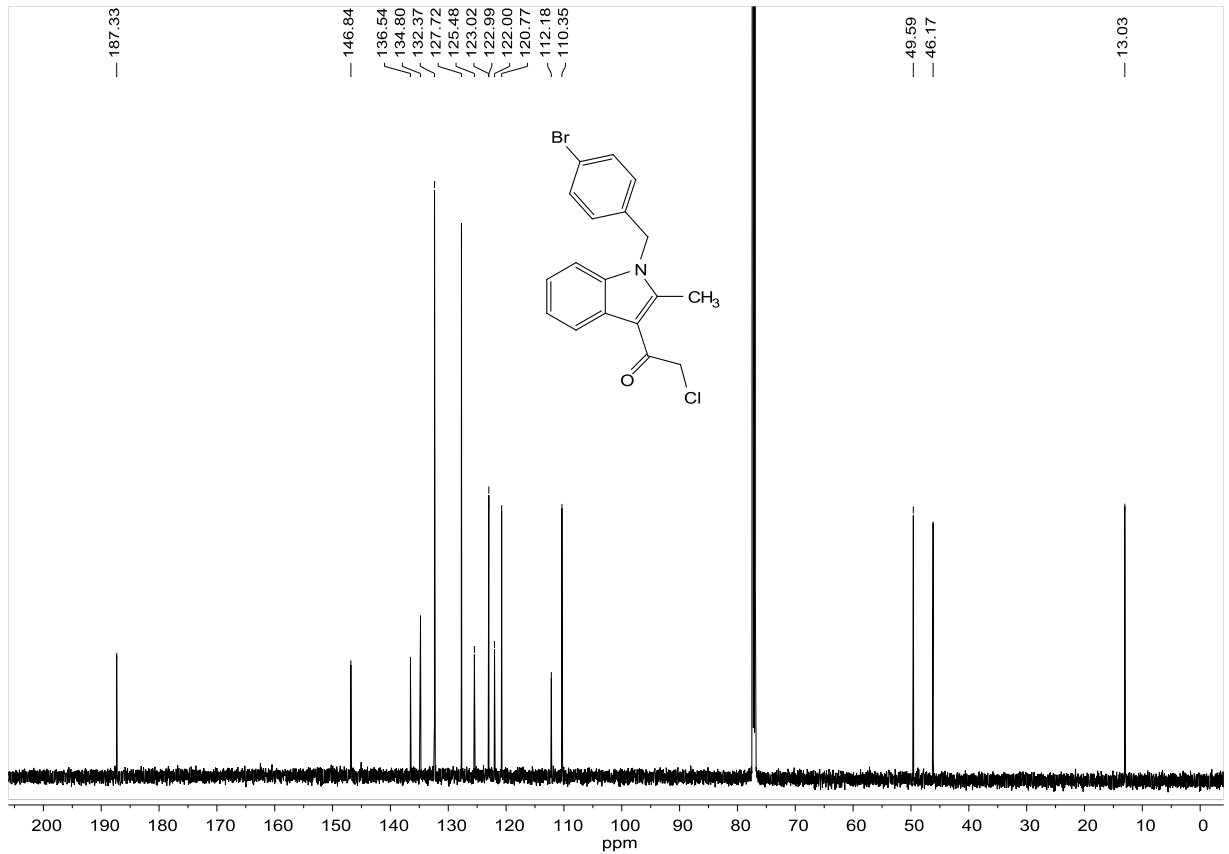


Abbildung 7.47:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **19a**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 151 MHz.

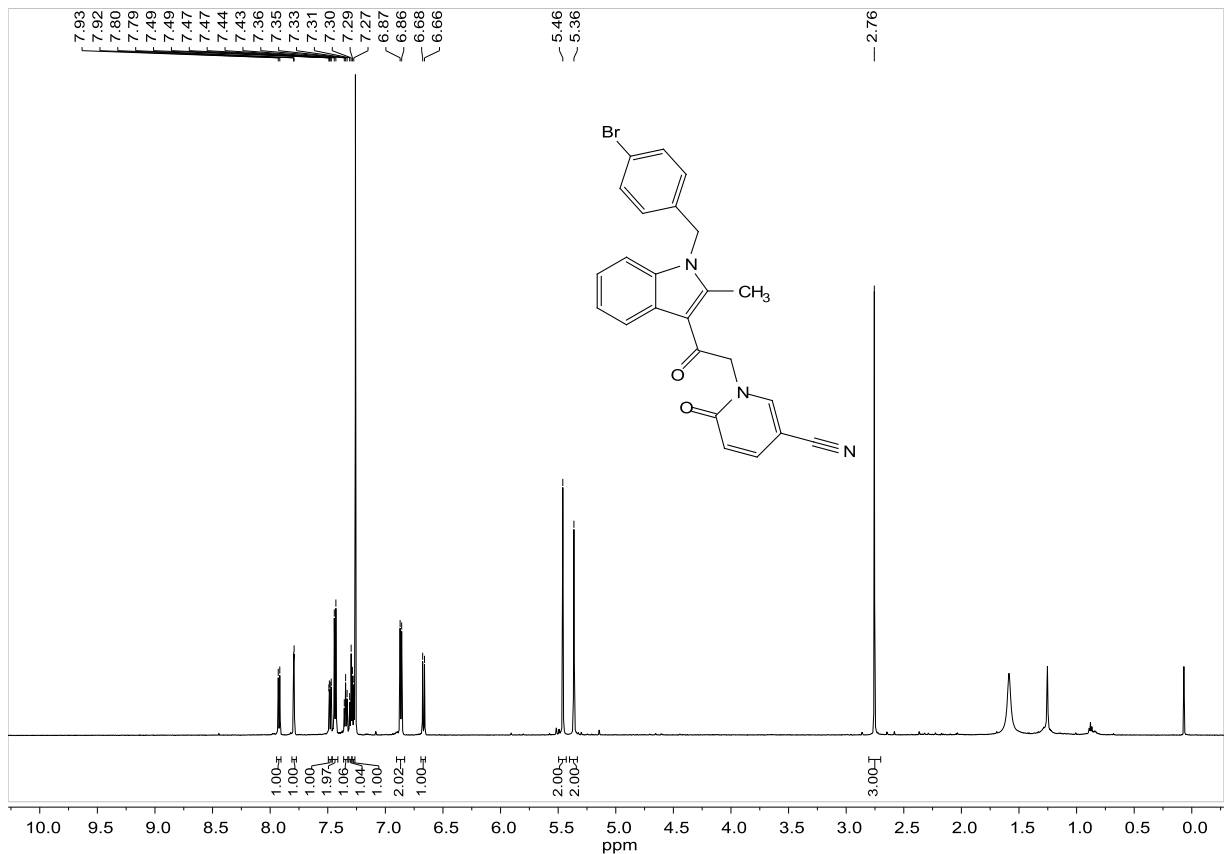


Abbildung 7.48:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **151**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.

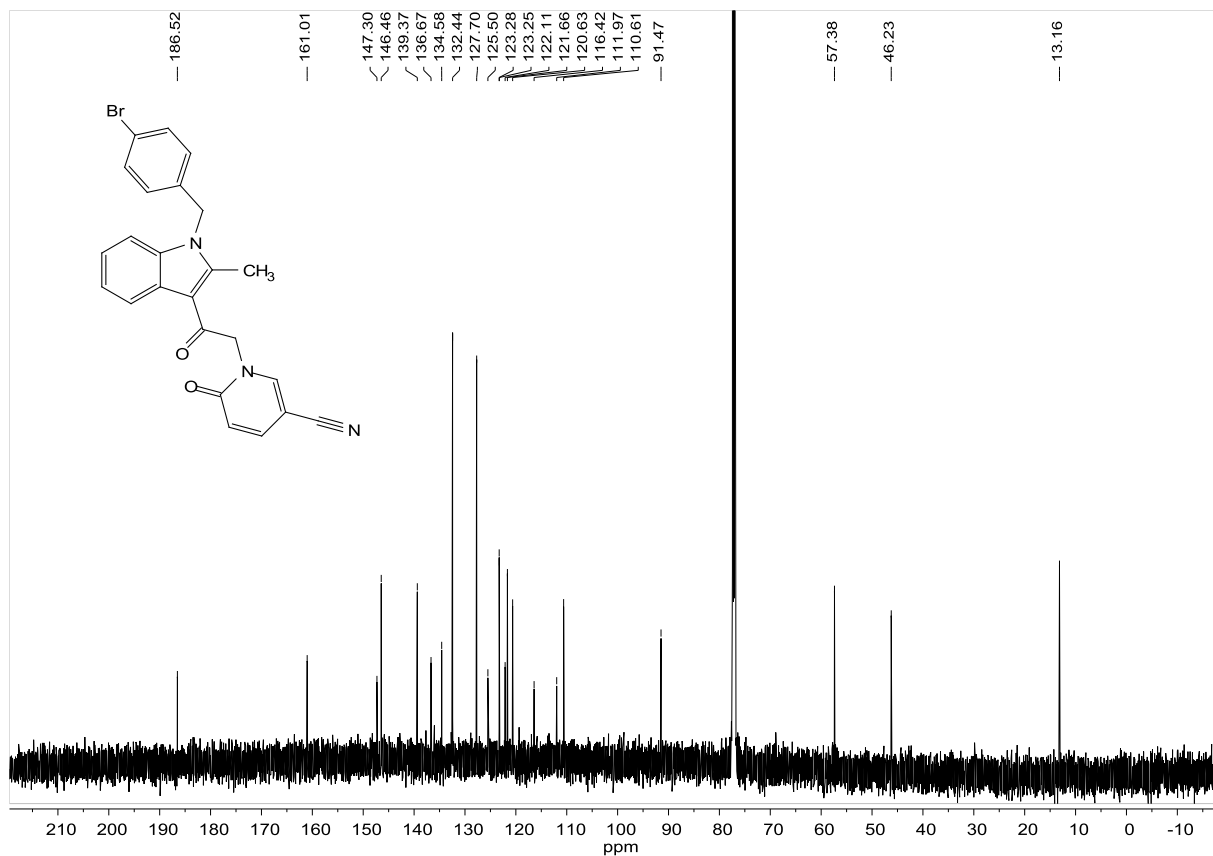


Abbildung 7.49:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **151**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 151 MHz.

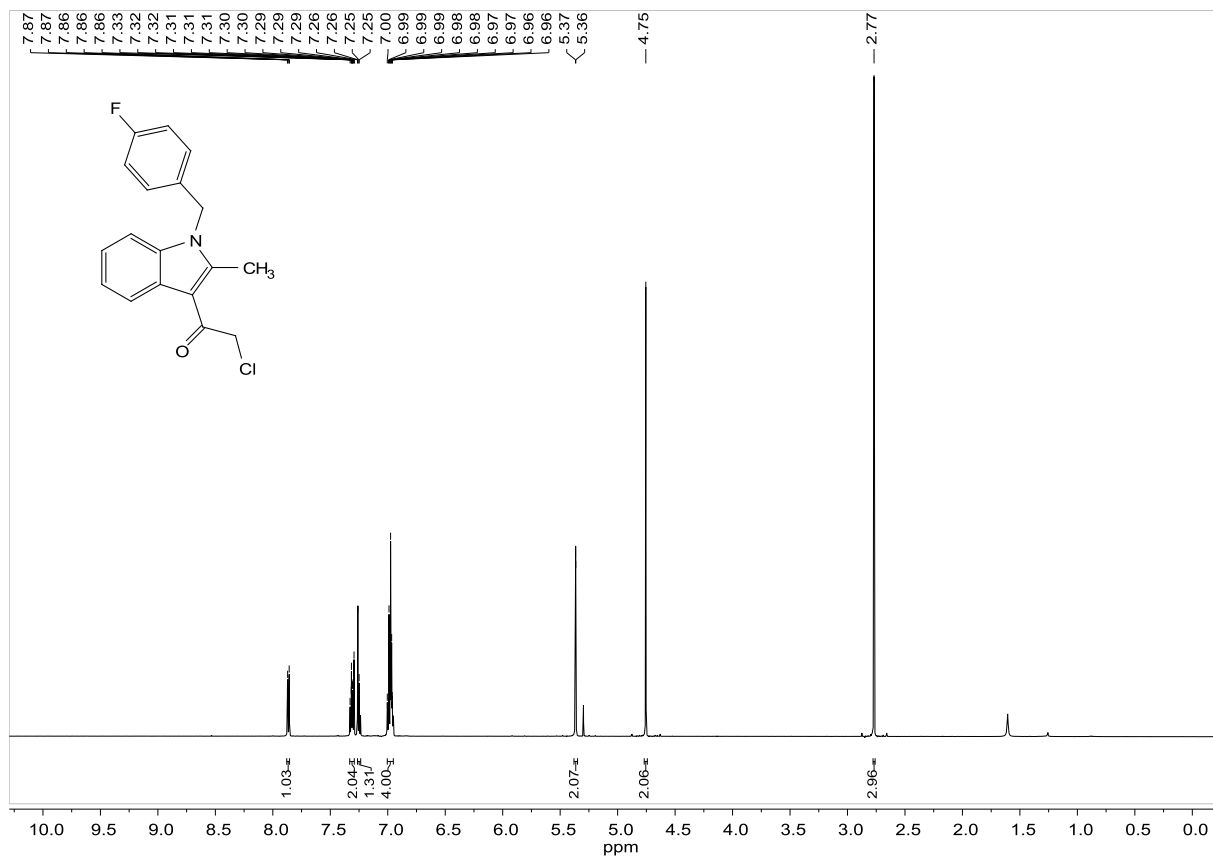


Abbildung 7.50:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **18a**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.

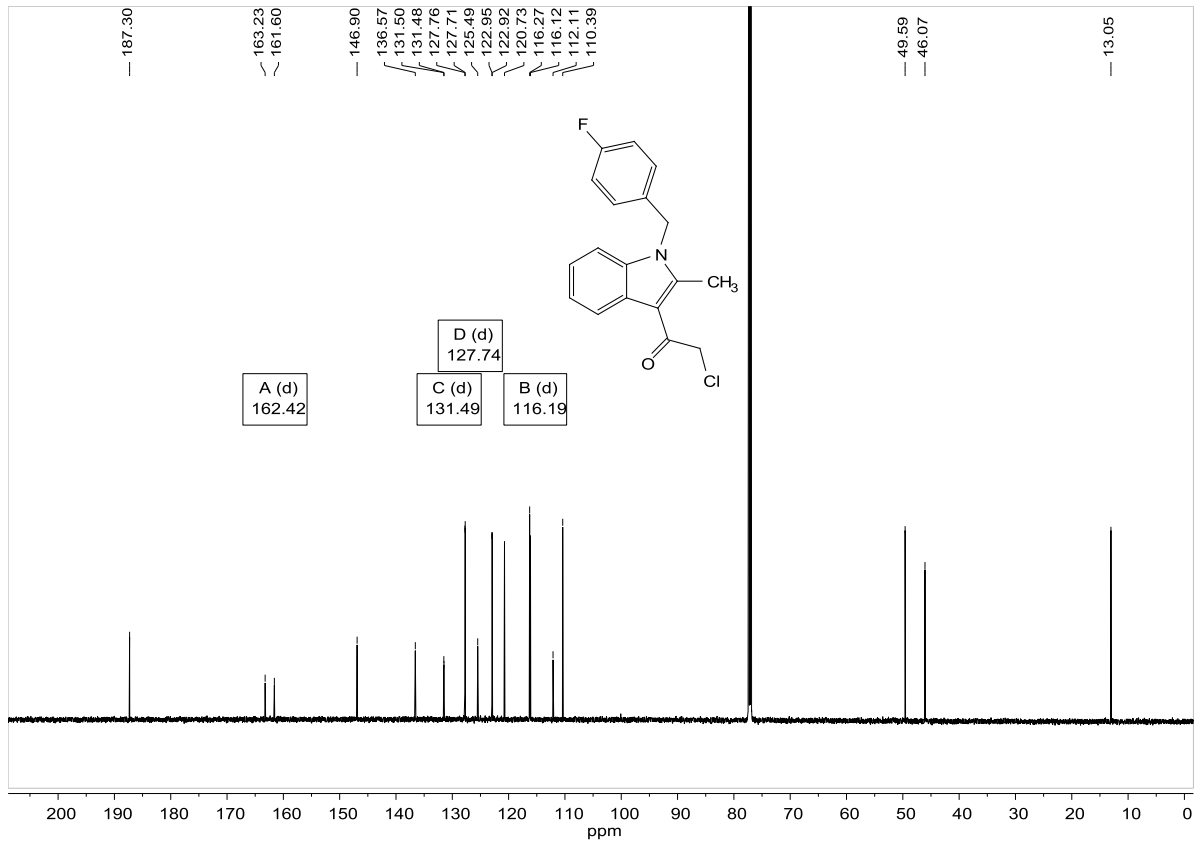


Abbildung 7.51: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Verbindung **18a**, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 151 MHz.

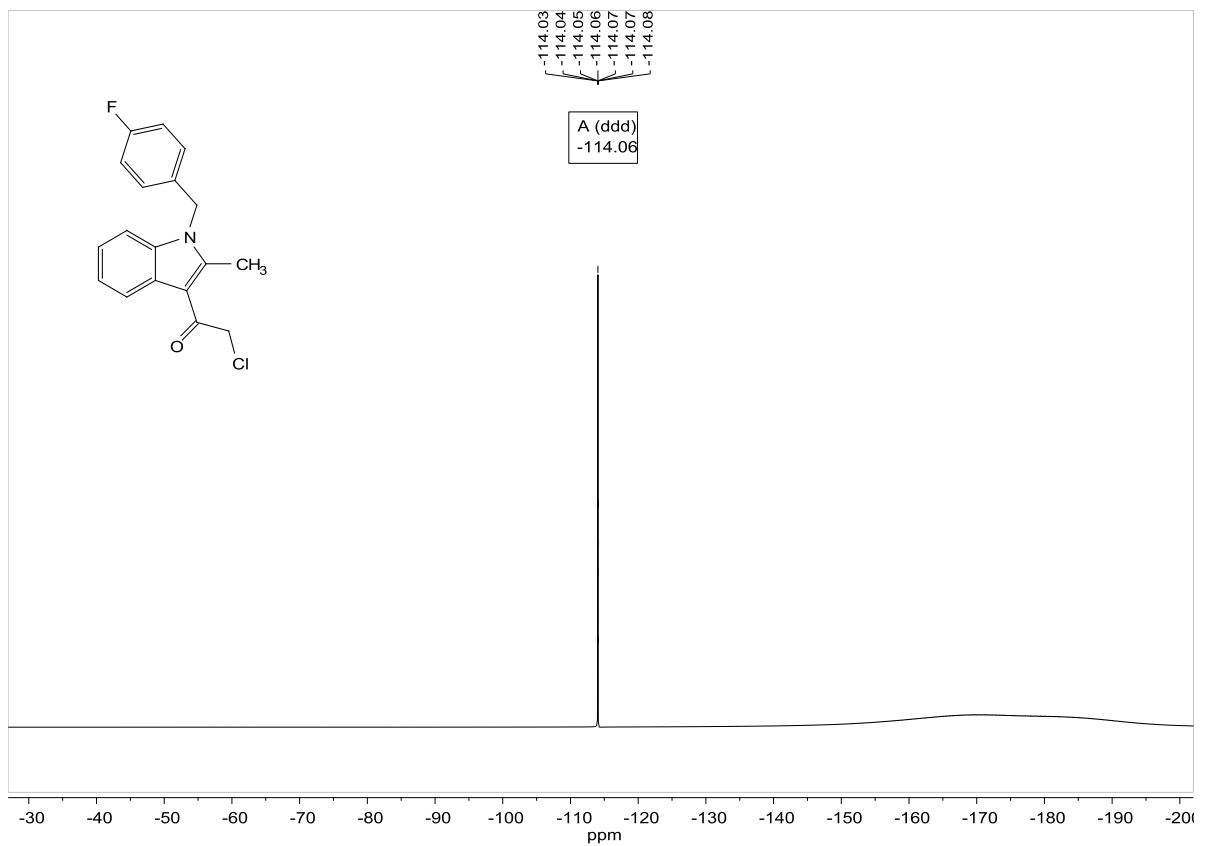


Abbildung 7.52: <sup>19</sup>F-NMR-Spektrum der Verbindung **18a**, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 565 MHz.

## 7. Anhang

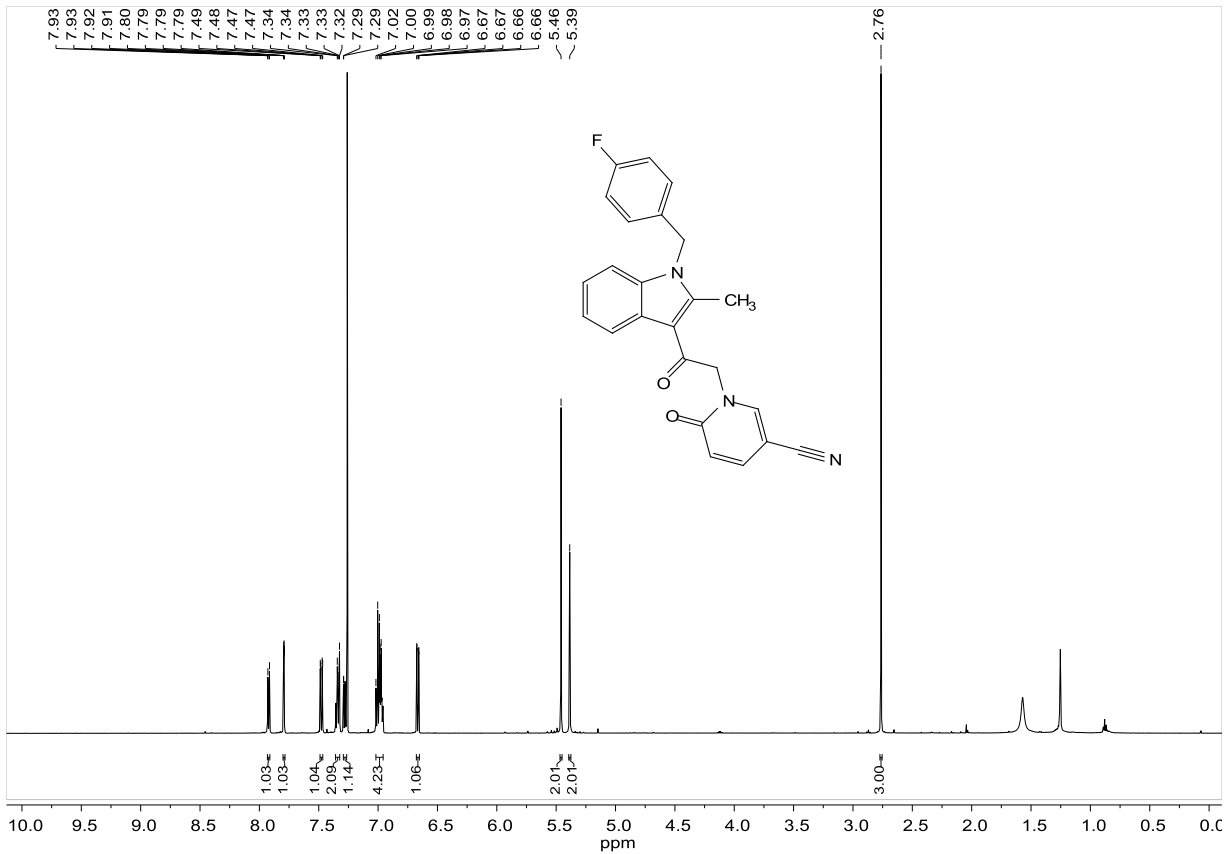


Abbildung 7.53: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **150**, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 600 MHz.

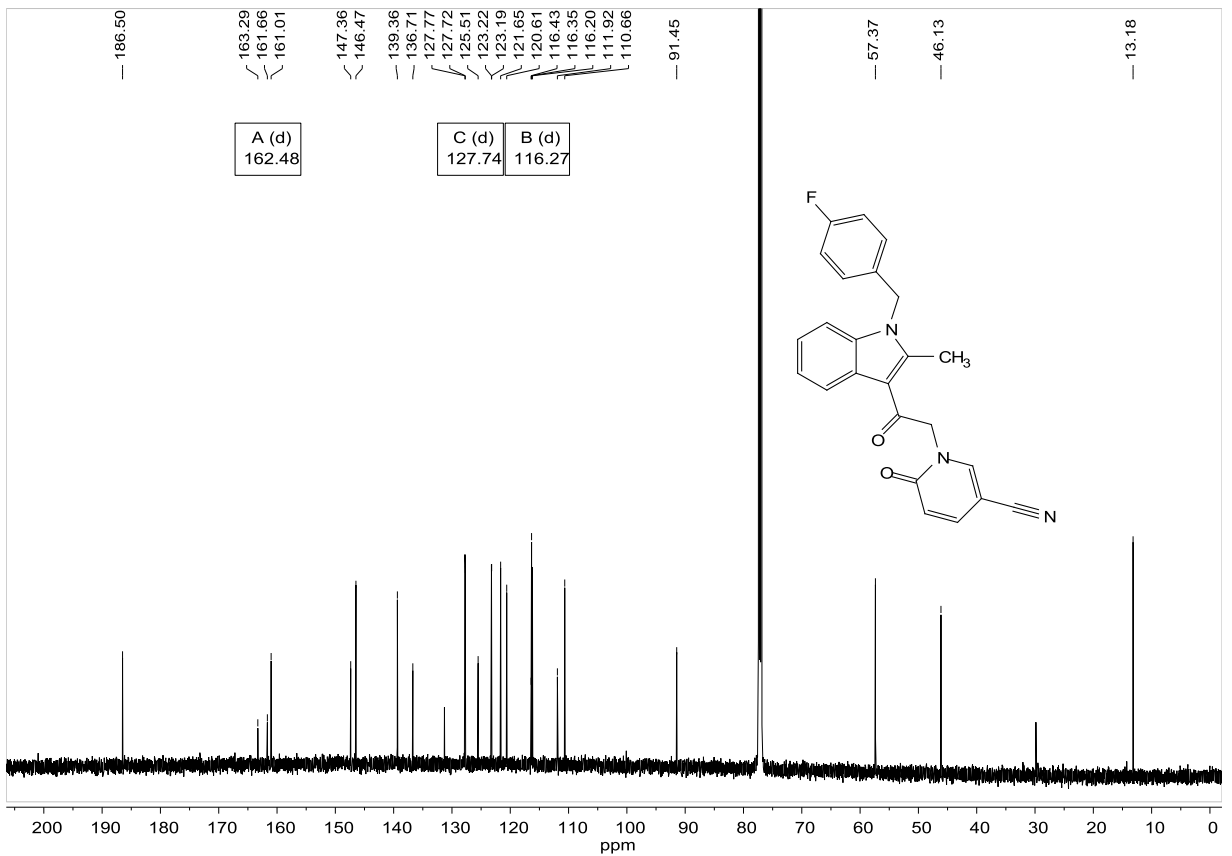


Abbildung 7.54: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Verbindung **150**, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 151 MHz.

## 7. Anhang

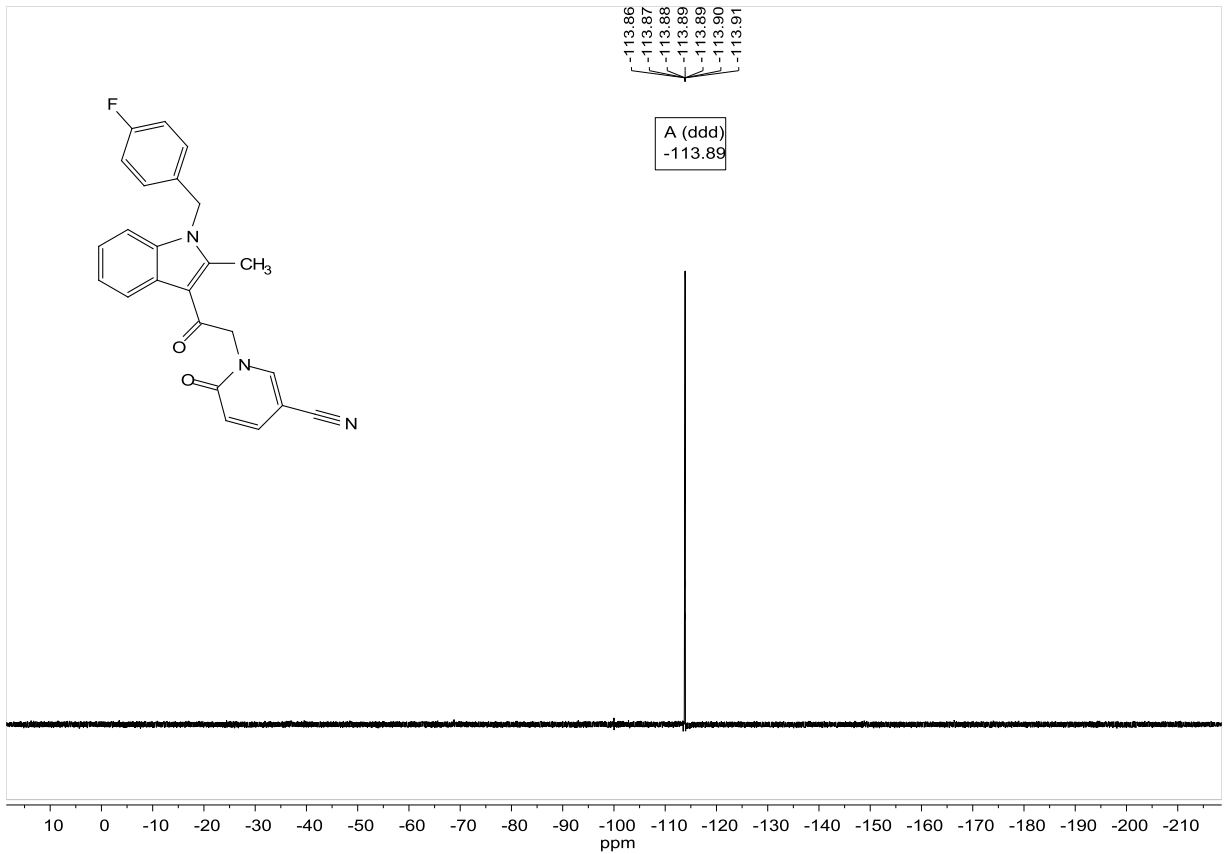


Abbildung 7.55:  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **150**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 565 MHz.

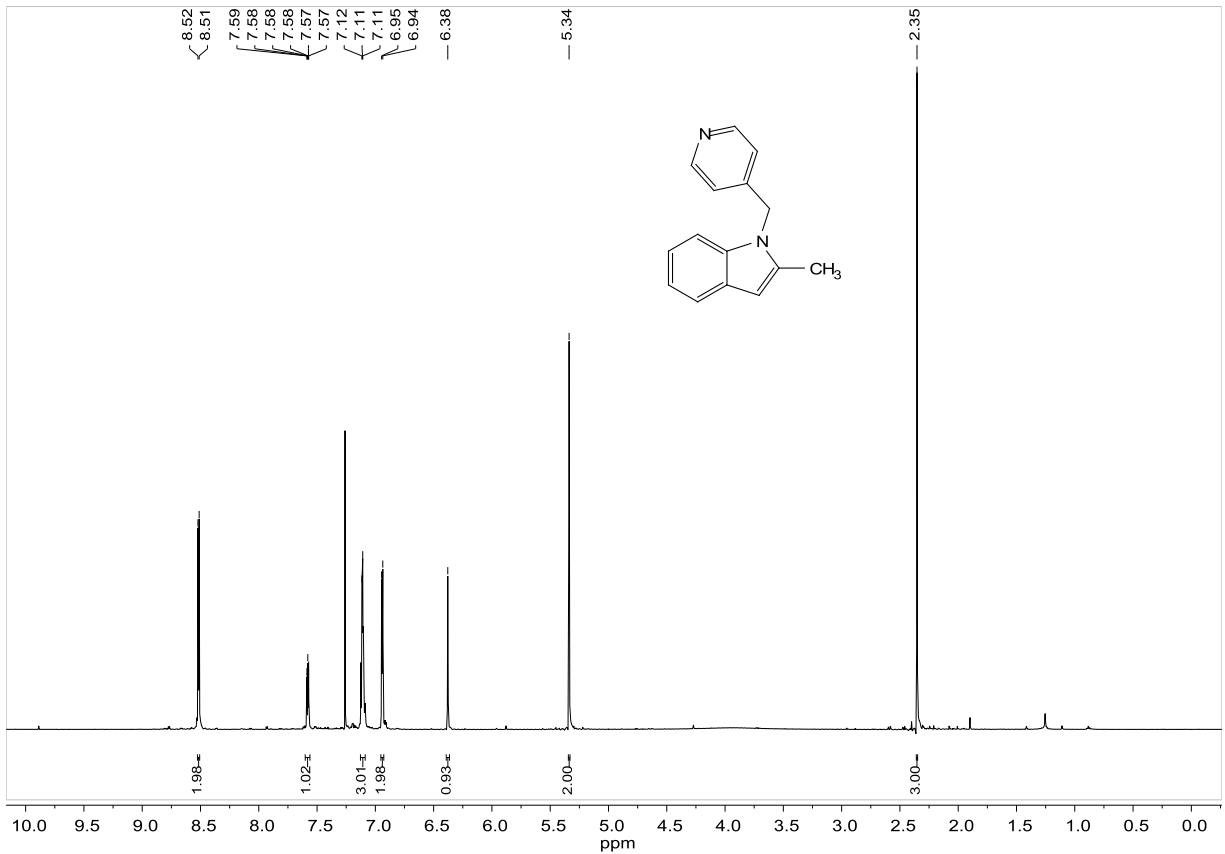


Abbildung 7.56:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **149**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.

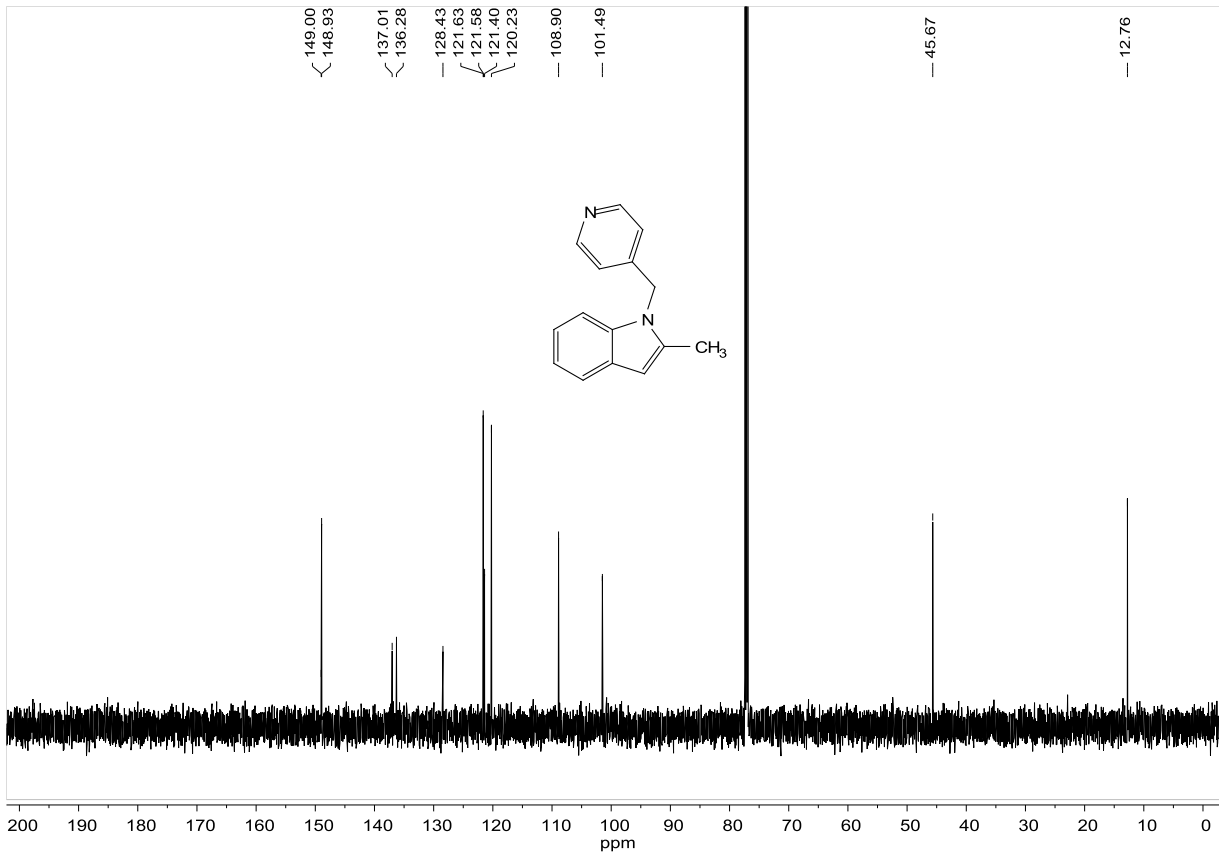


Abbildung 7.57: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Verbindung **149**, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 151 MHz.

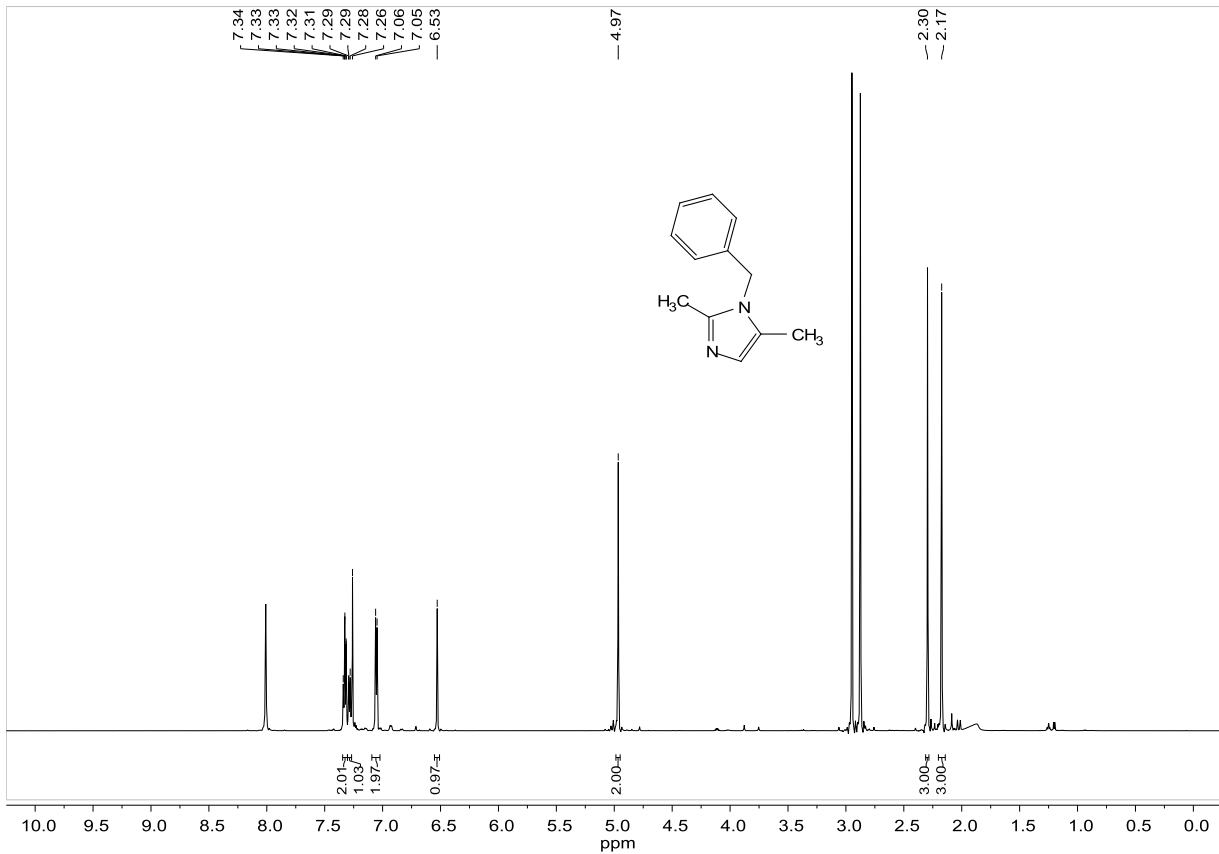


Abbildung 7.58: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **106**, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 600 MHz.

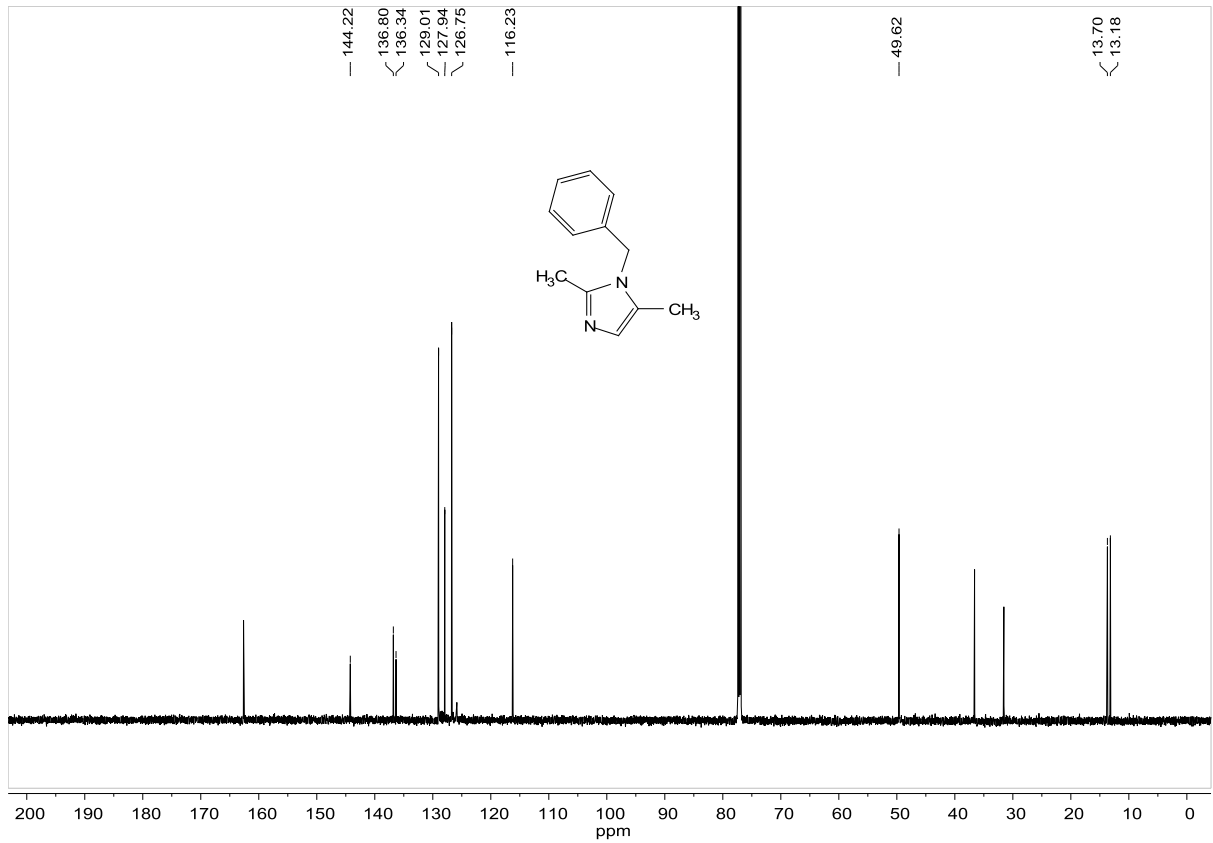


Abbildung 7.59:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **106**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 151 MHz.

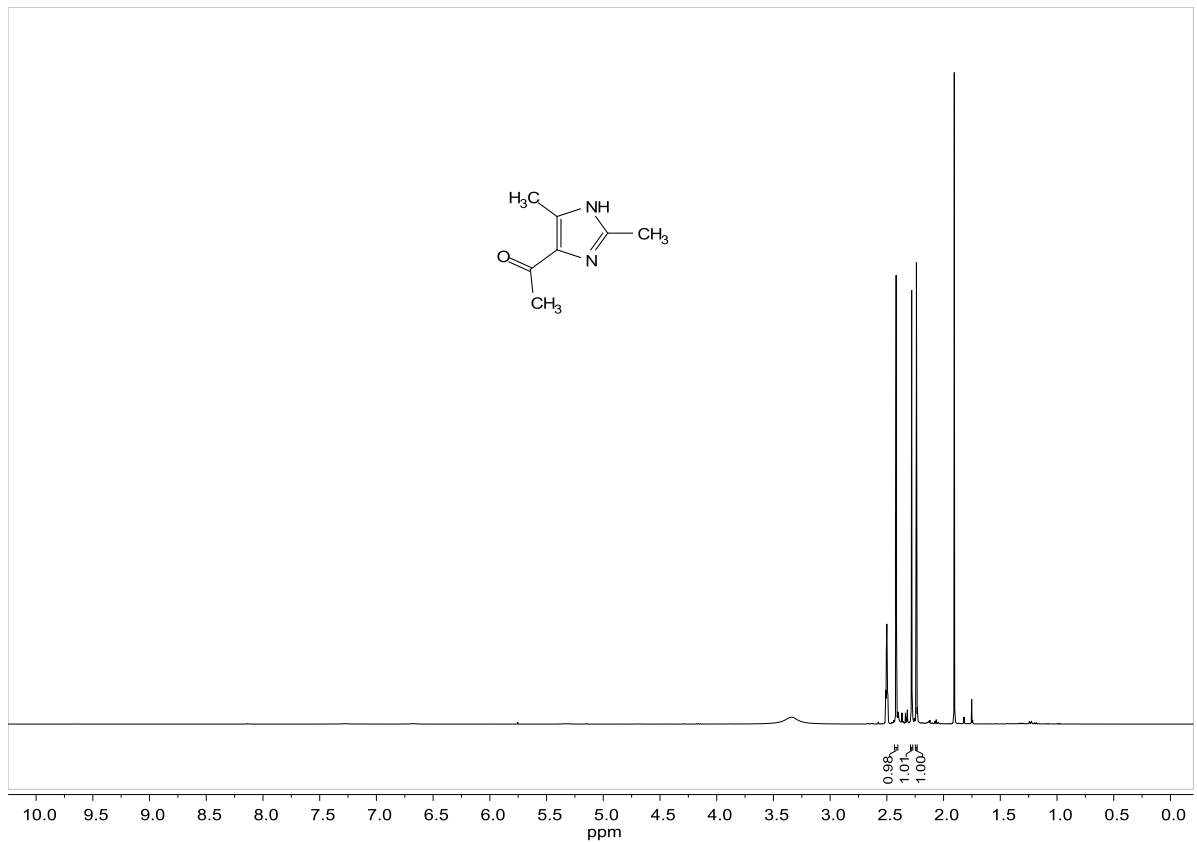


Abbildung 7.60:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **129**, aufgenommen in DMSO bei 400 MHz.

## 7. Anhang

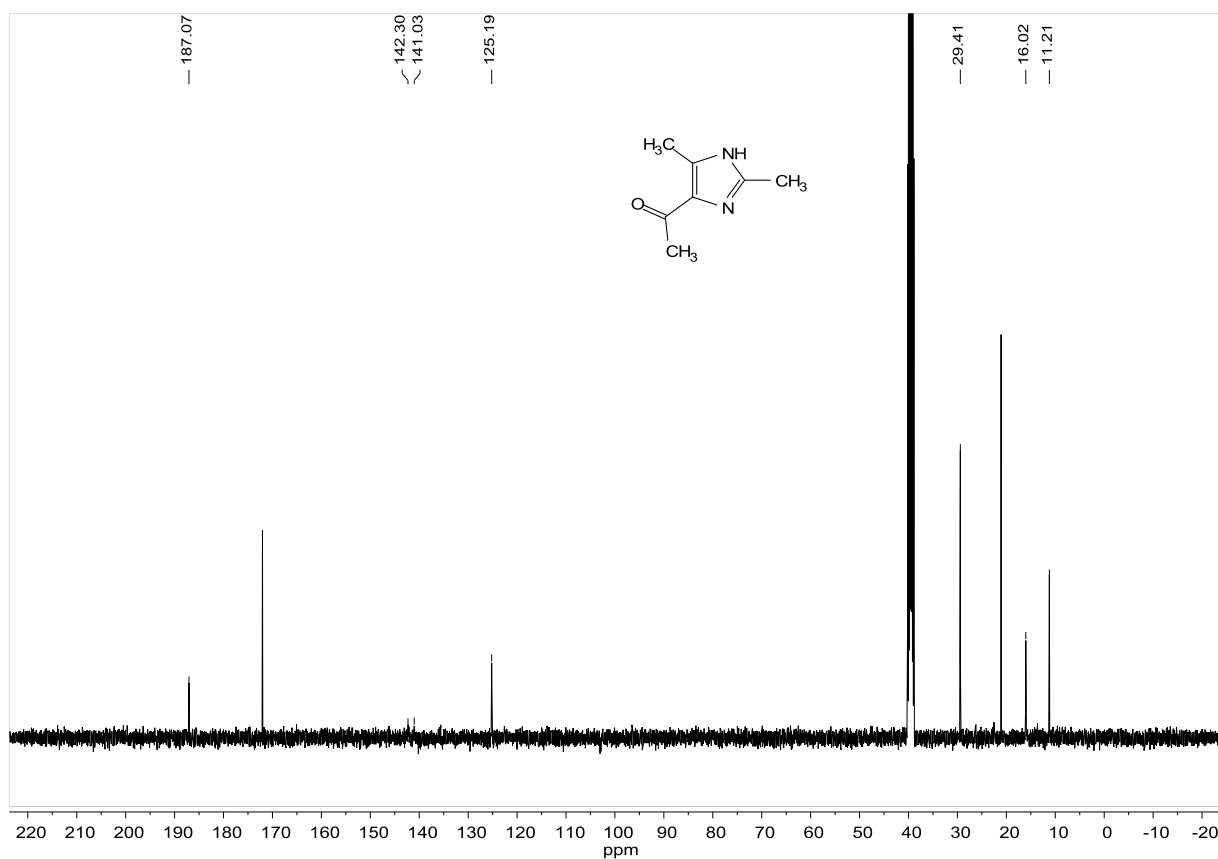


Abbildung 7.61: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Verbindung **129**, aufgenommen in DMSO bei 101 MHz.

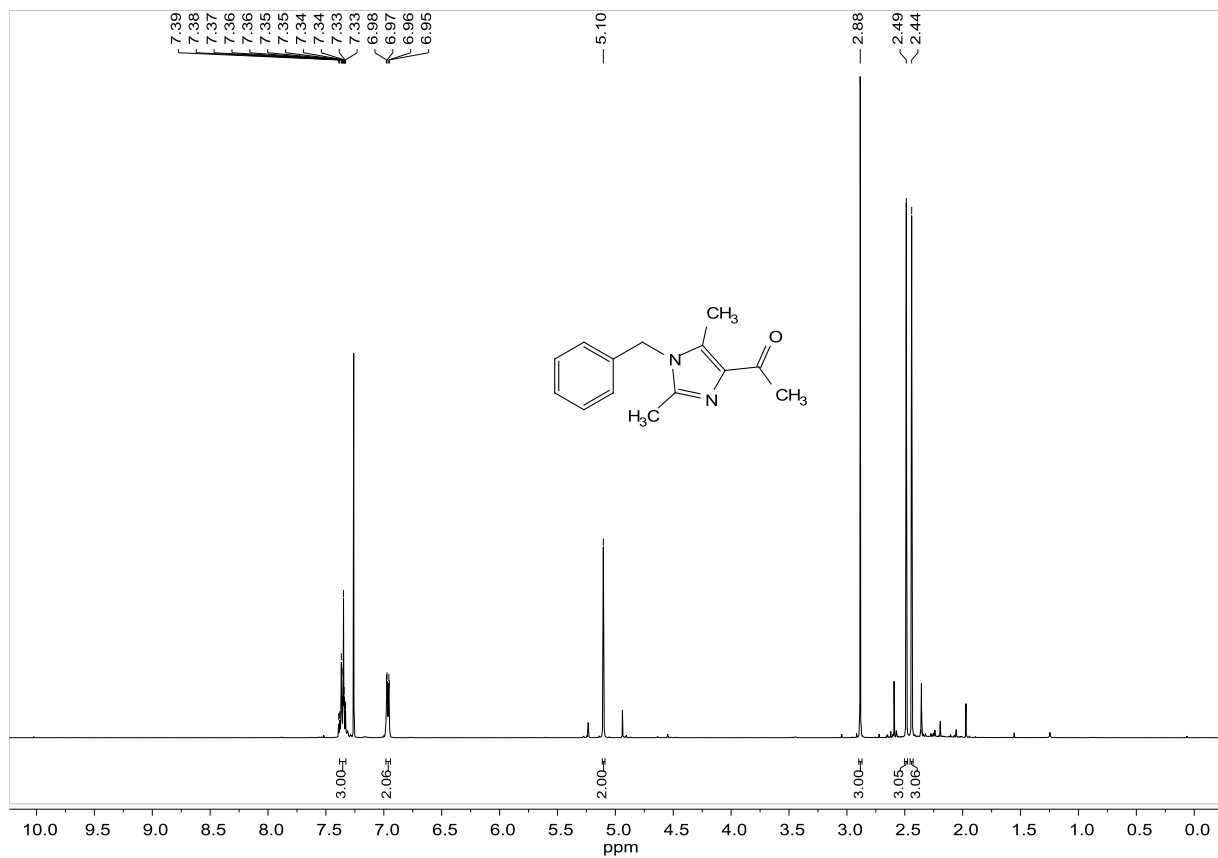


Abbildung 7.62: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **130**, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 400 MHz.



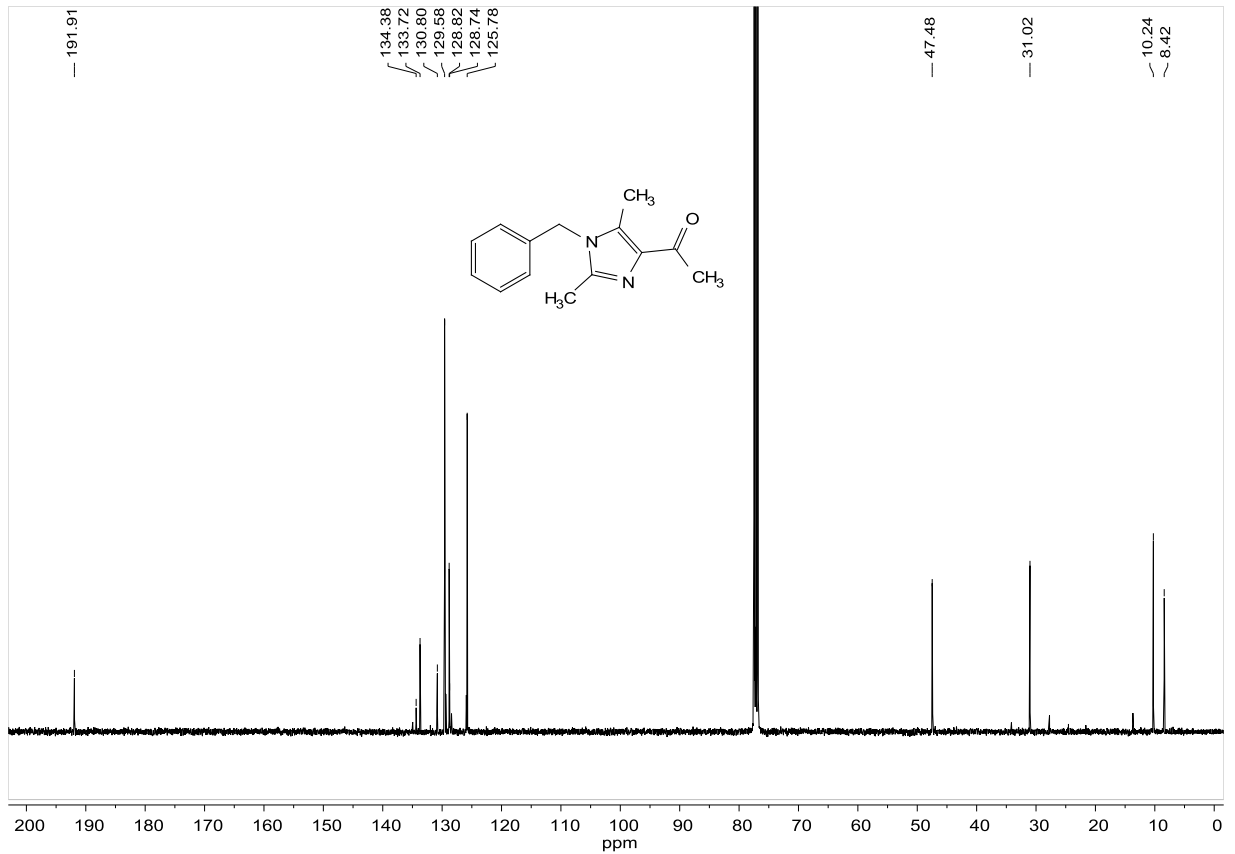


Abbildung 7.63:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **130**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 101 MHz.

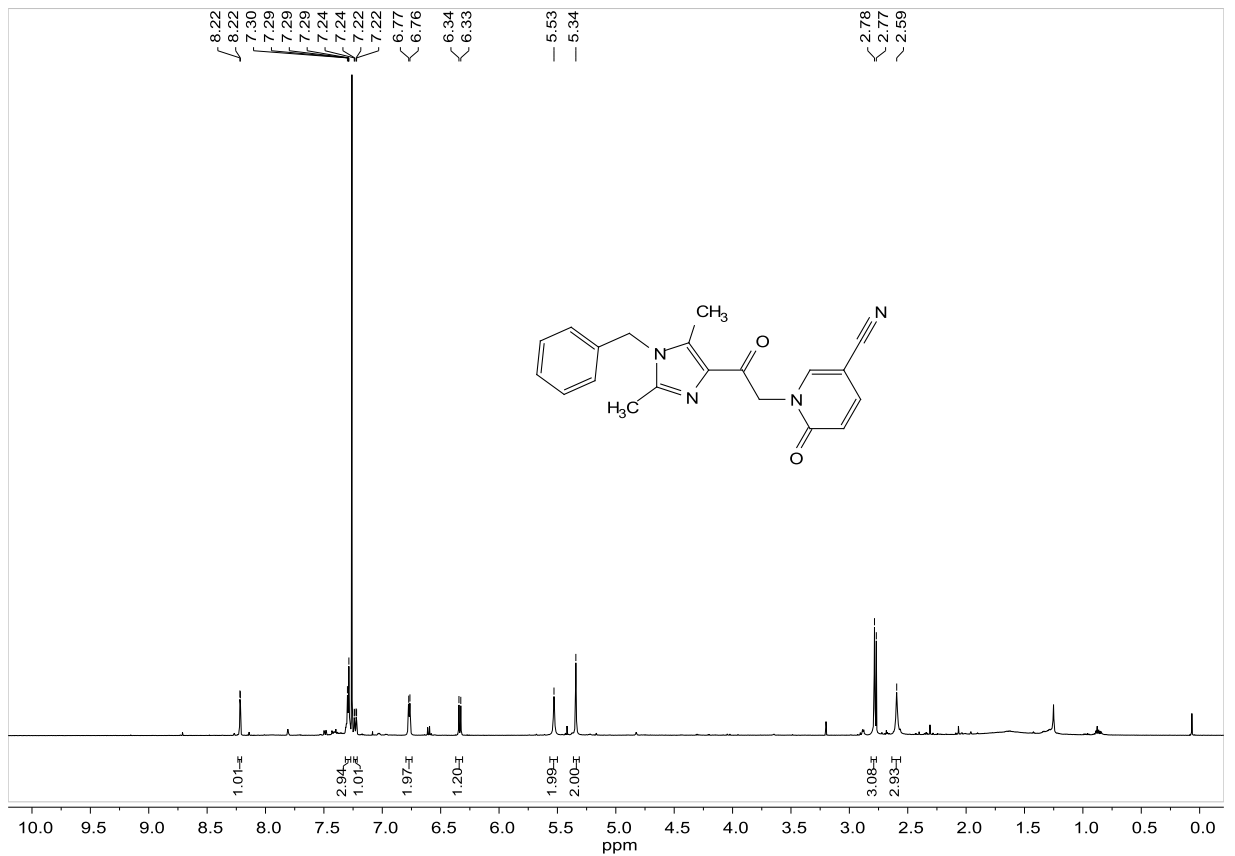


Abbildung 7.64:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **21**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.

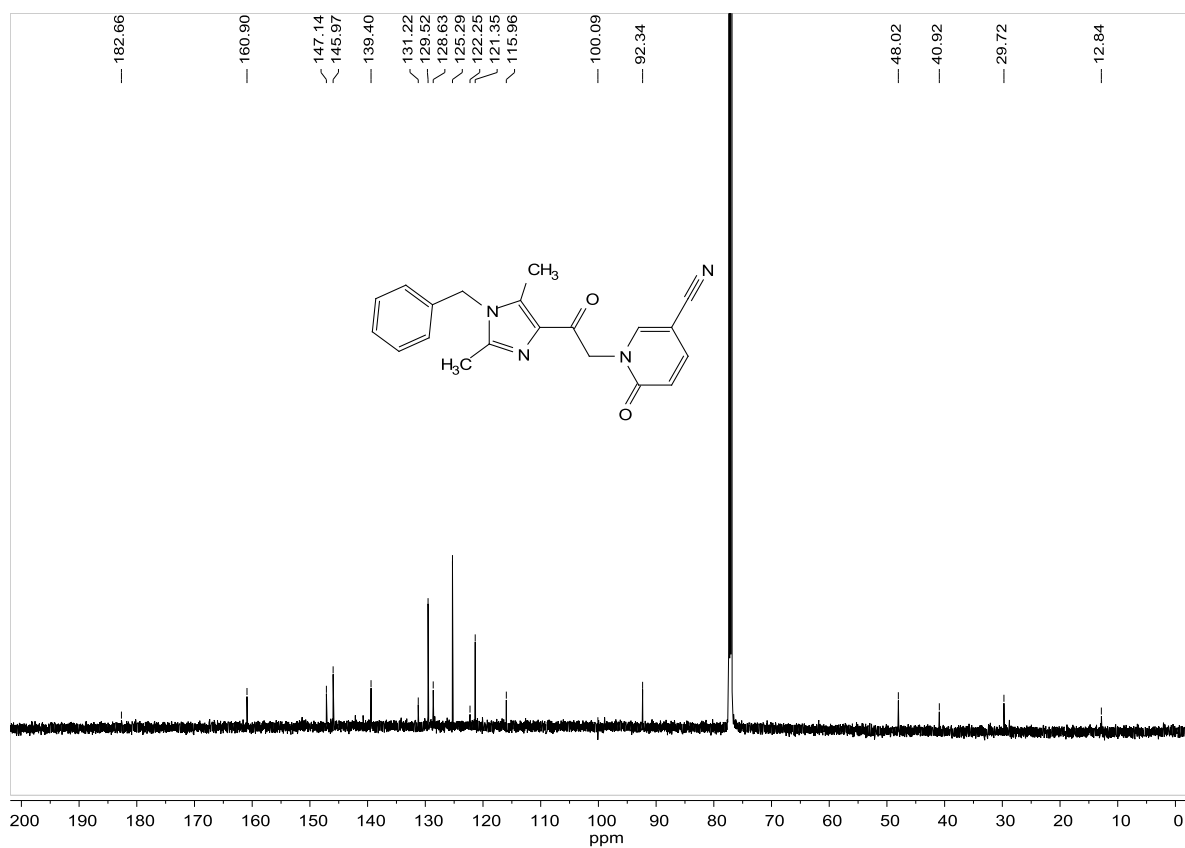


Abbildung 7.65:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **21**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 151 MHz.

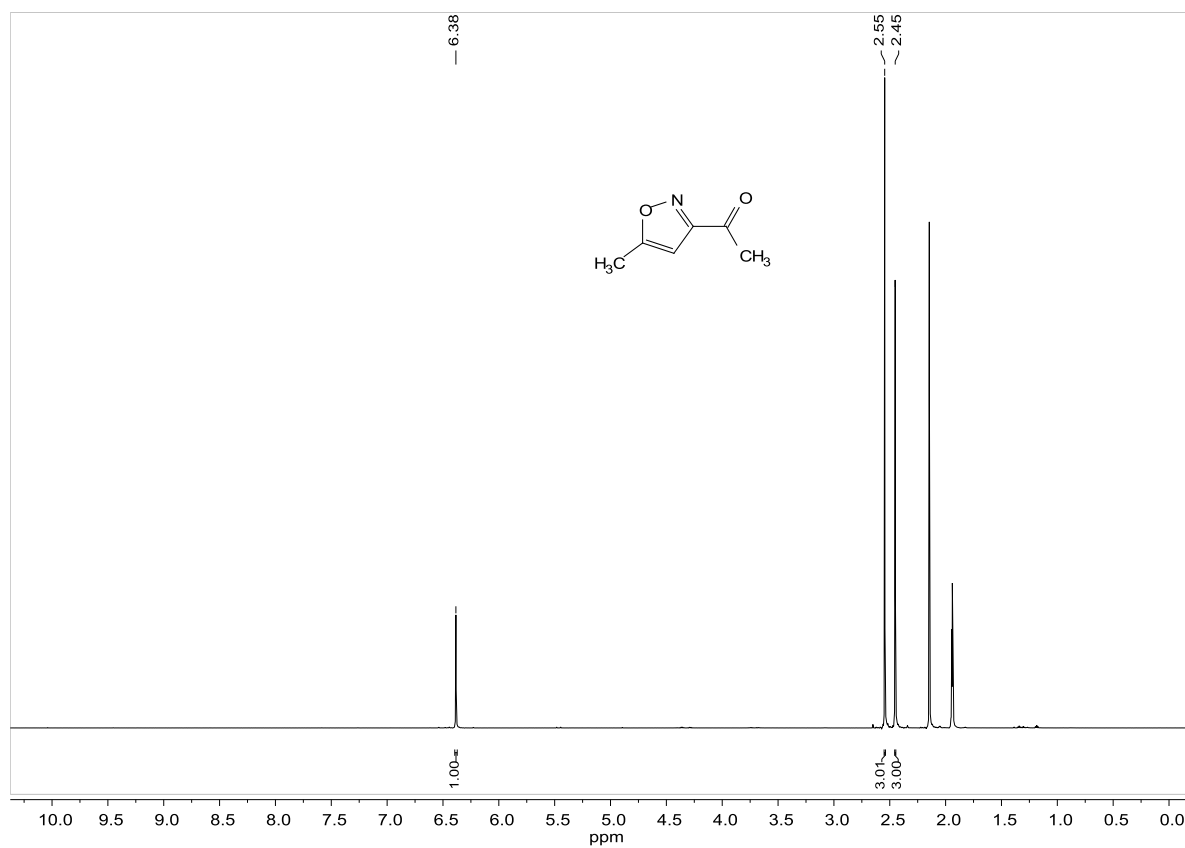


Abbildung 7.66:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **108**, aufgenommen in  $\text{CD}_3\text{CN}$  bei 600 MHz.

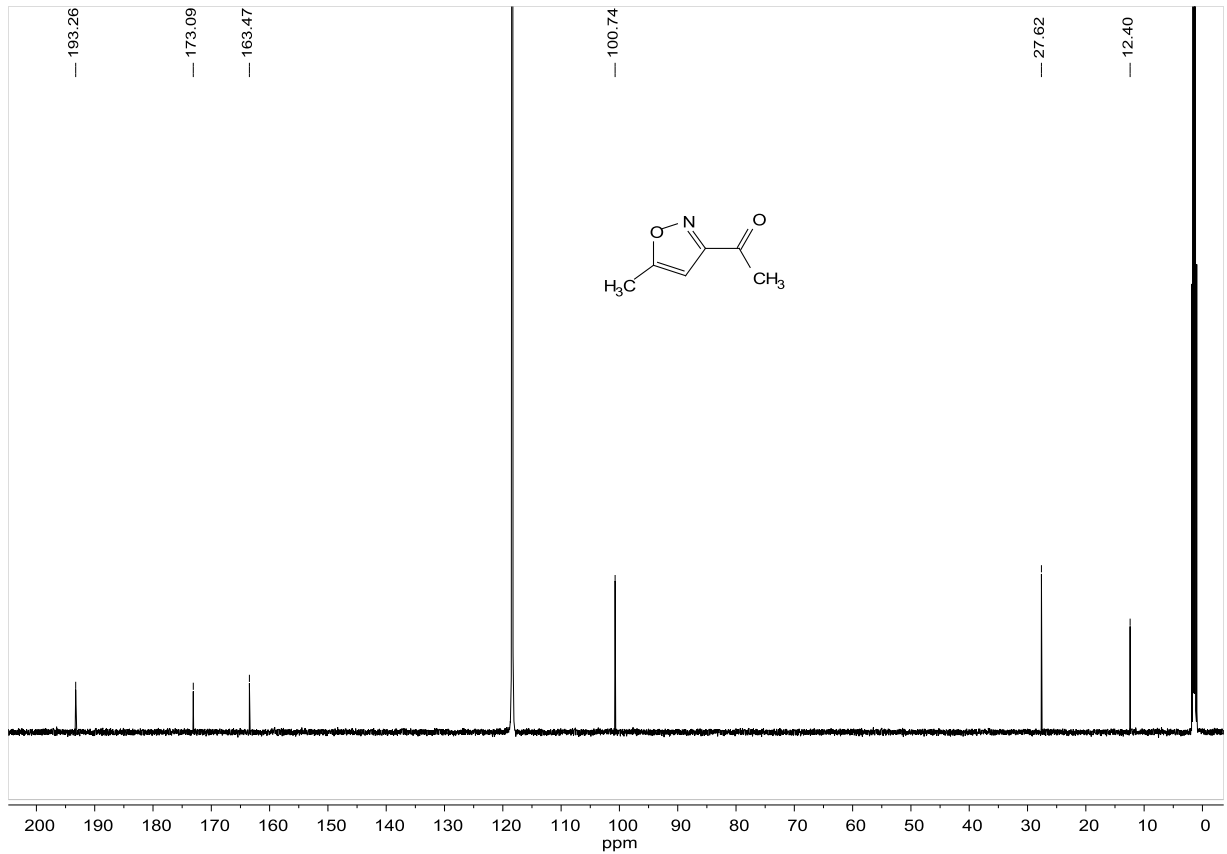


Abbildung 7.67:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **108**, aufgenommen in  $\text{CD}_3\text{CN}$  bei 151 MHz.

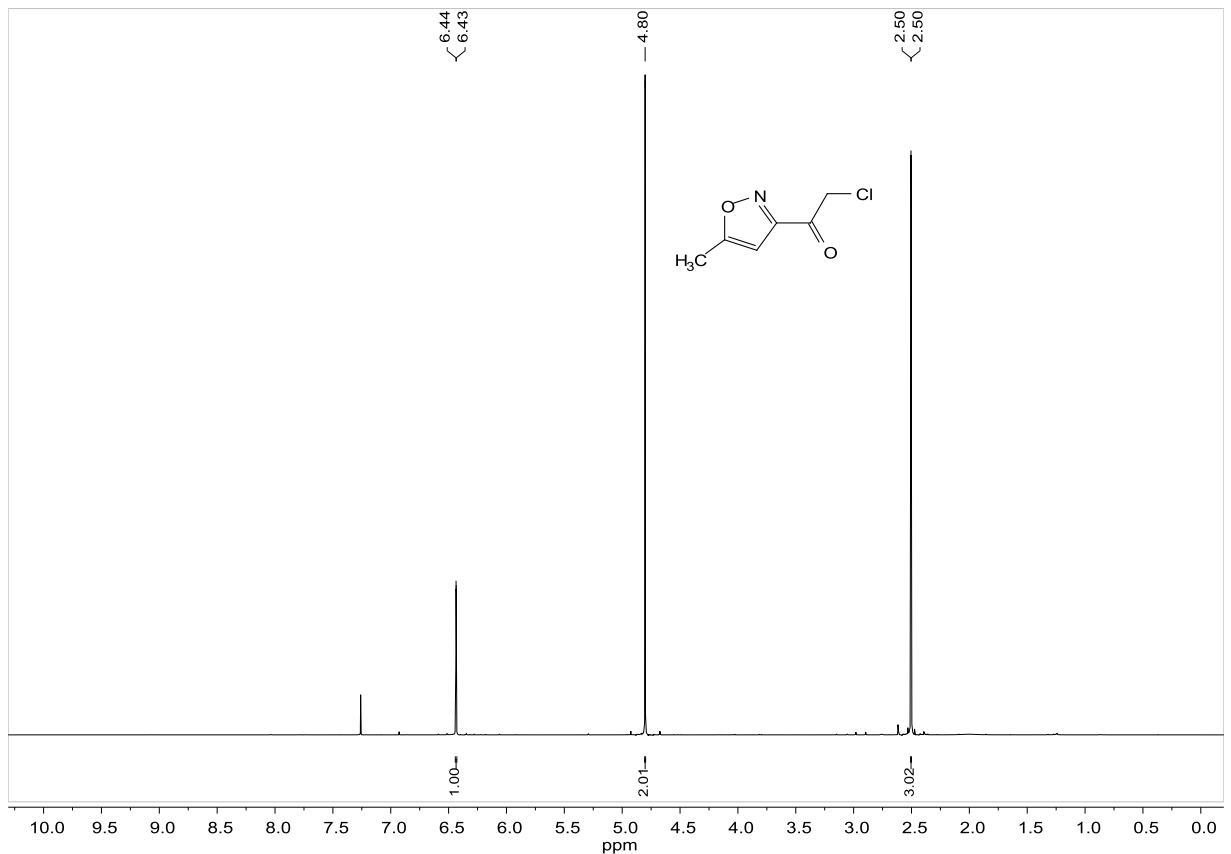


Abbildung 7.68:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **14**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.

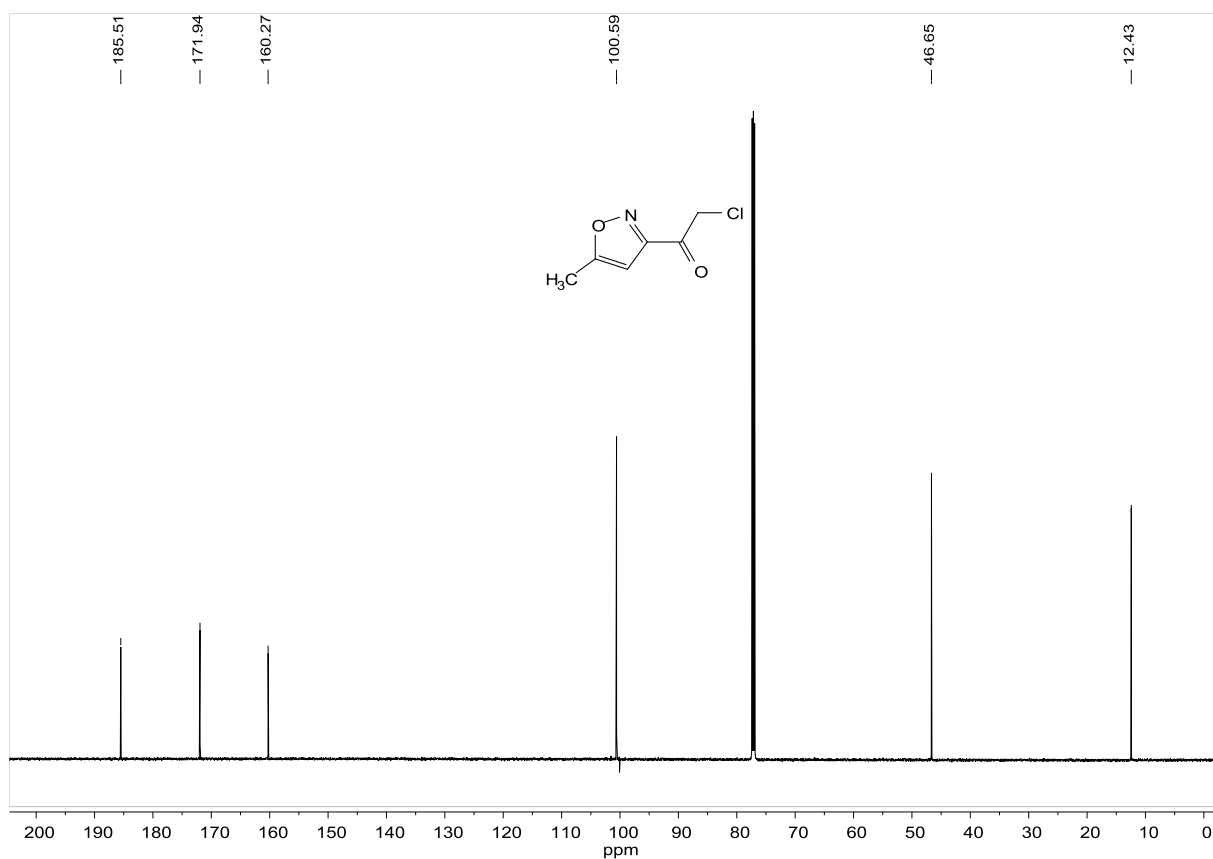


Abbildung 7.69: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Verbindung **14**, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 151 MHz.

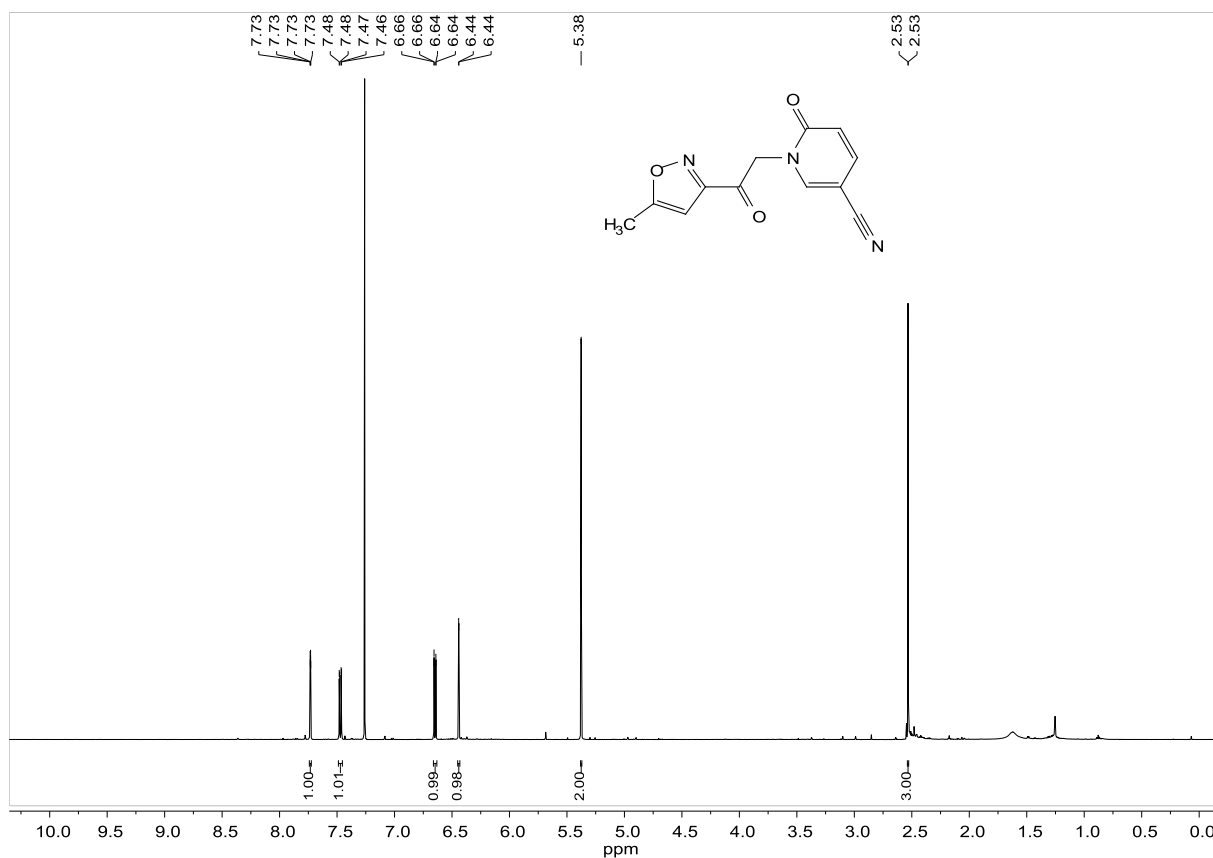


Abbildung 7.70: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **105**, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 600 MHz.

## 7. Anhang

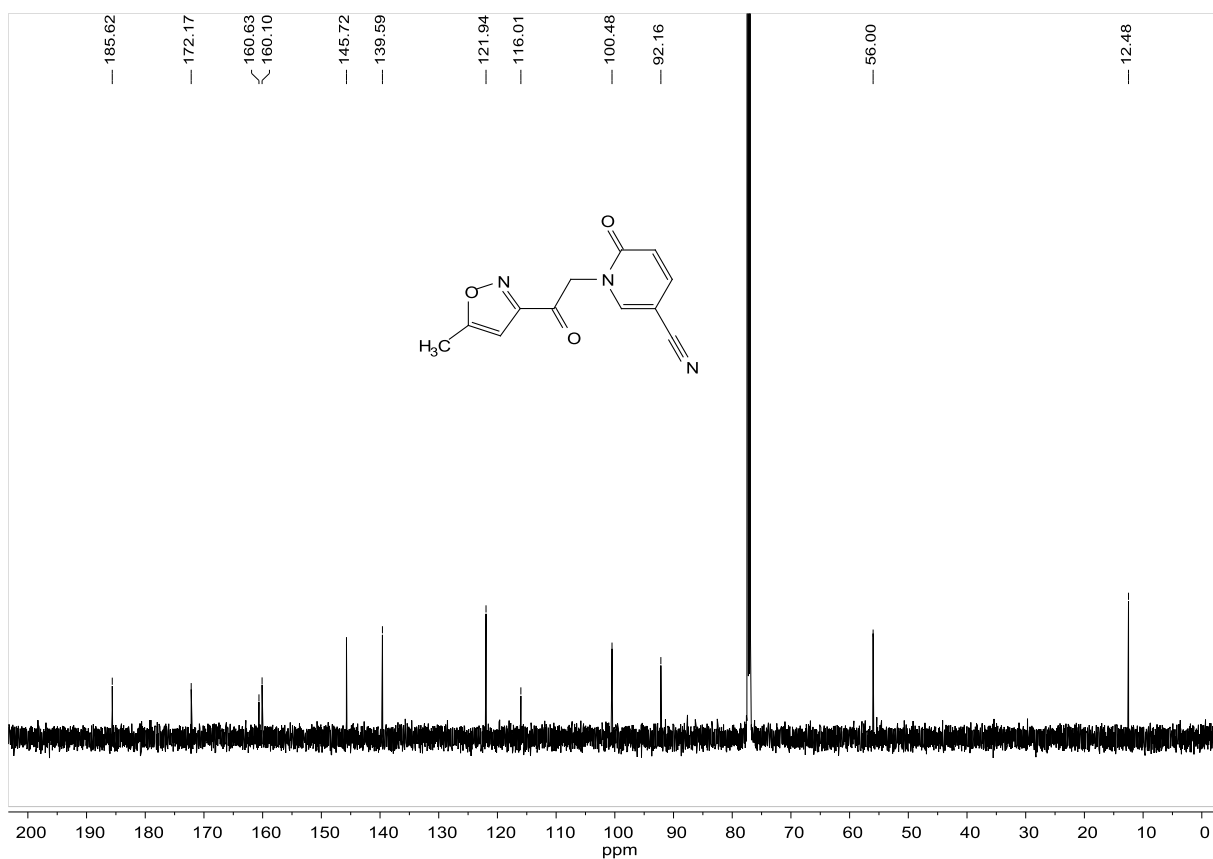


Abbildung 7.71:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **105**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 151 MHz.

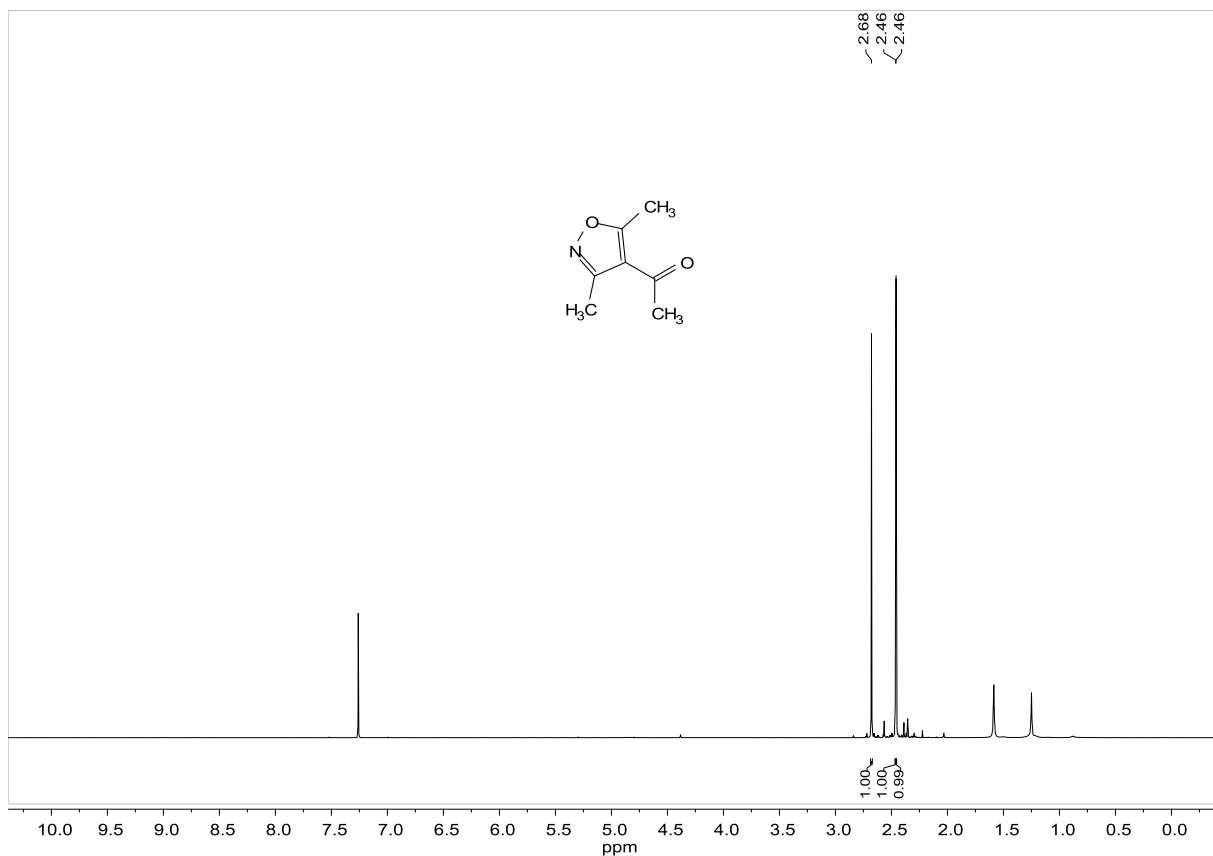


Abbildung 7.72:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **120**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 400 MHz.

## 7. Anhang

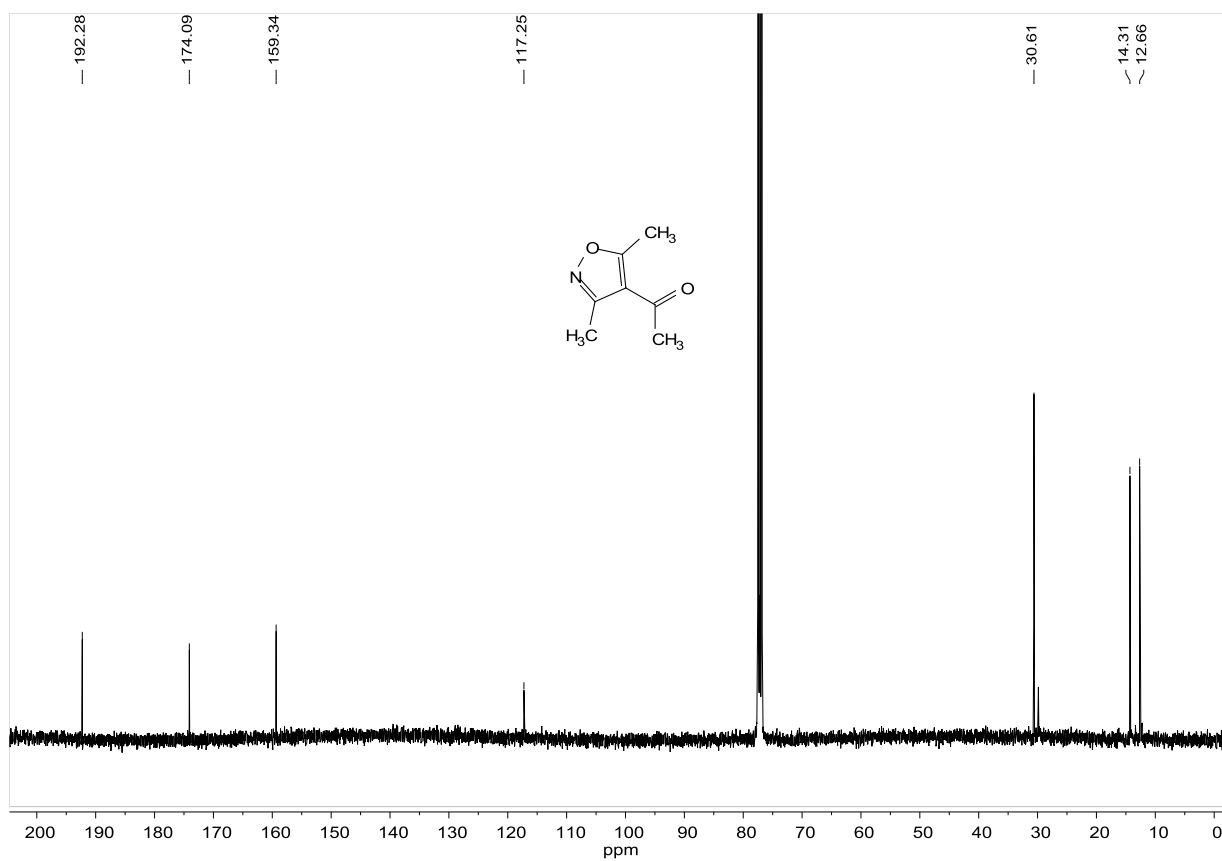


Abbildung 7.73:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **120**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 101 MHz.

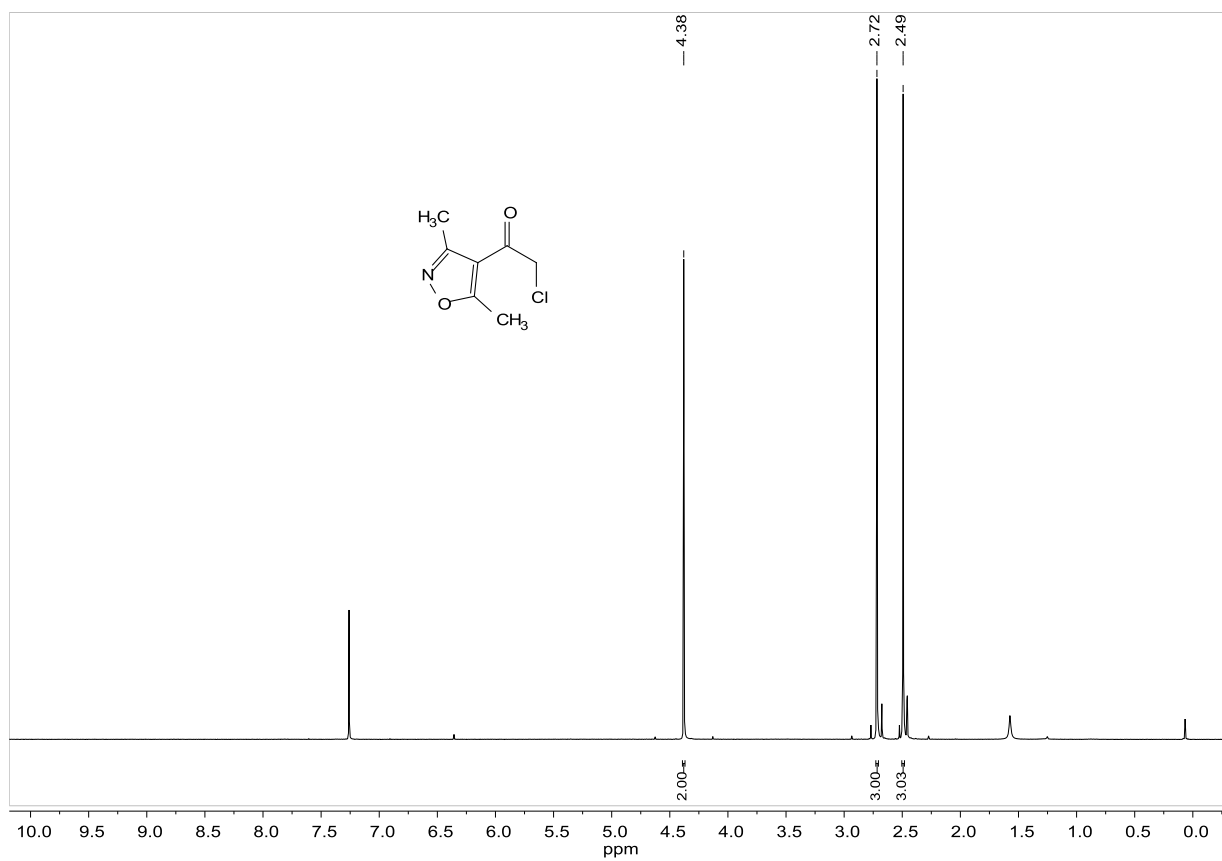


Abbildung 7.74:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **13**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 400 MHz.

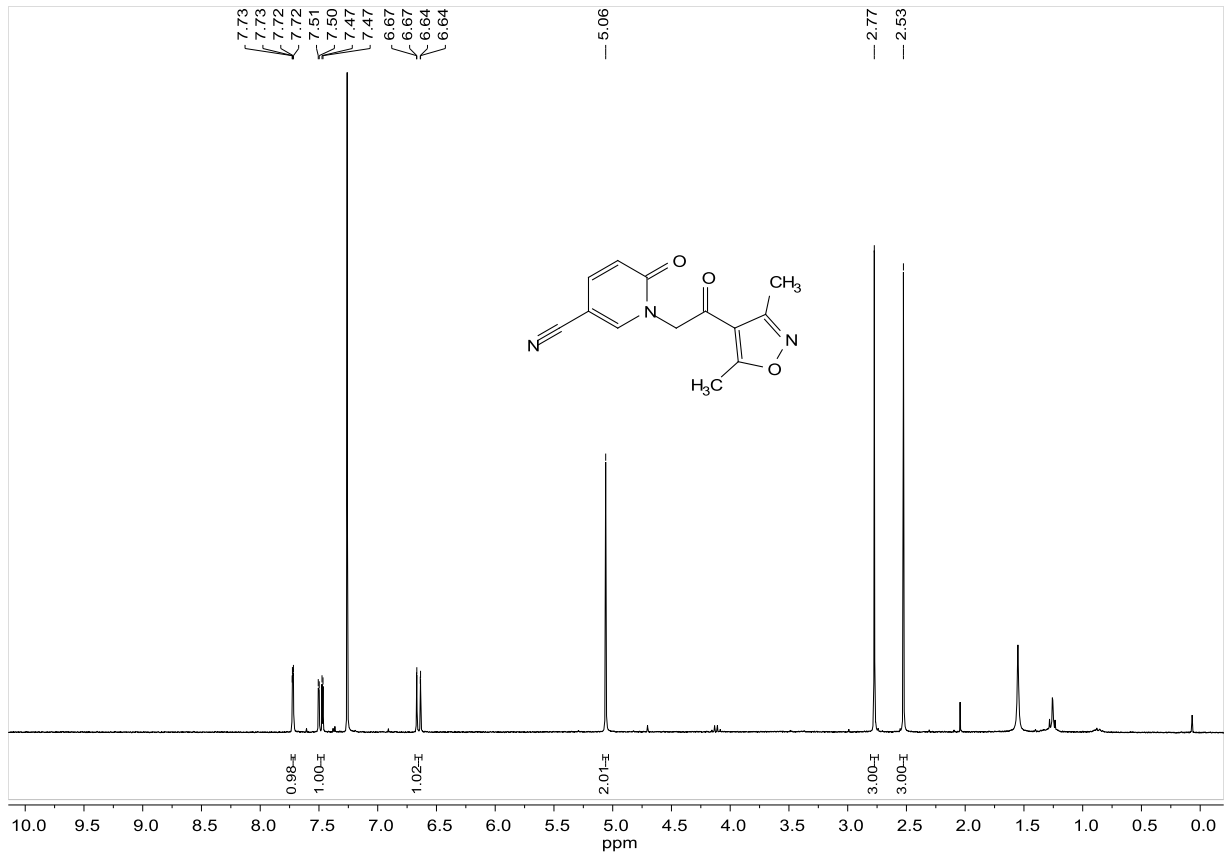


Abbildung 7.75:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **104**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 400 MHz.

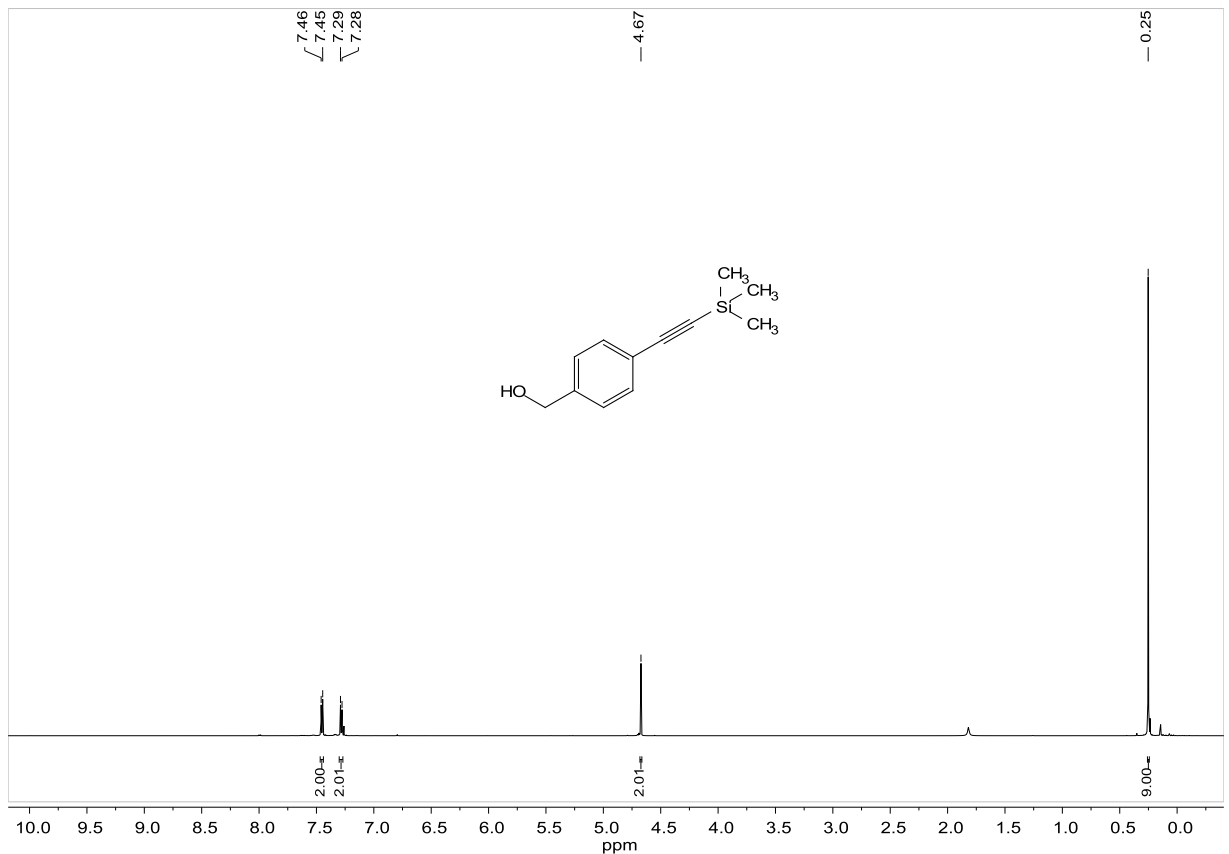


Abbildung 7.76:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **178**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.

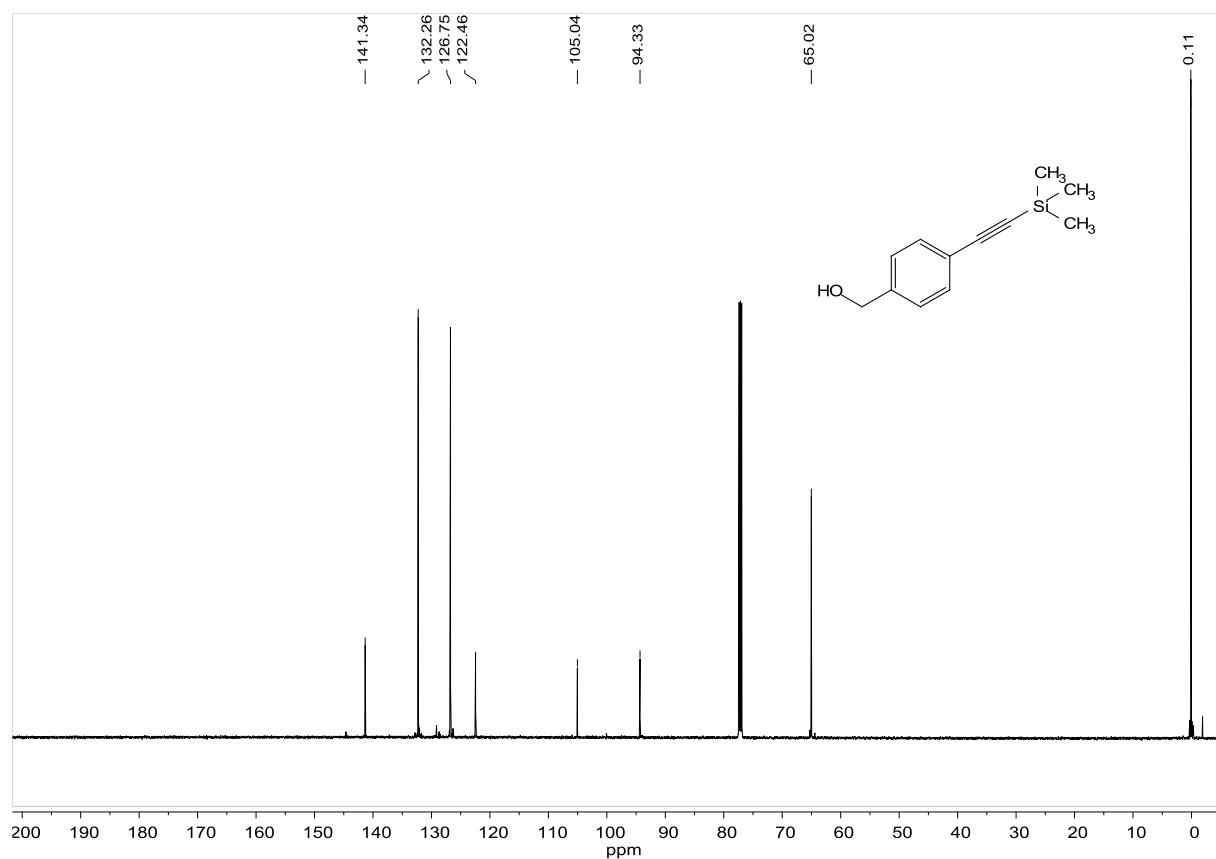


Abbildung 7.77:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **178**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 151 MHz.

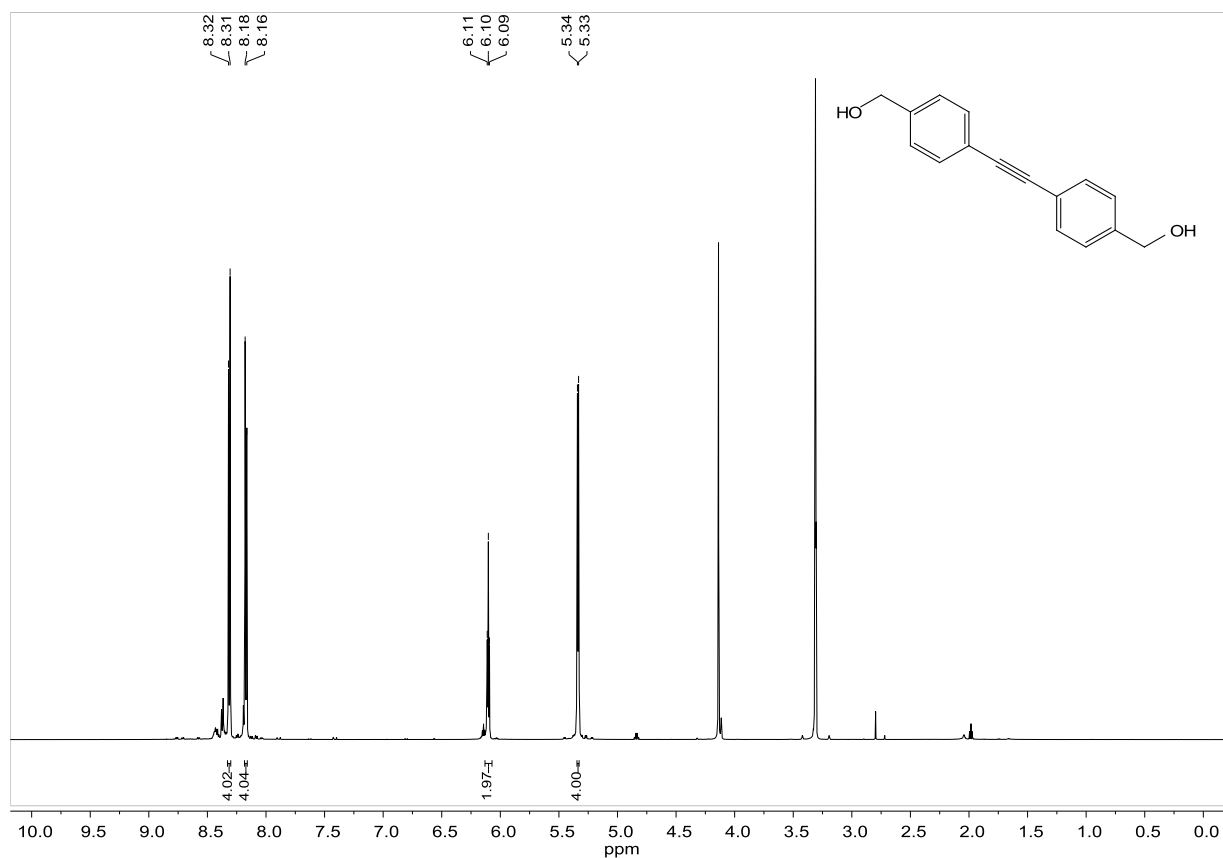


Abbildung 7.78:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **179**, aufgenommen in MeOD bei 600 MHz.



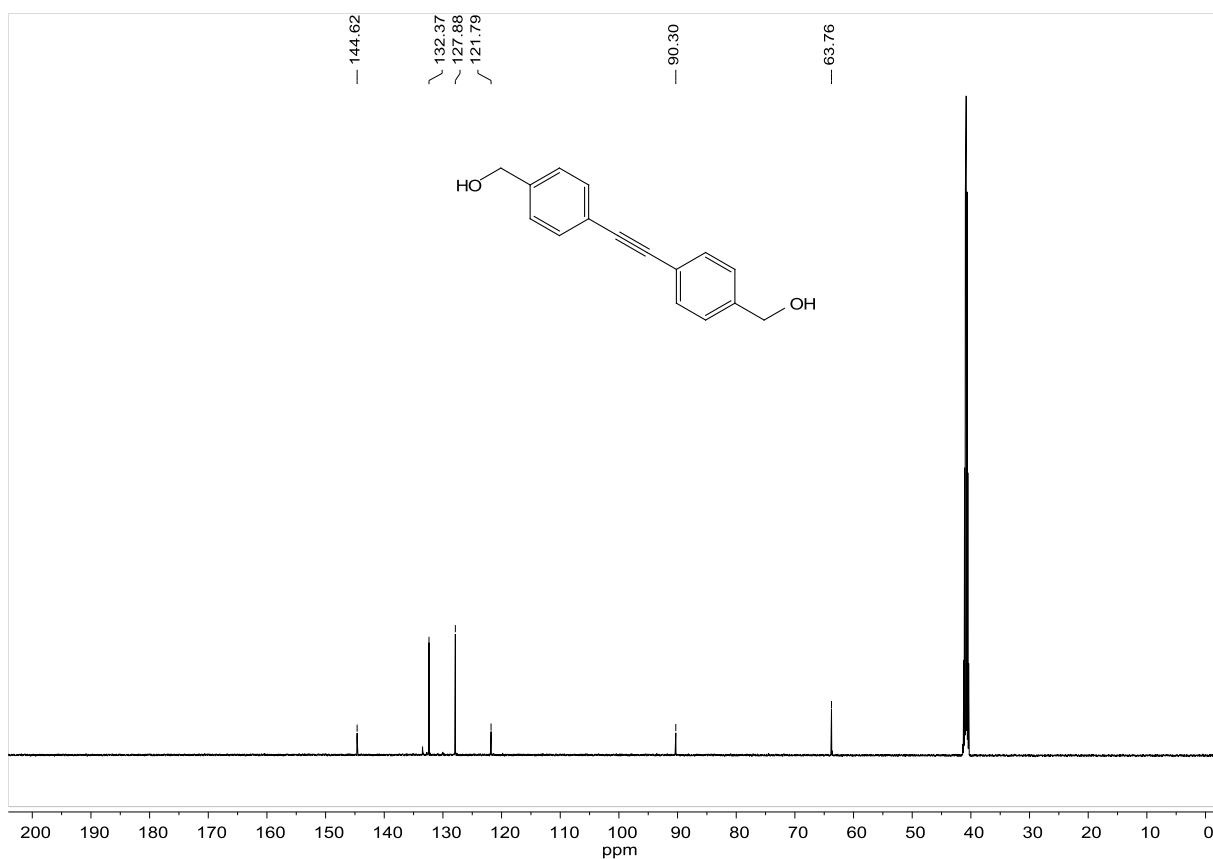


Abbildung 7.79:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung 179, aufgenommen in MeOD bei 151 MHz.

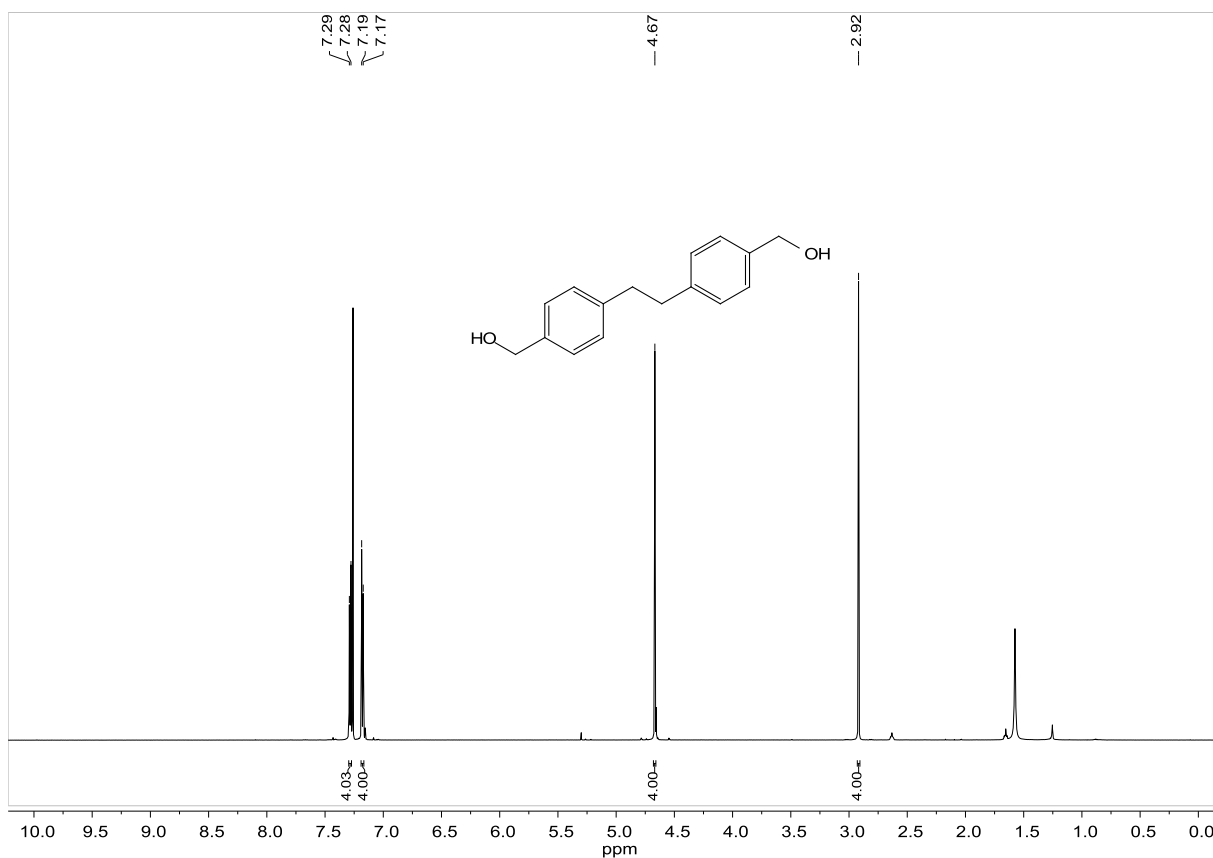


Abbildung 7.80:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung 180, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.

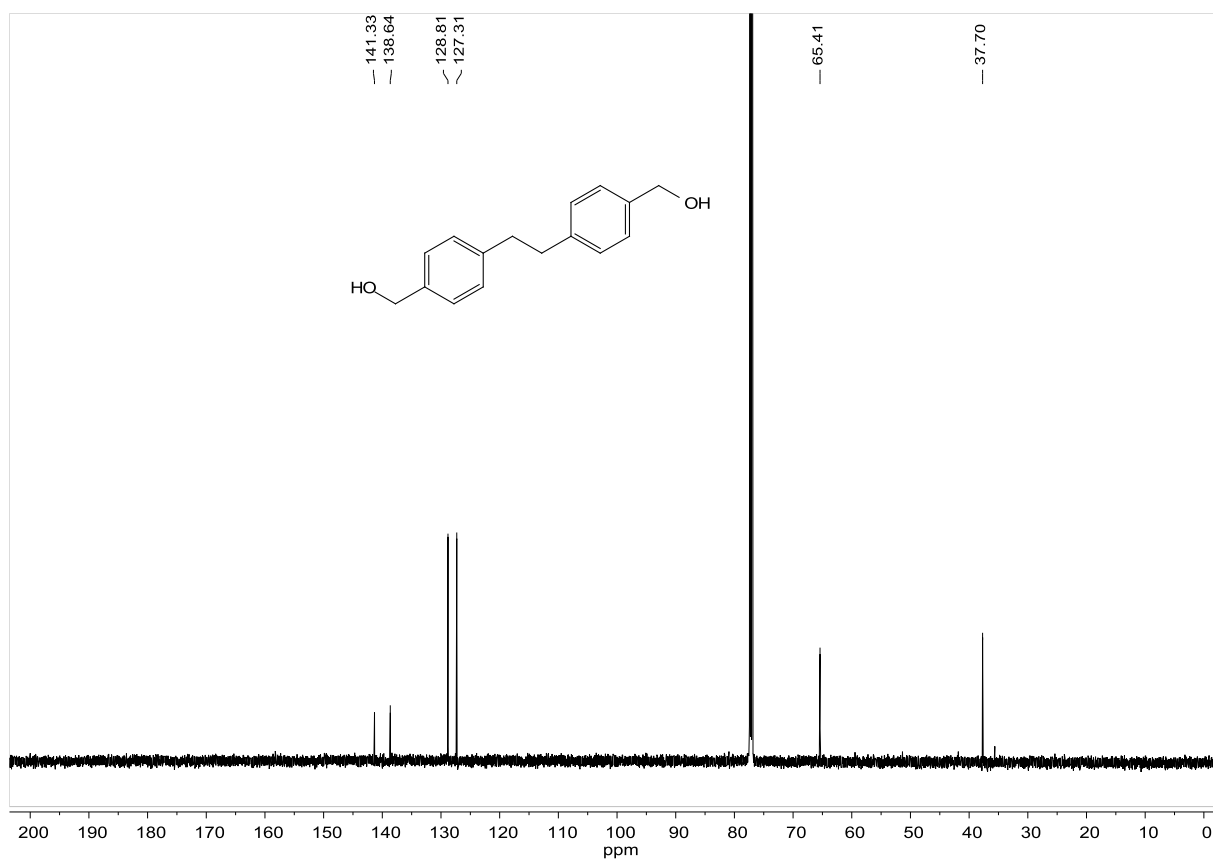


Abbildung 7.81:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **180**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 151 MHz.

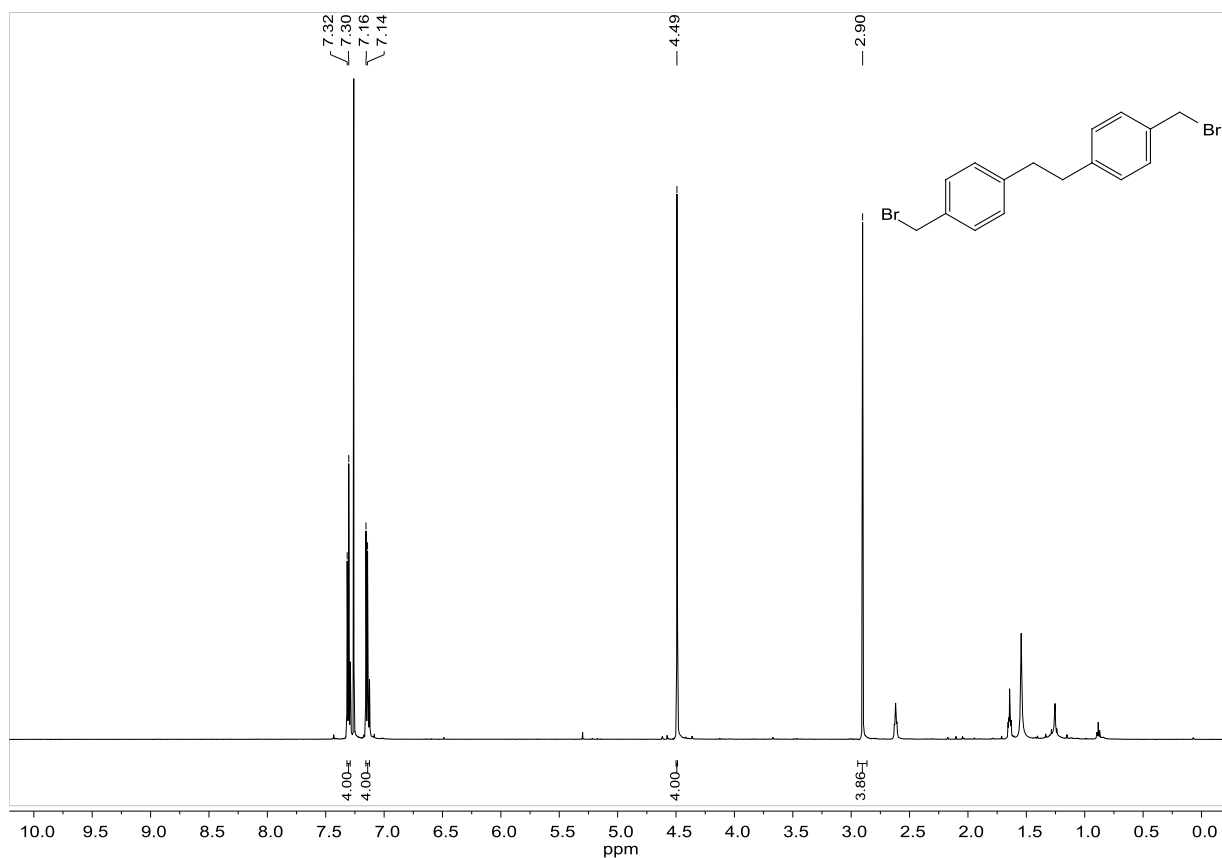


Abbildung 7.82:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **24**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.

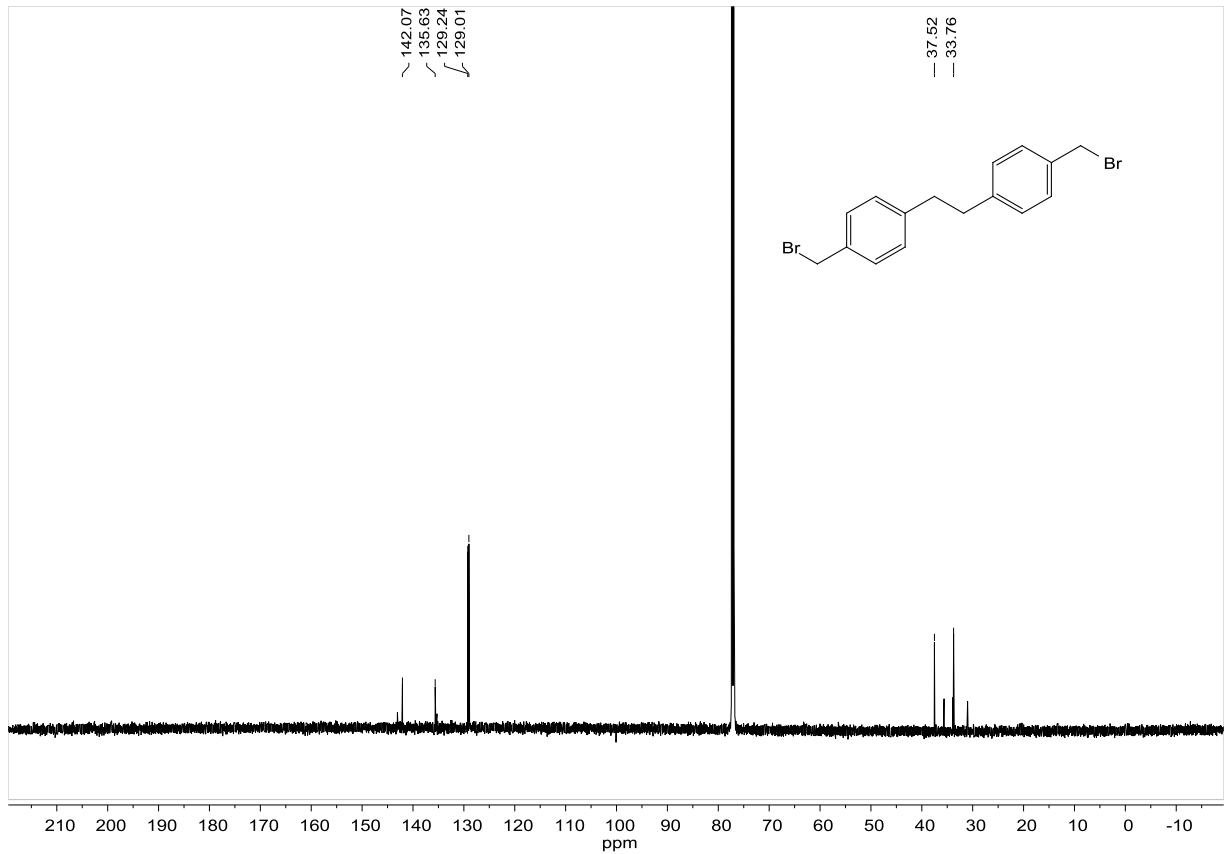


Abbildung 7.83:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **24**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 151 MHz.

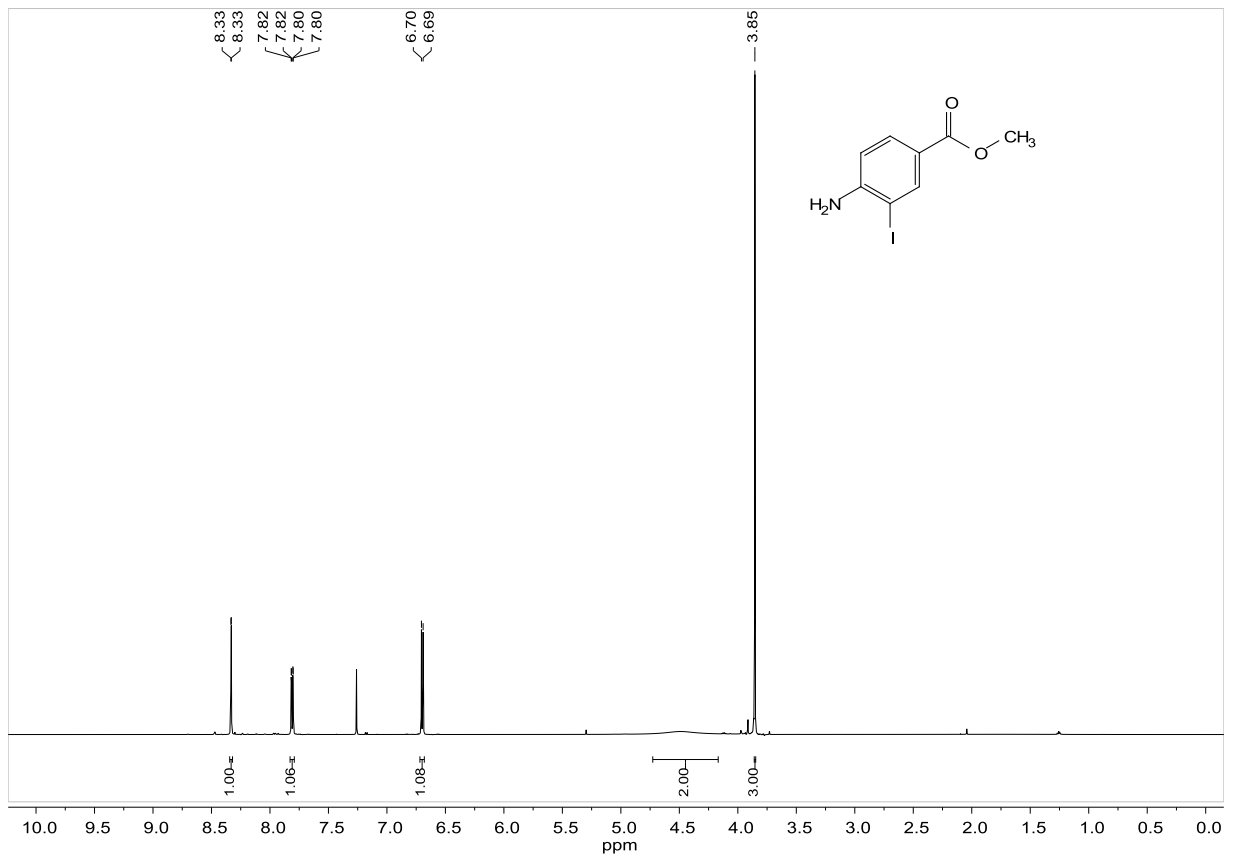


Abbildung 7.84:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **197**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.

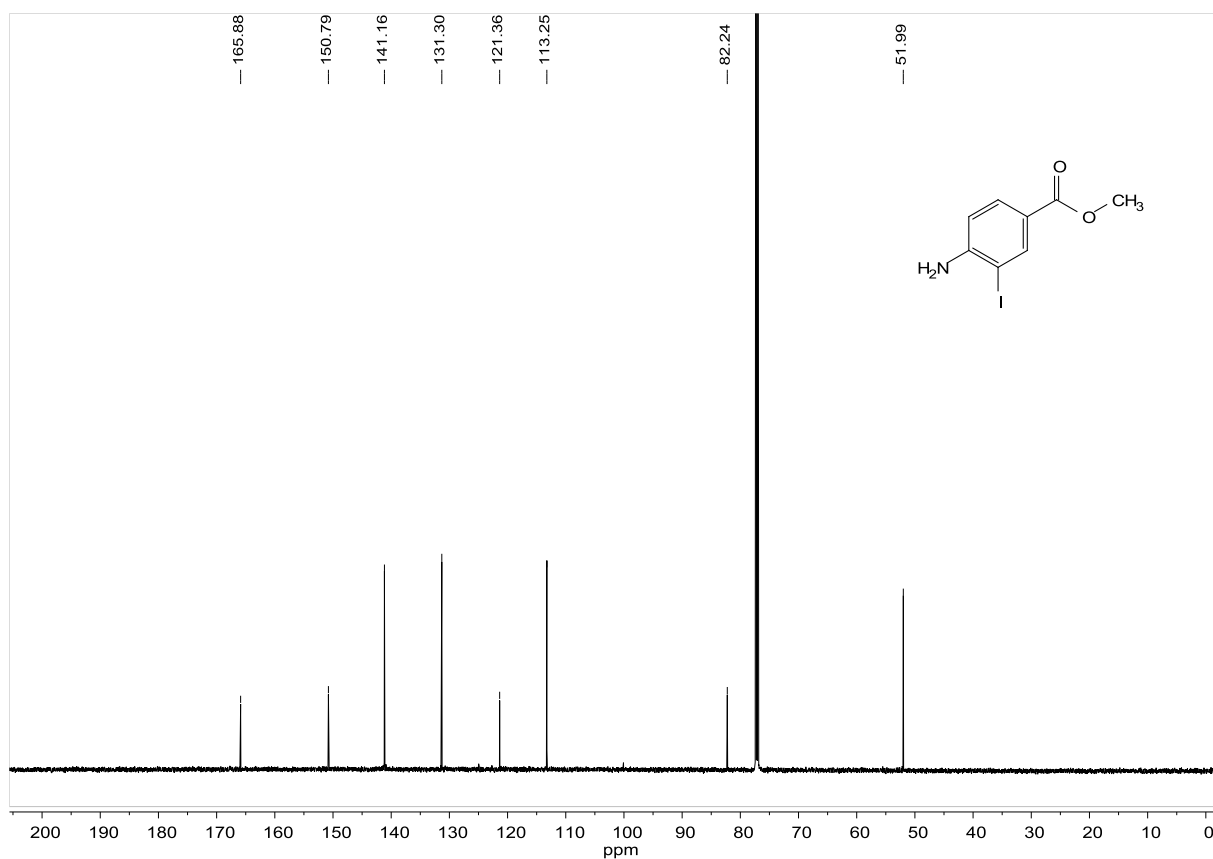


Abbildung 7.85:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **197**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 151 MHz.

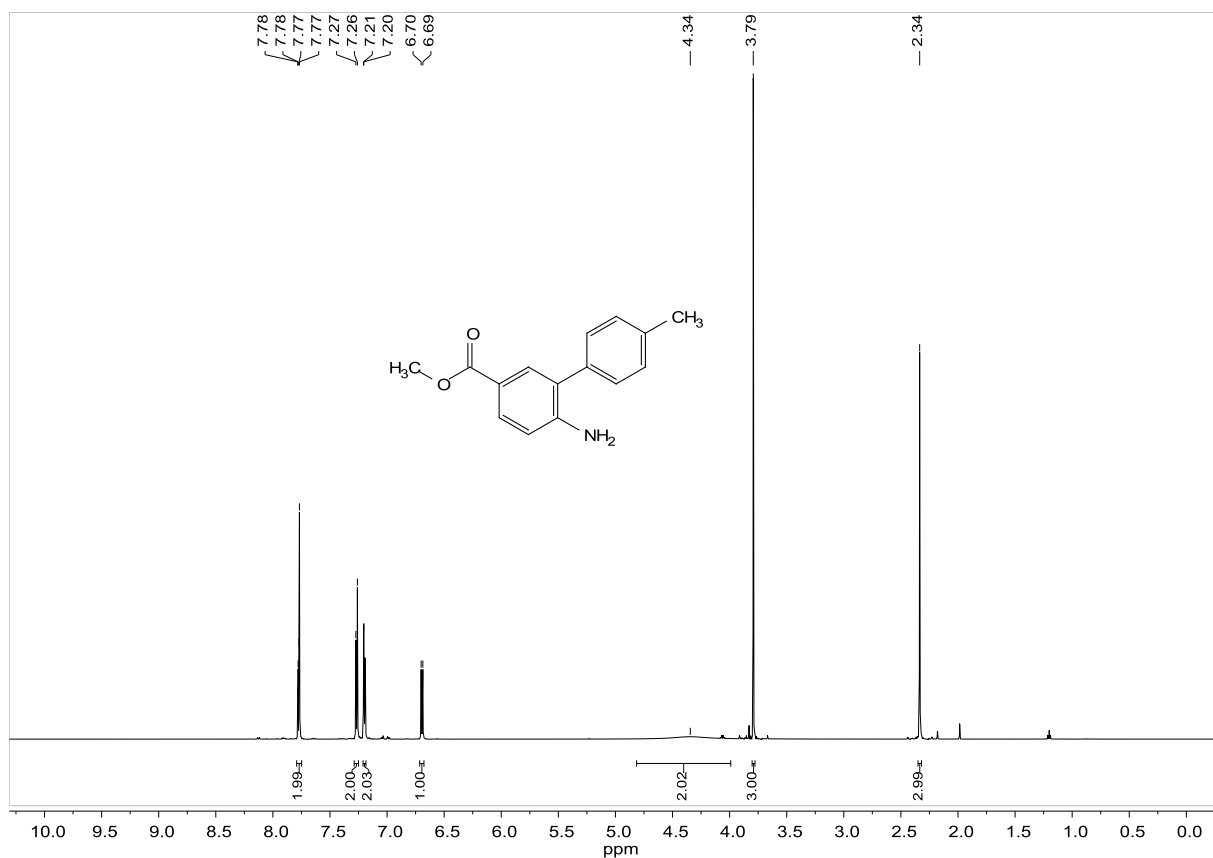


Abbildung 7.86:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **198**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.

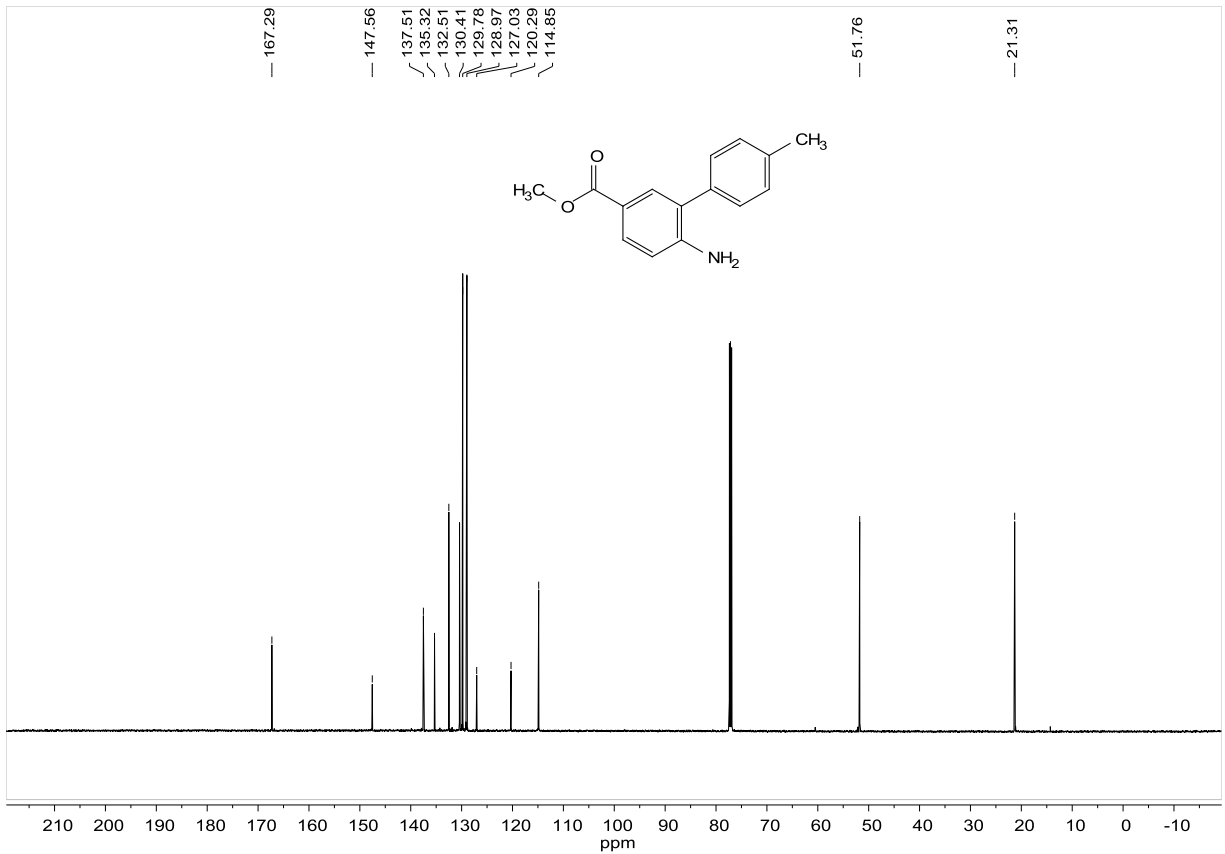


Abbildung 7.87:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung 198, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 151 MHz.

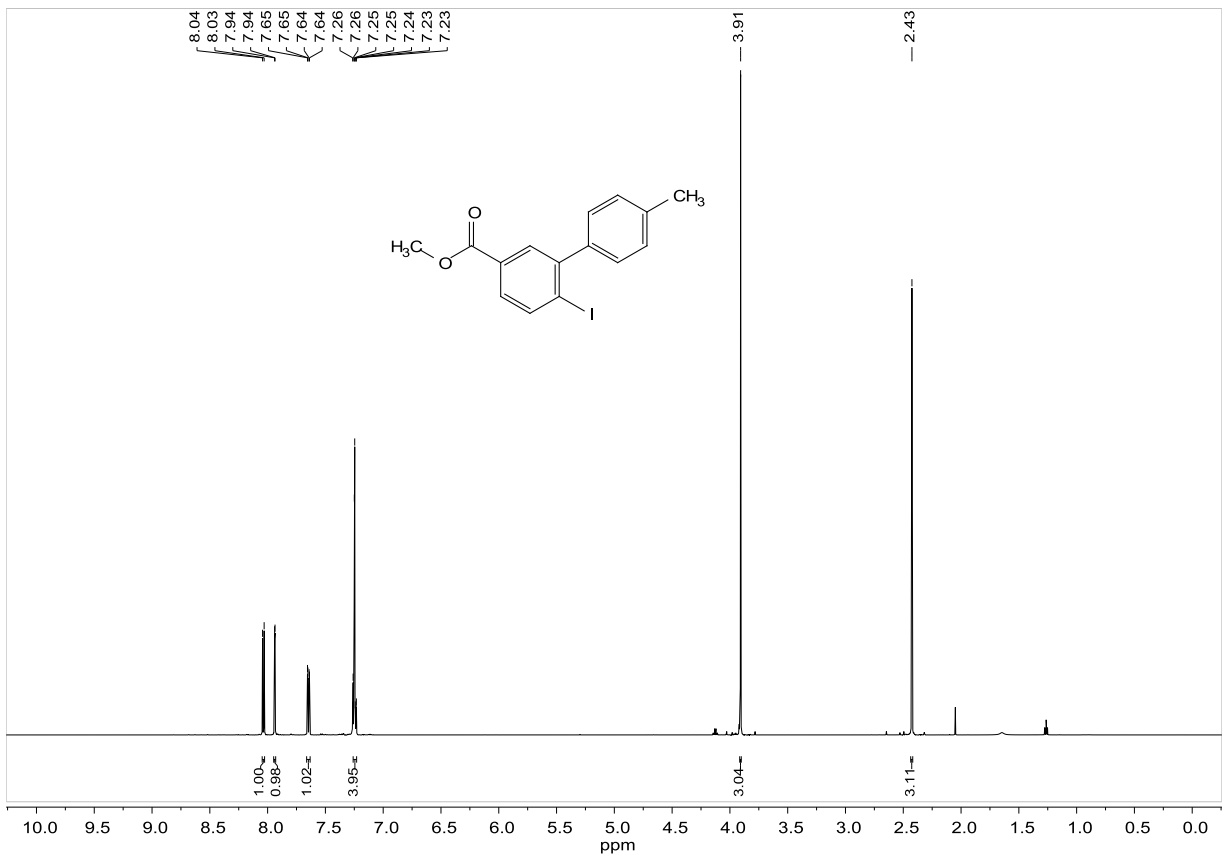


Abbildung 7.88:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung 199, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.

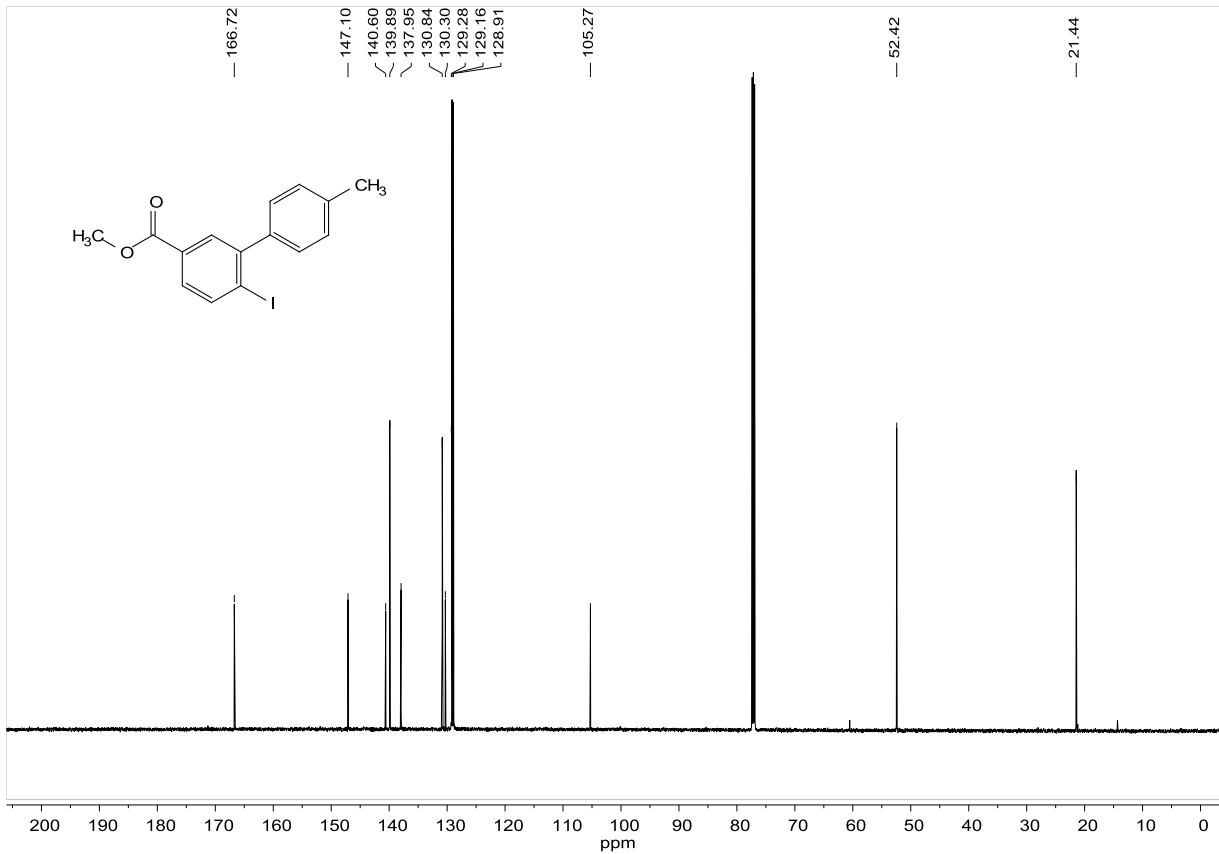


Abbildung 7.89: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Verbindung **199**, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 151 MHz.

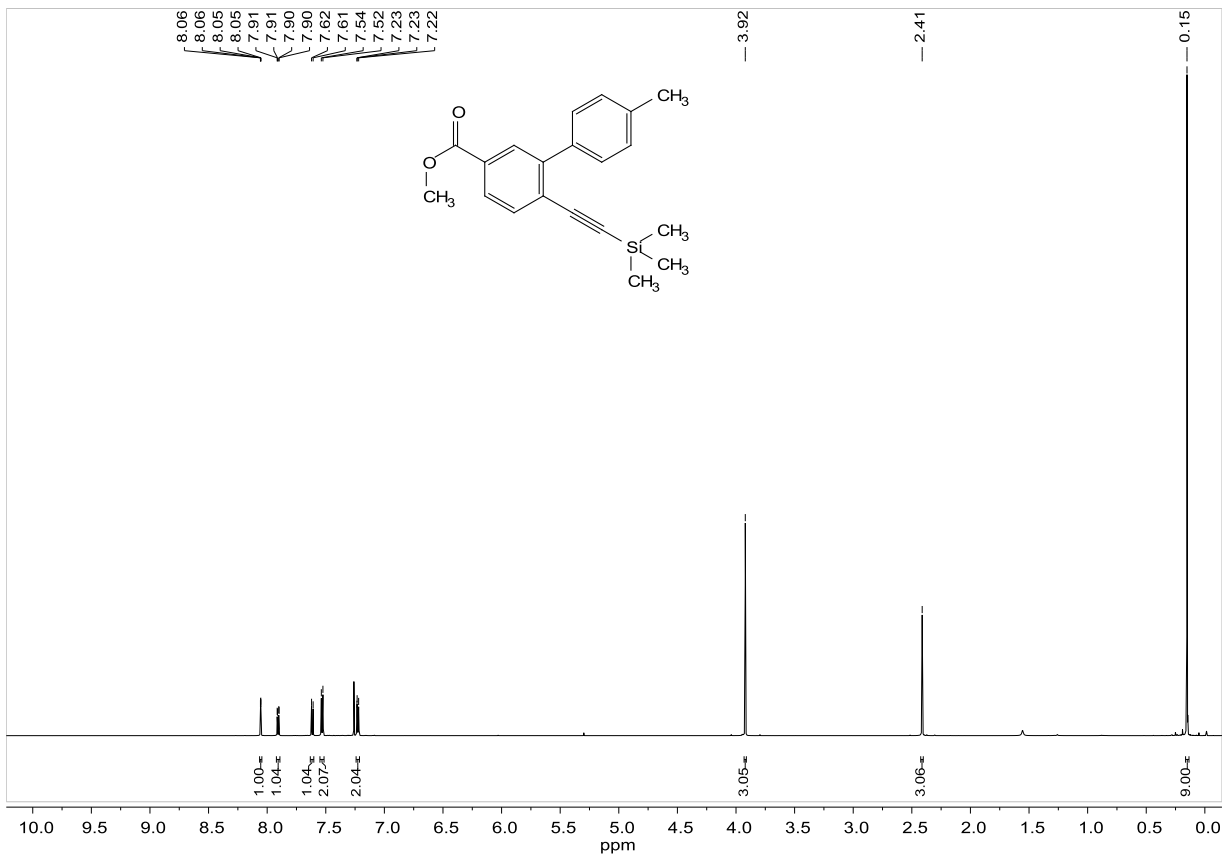


Abbildung 7.90: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **200**, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 600 MHz.

## 7. Anhang

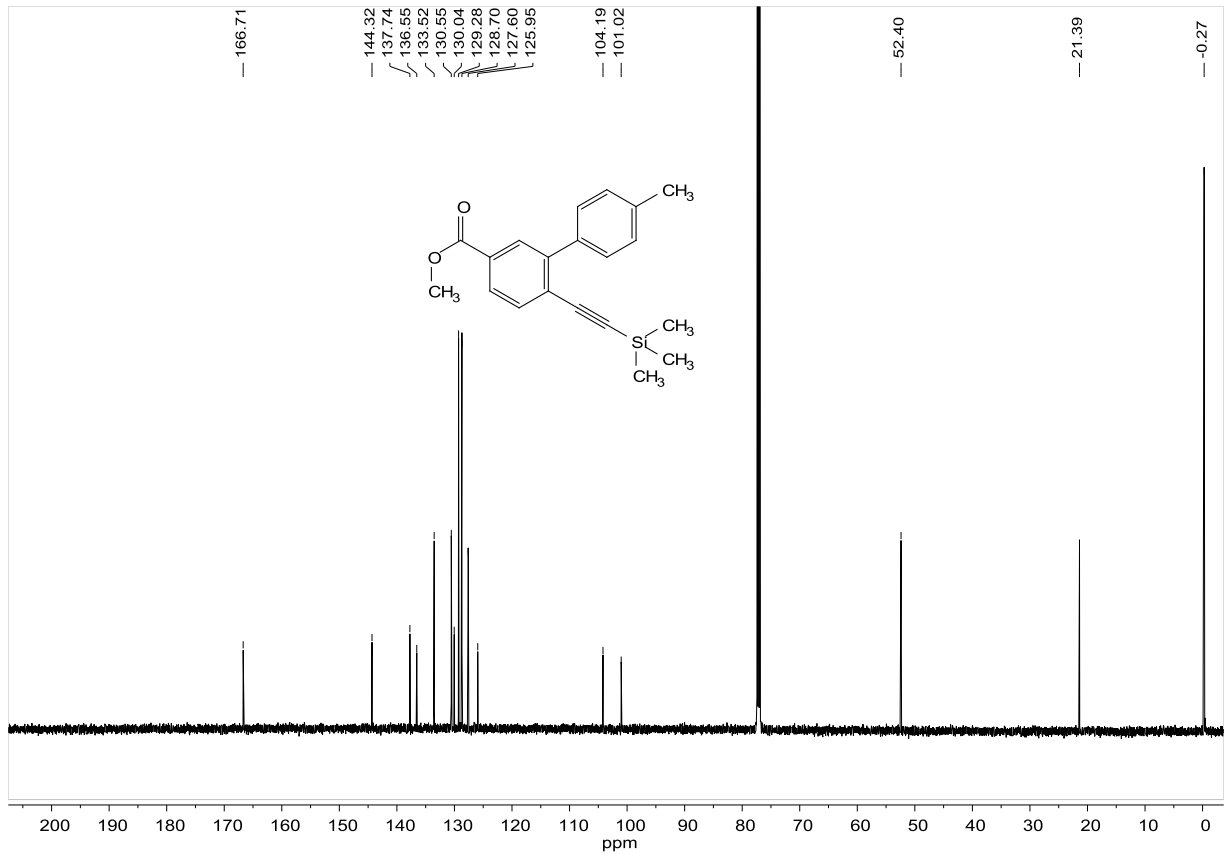


Abbildung 7.91:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **200**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 151 MHz.

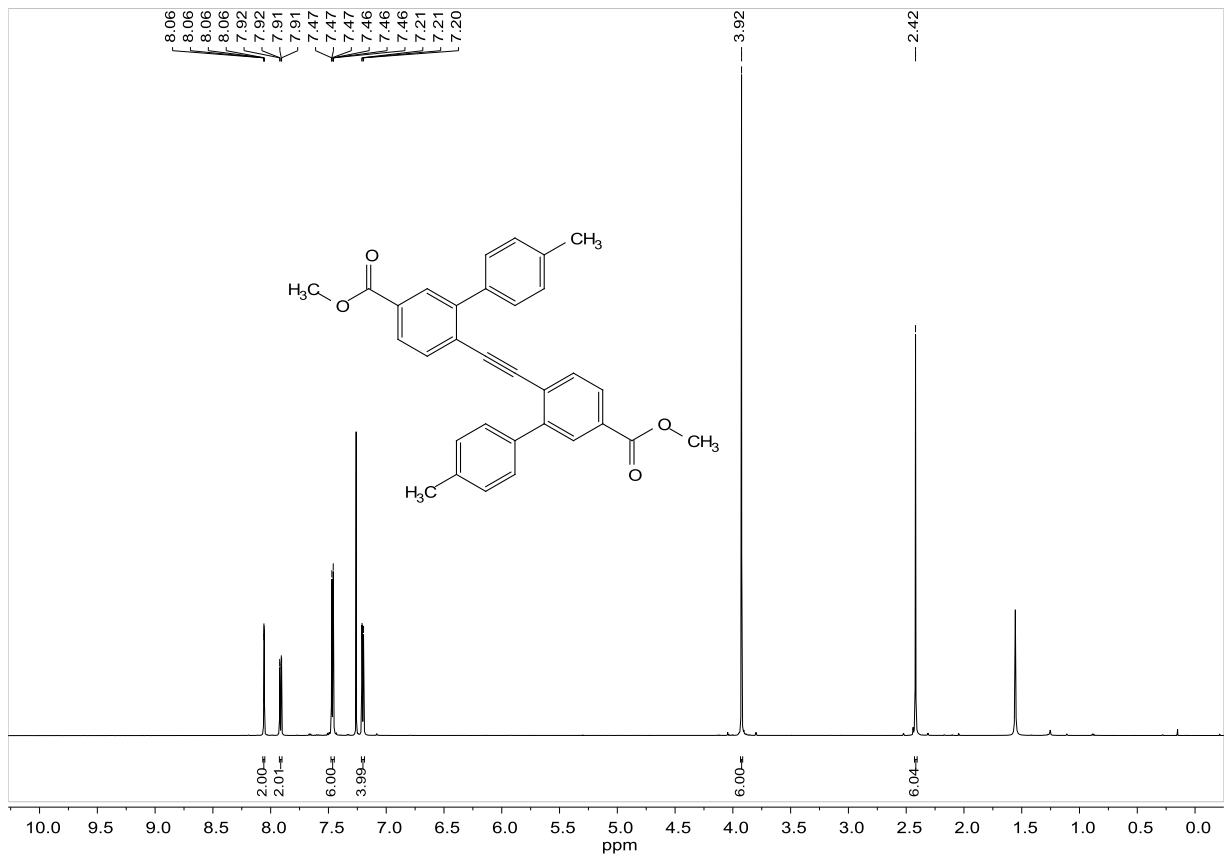


Abbildung 7.92:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **201**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.

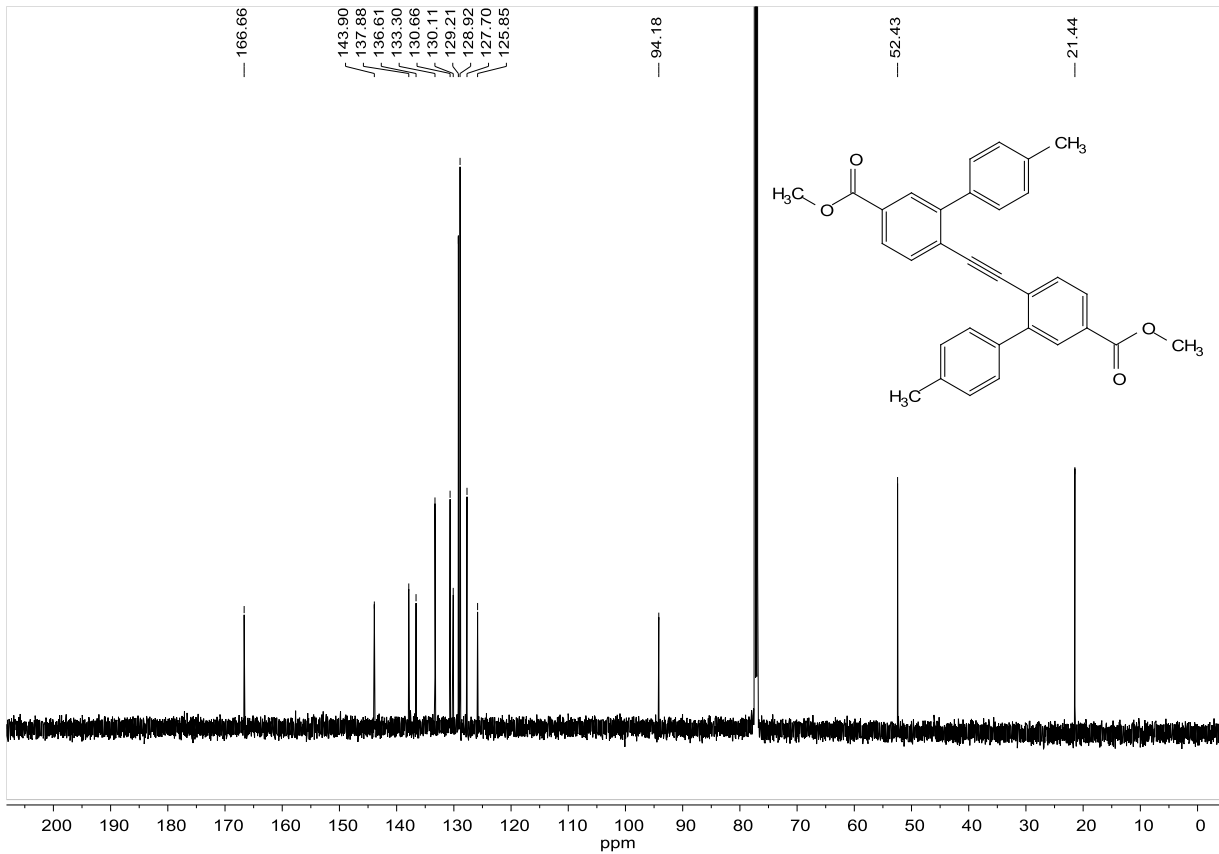


Abbildung 7.93:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **201**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 151 MHz.

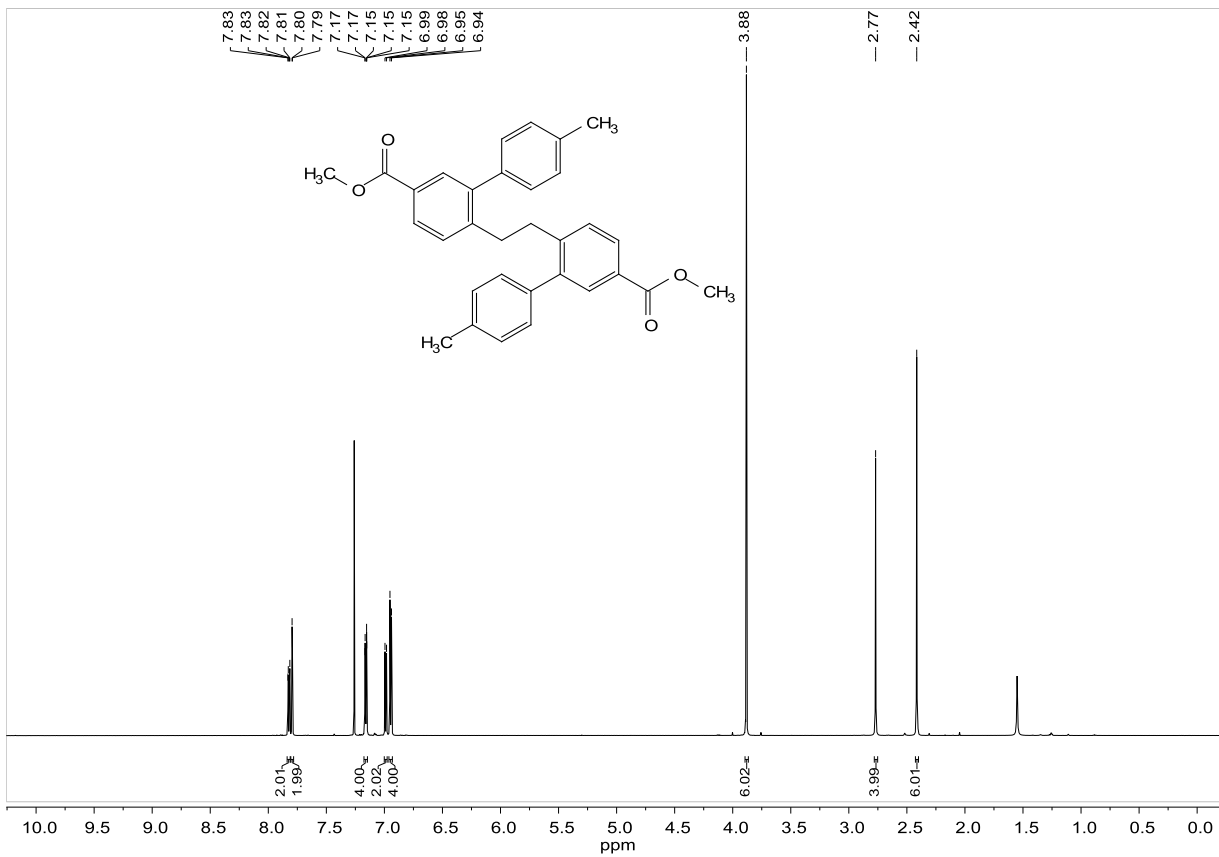
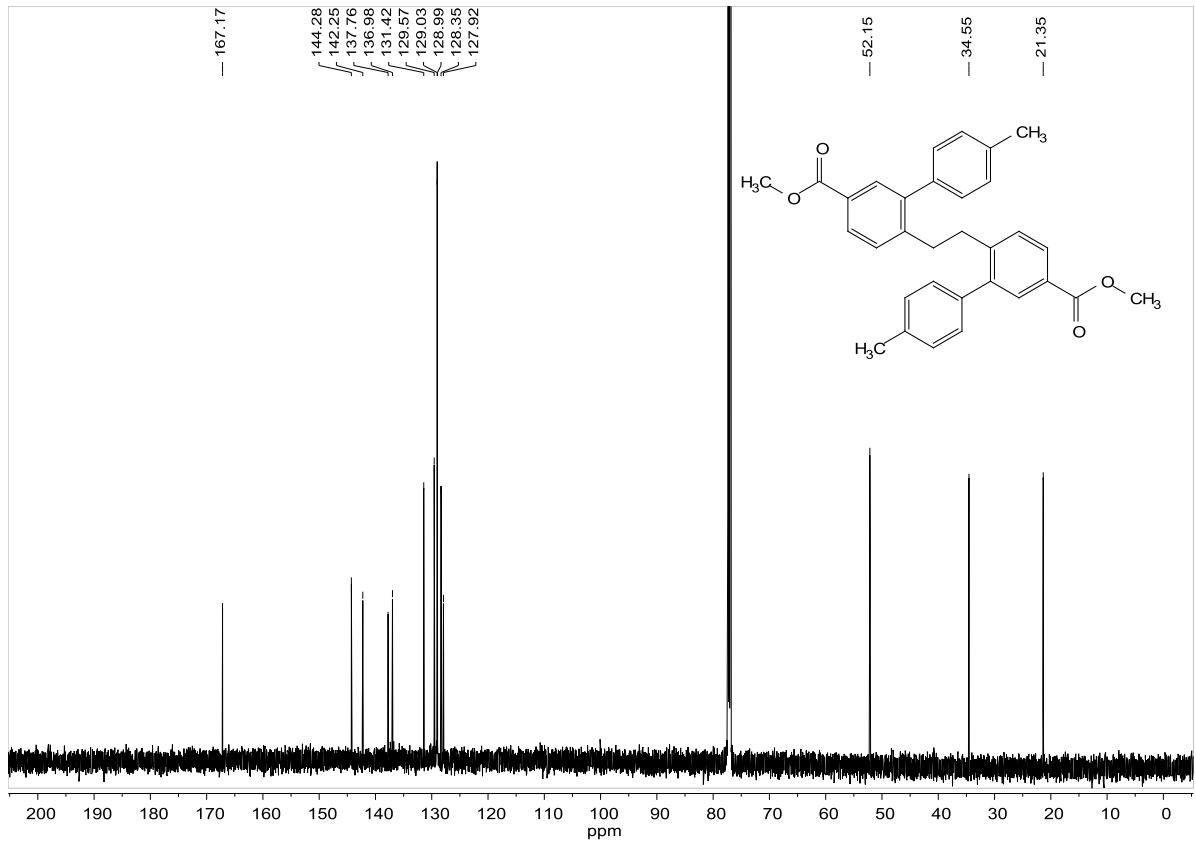
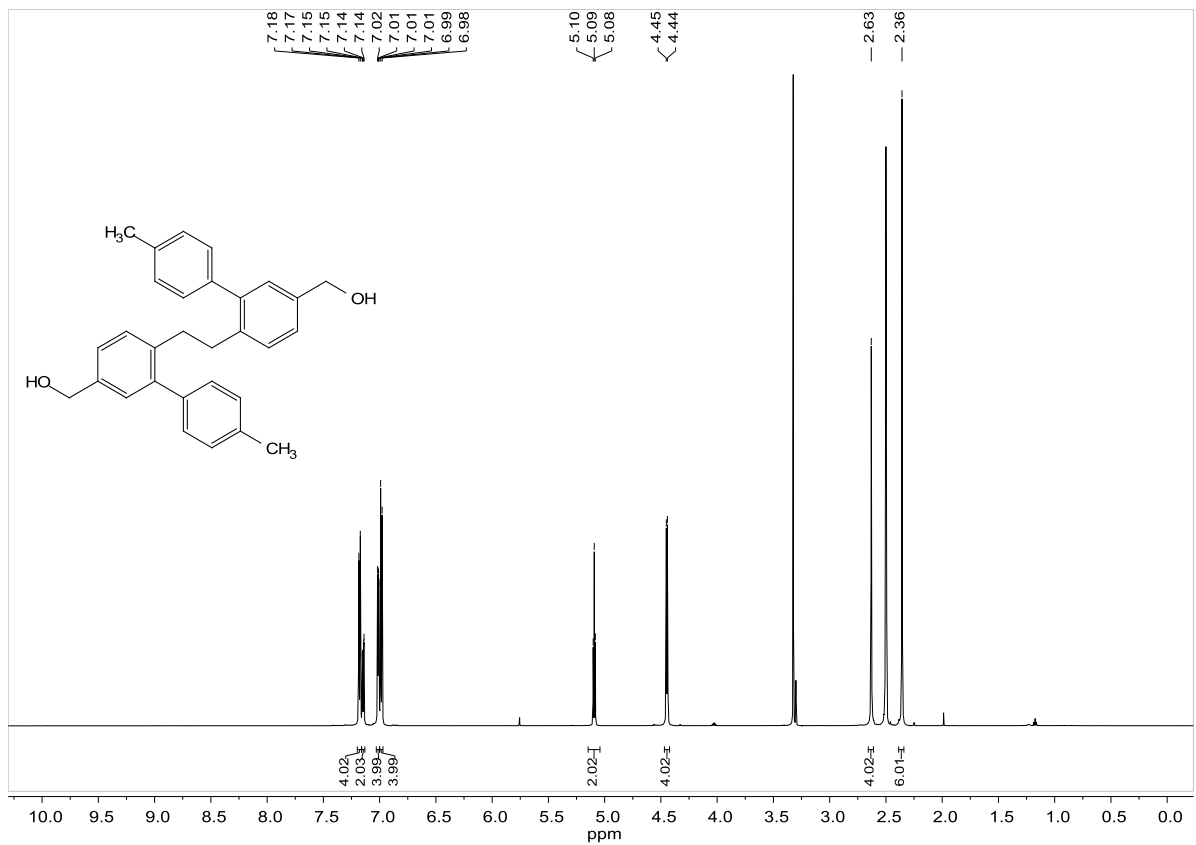
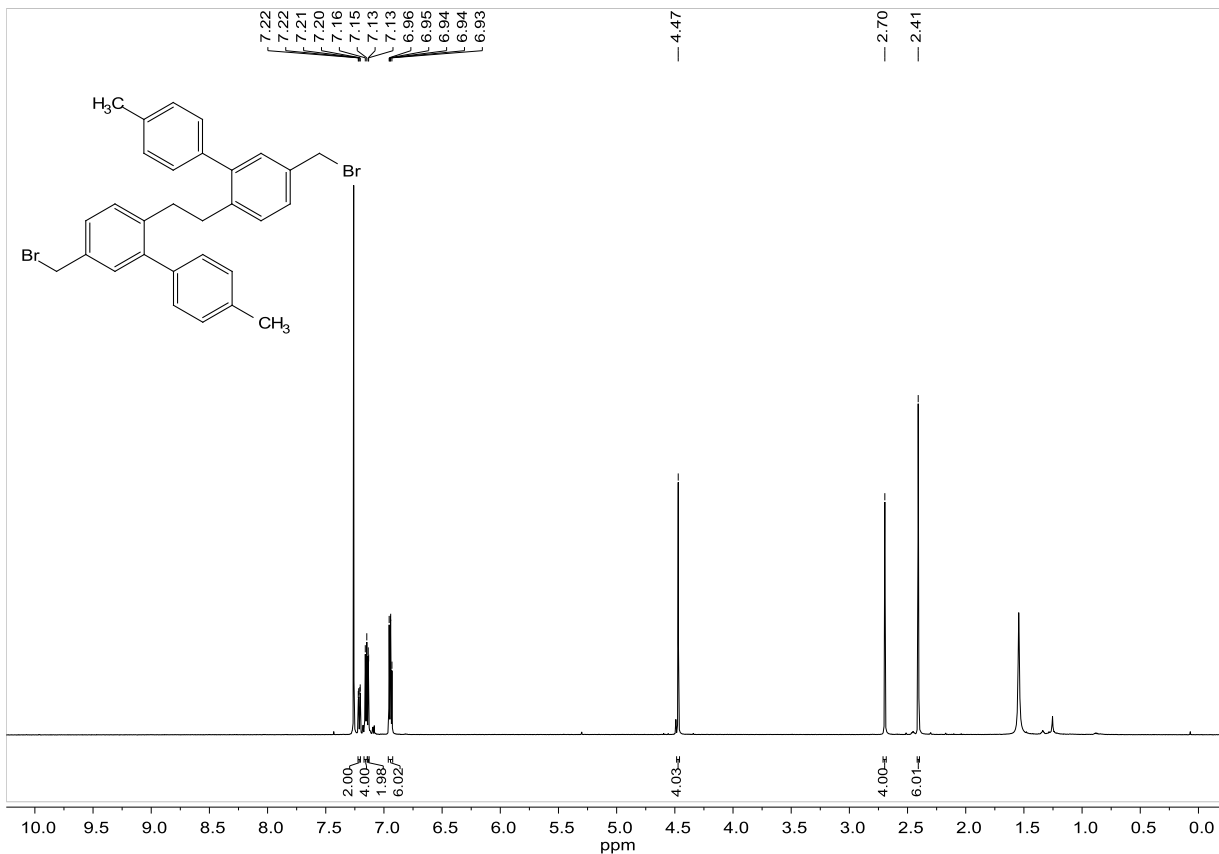
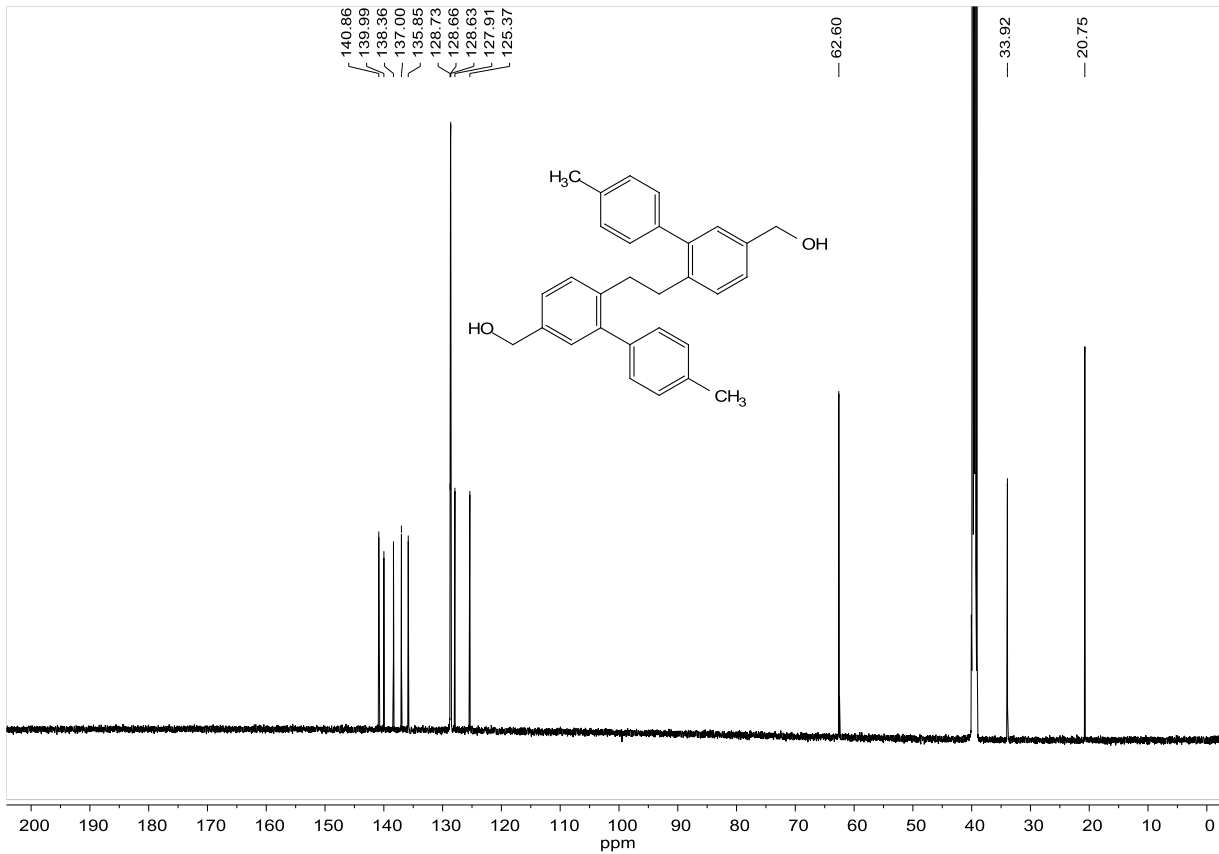


Abbildung 7.94:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **202**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.



Abbildung 7.95:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **202**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 151 MHz.Abbildung 7.96:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **203**, aufgenommen in DMSO bei 151 MHz.



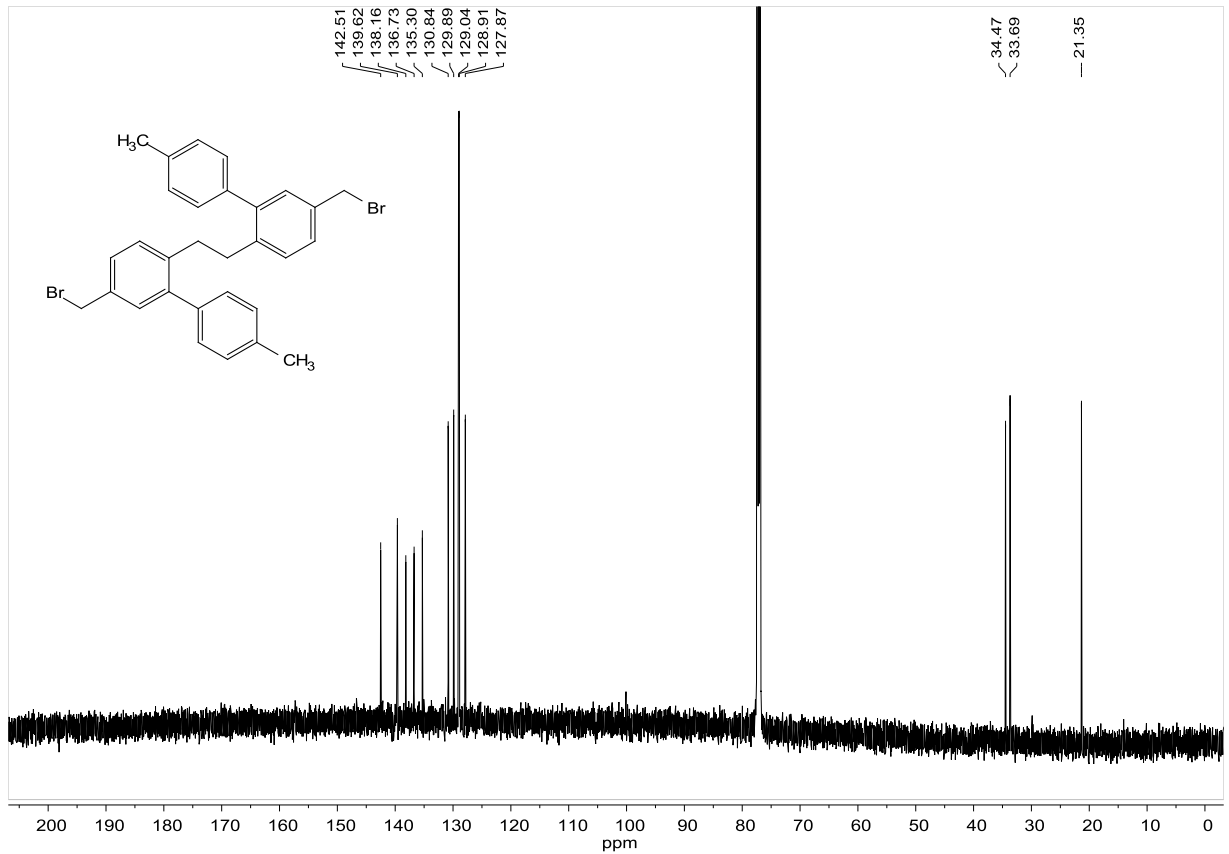


Abbildung 7.99:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **25**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 151 MHz.

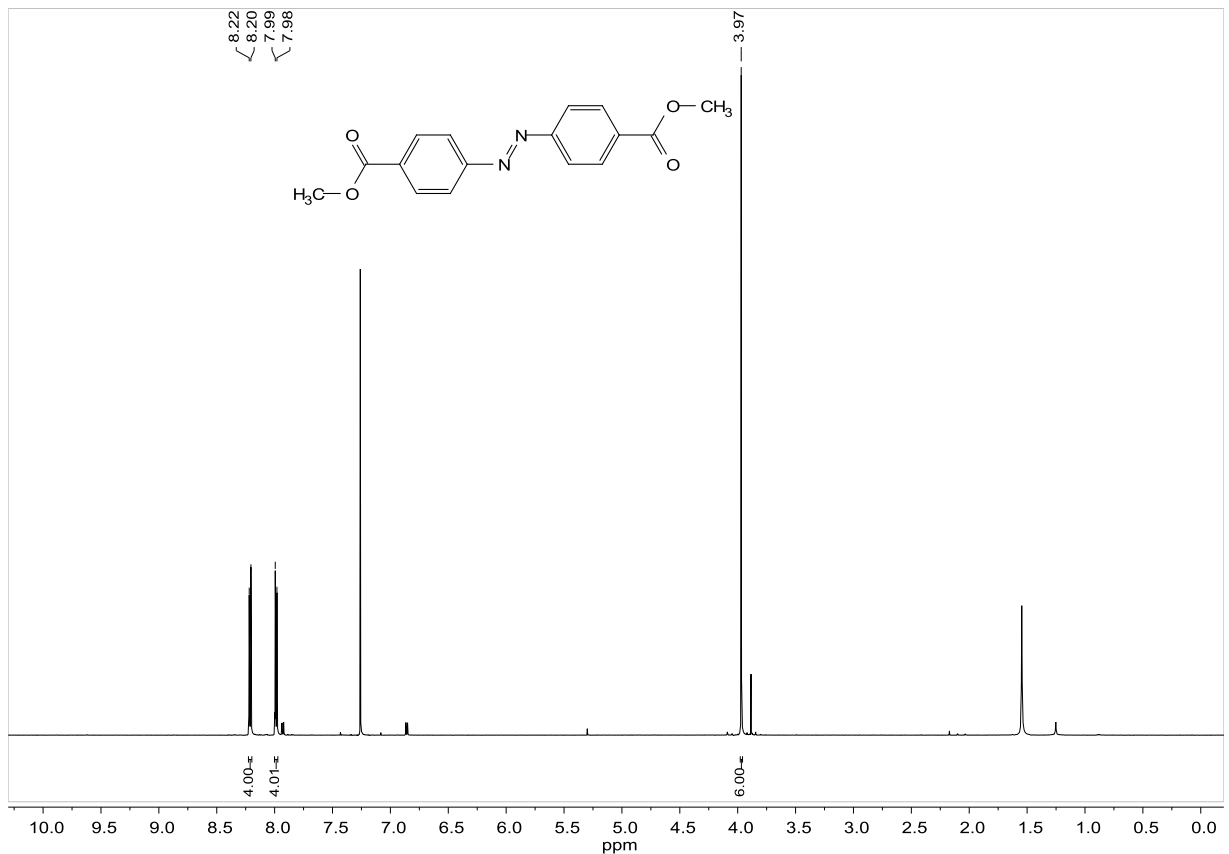


Abbildung 7.100:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **213**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.

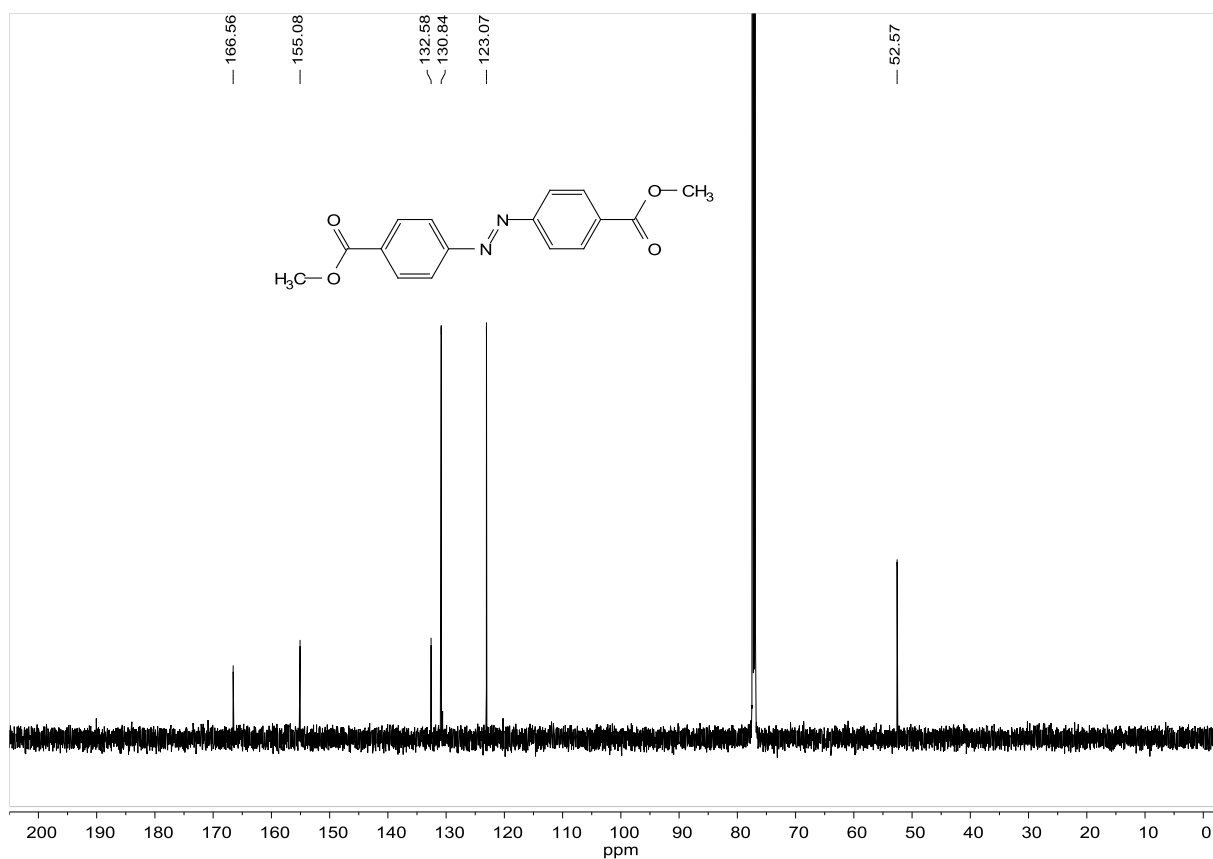


Abbildung 7.101:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **213**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 151 MHz.

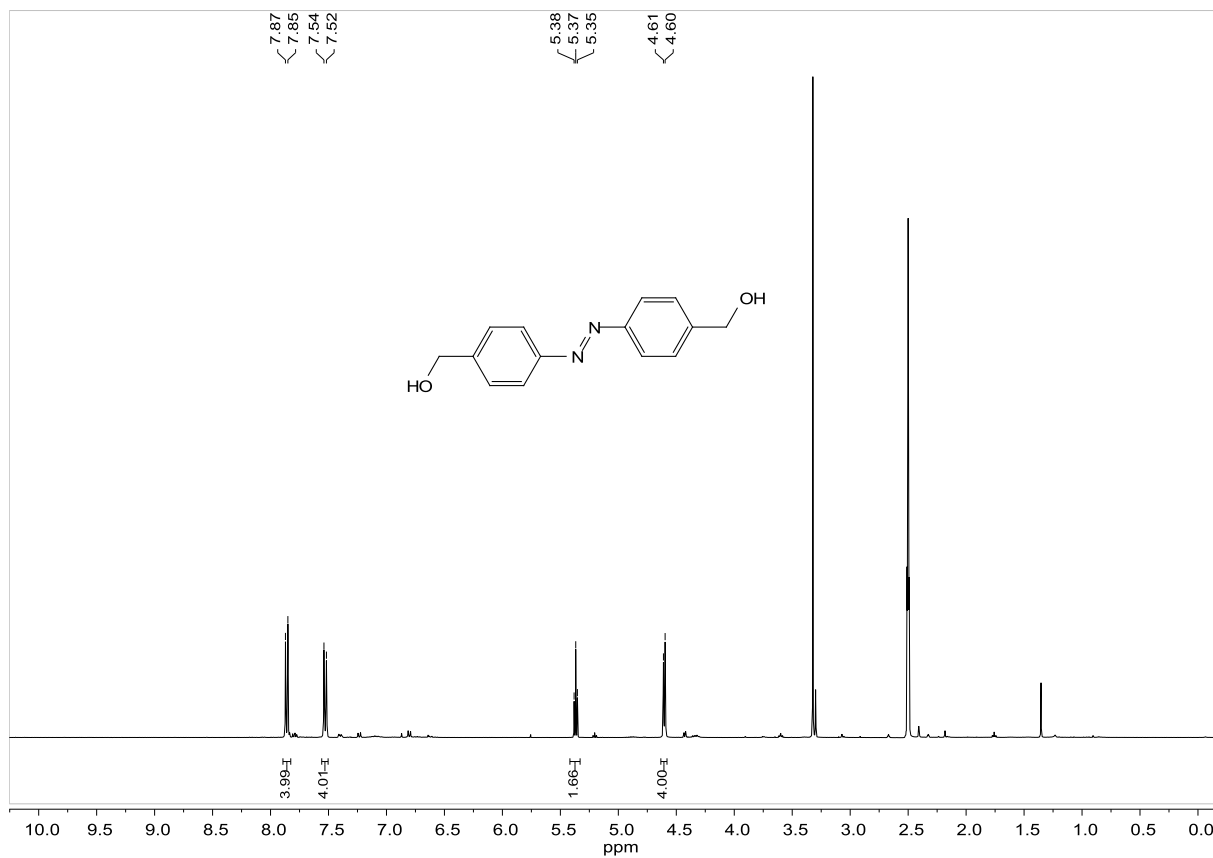


Abbildung 7.102:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **214**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 400 MHz.

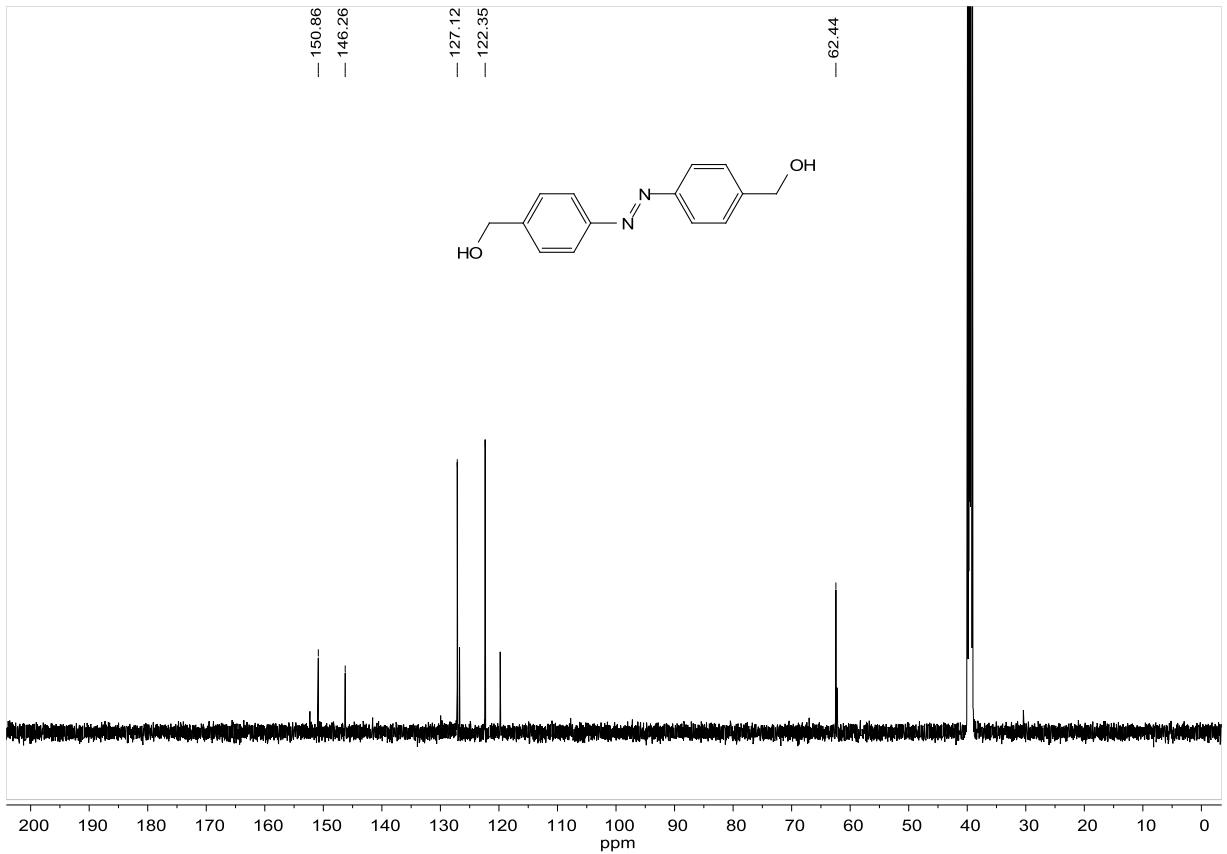


Abbildung 7.103:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **214**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 151 MHz.

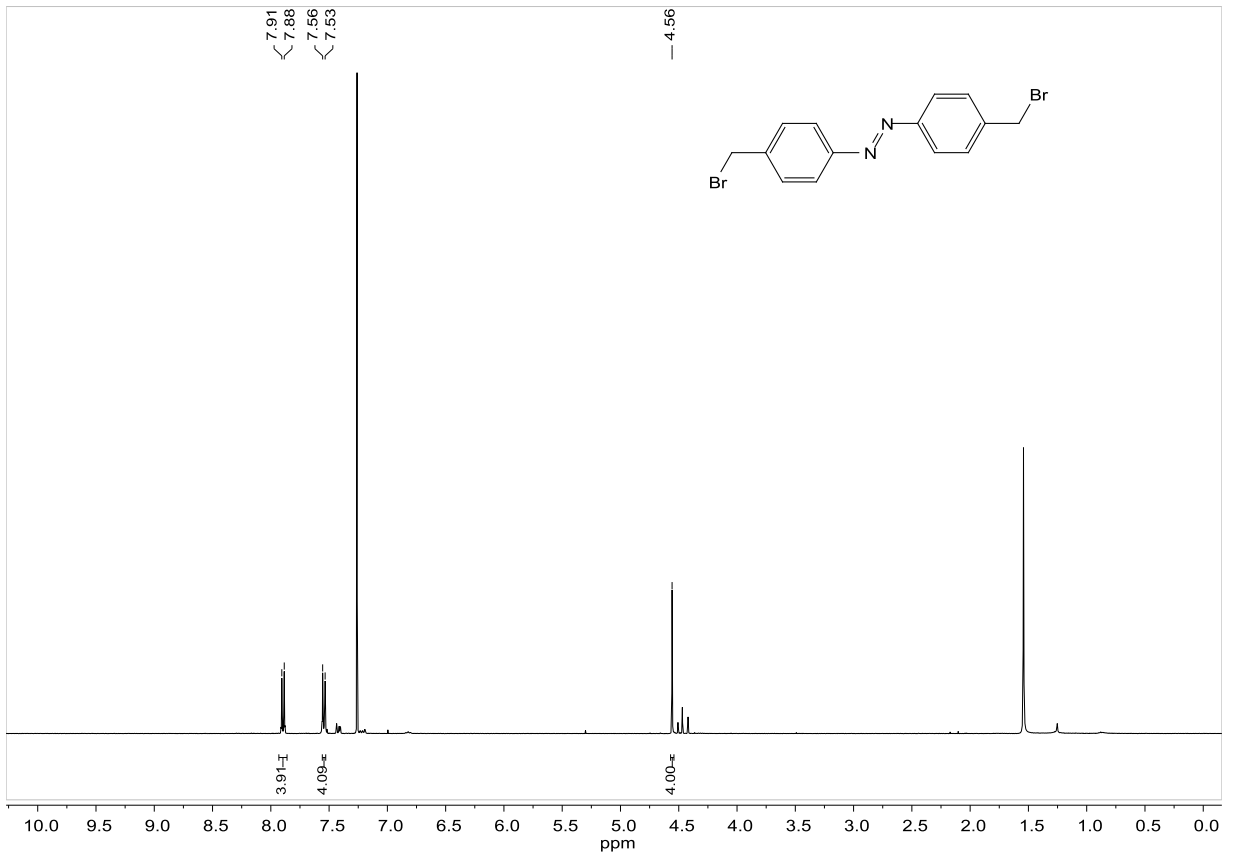


Abbildung 7.104:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **23**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 400 MHz.

## 7. Anhang

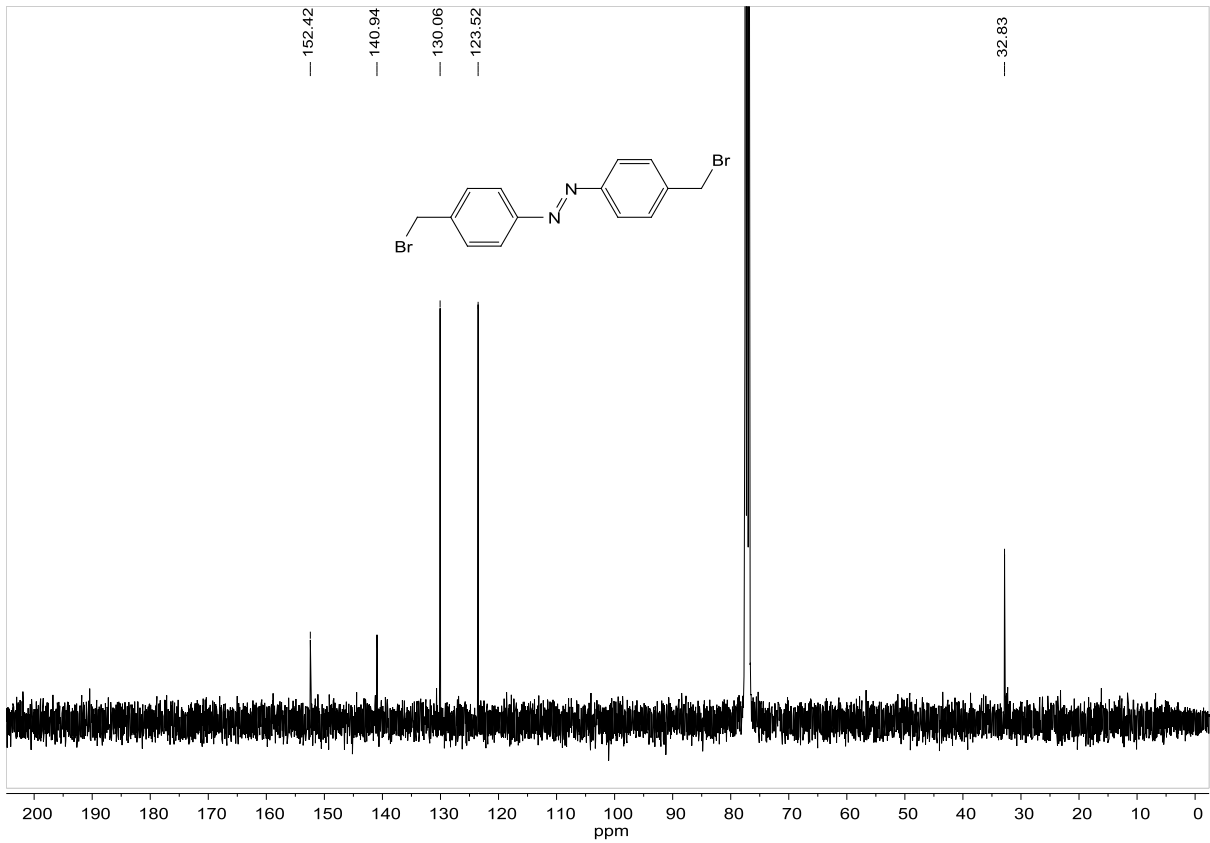


Abbildung 7.105: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Verbindung **23**, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 101 MHz.

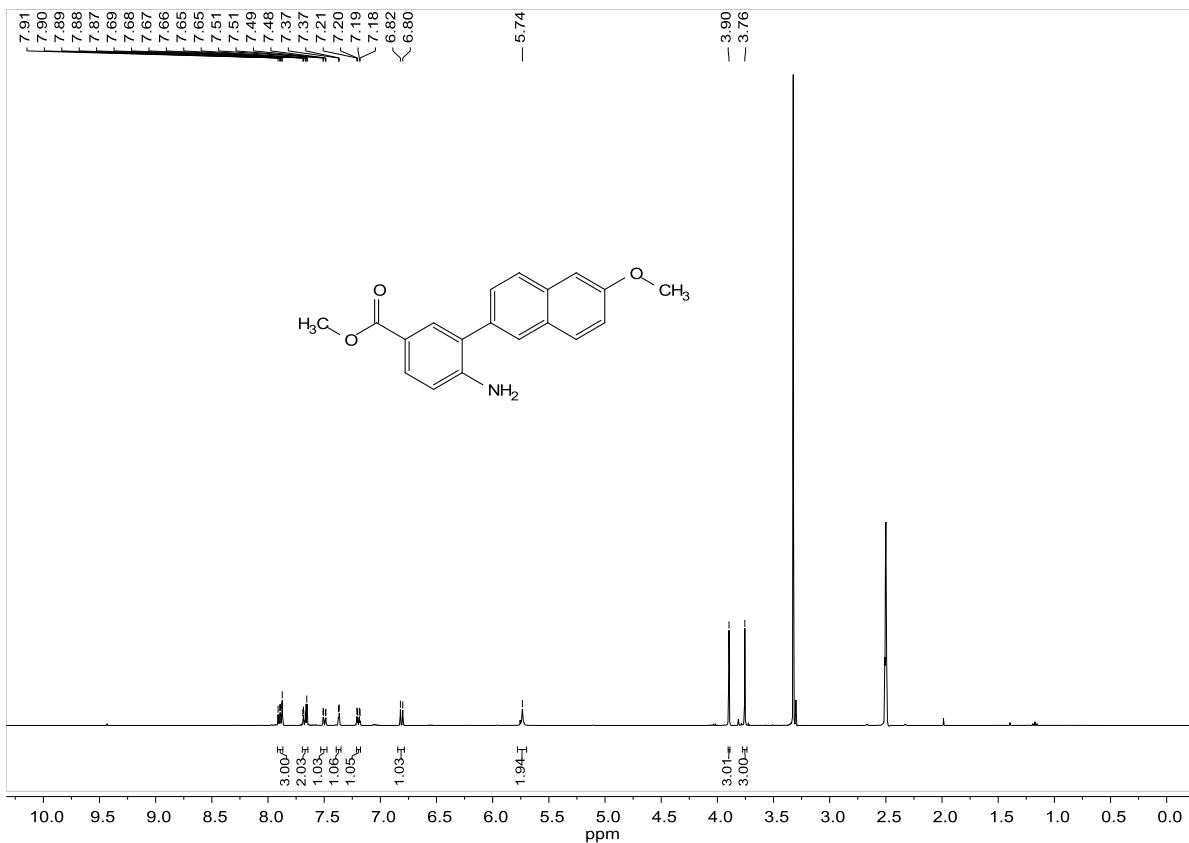


Abbildung 7.106: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **207**, aufgenommen in DMSO bei 400 MHz.

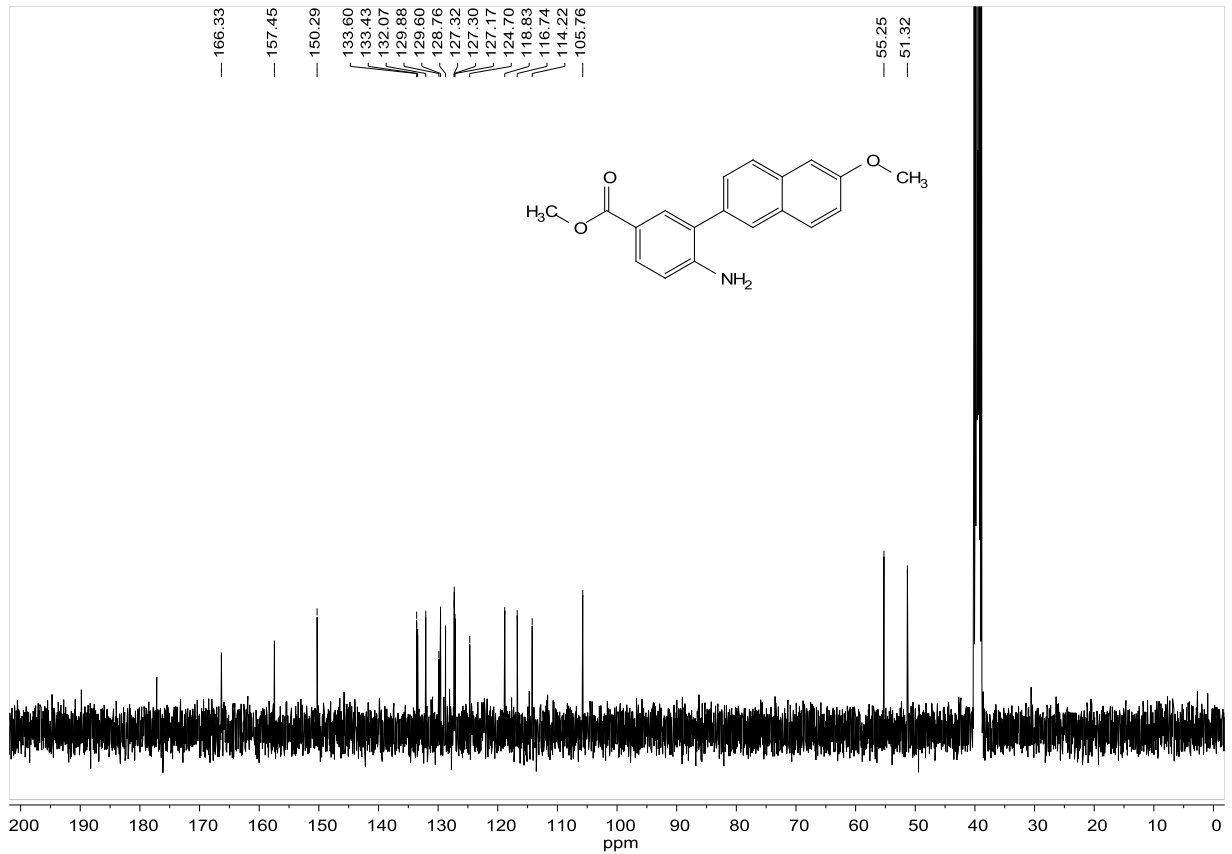


Abbildung 7.107:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung 207, aufgenommen in DMSO bei 101 MHz.

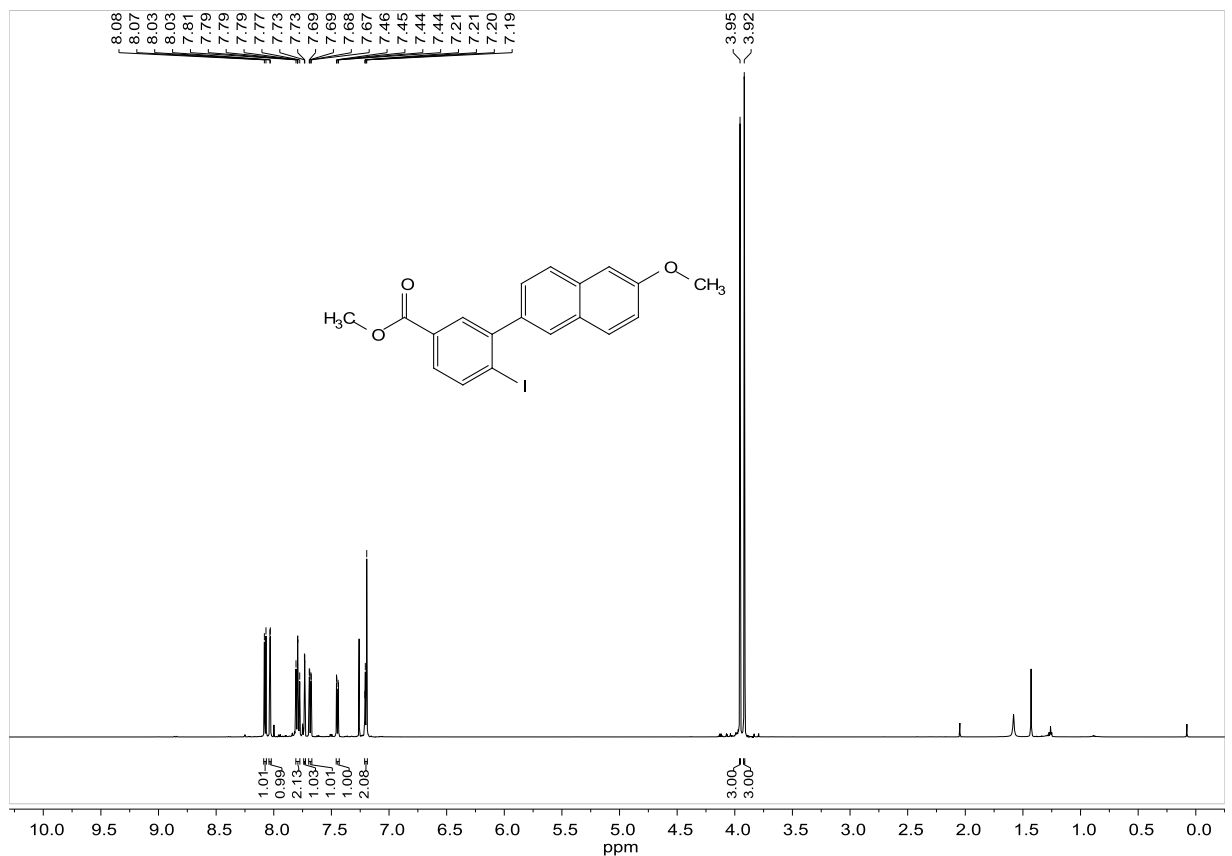
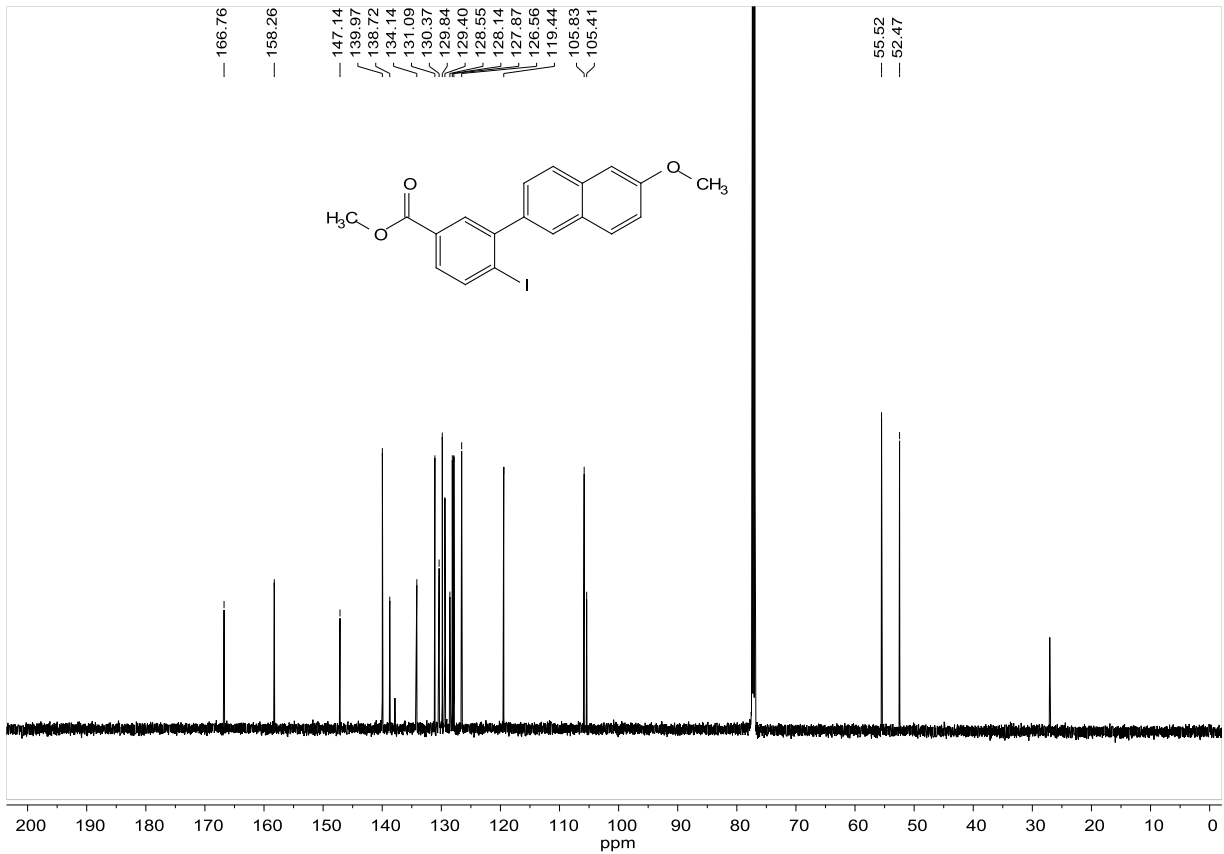
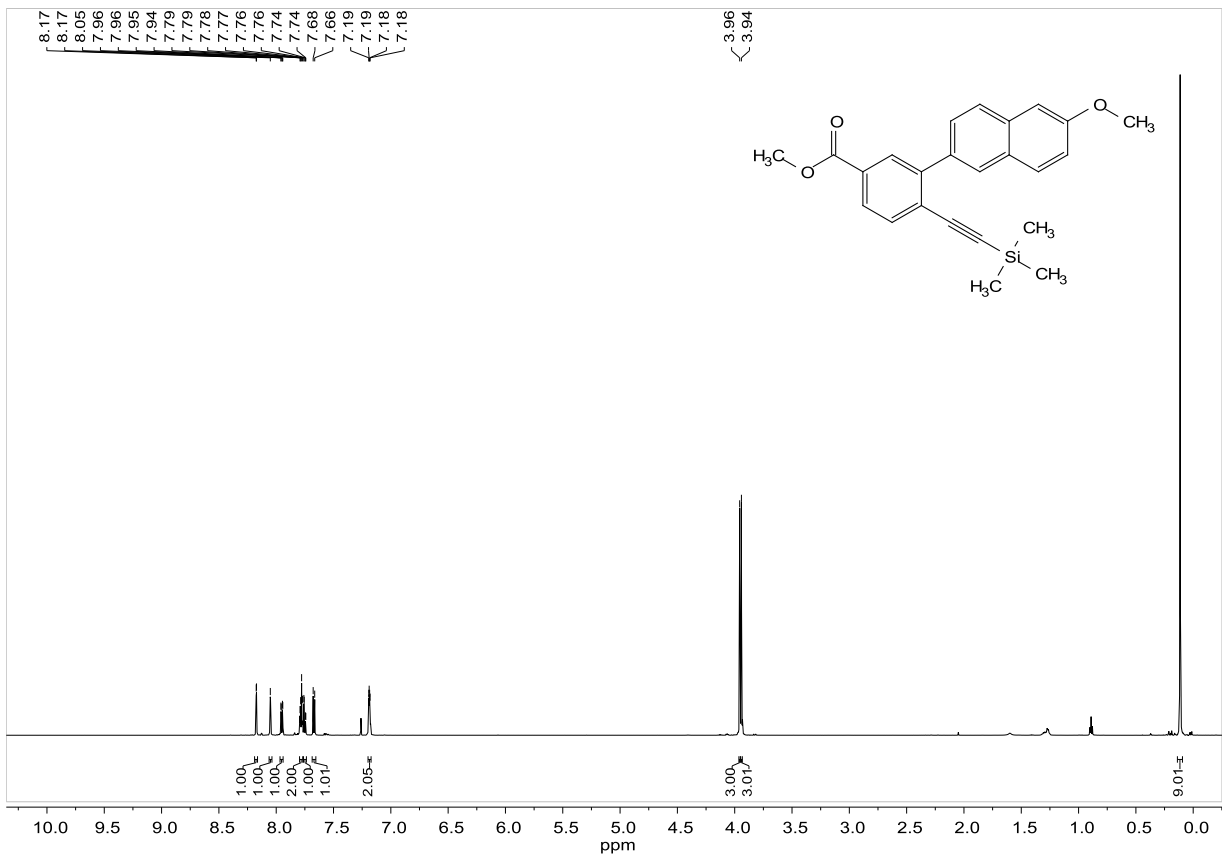


Abbildung 7.108:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung 208, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.

## 7. Anhang



**Abbildung 7.109:**  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **208**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 151 MHz.



**Abbildung 7.110:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **209**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.



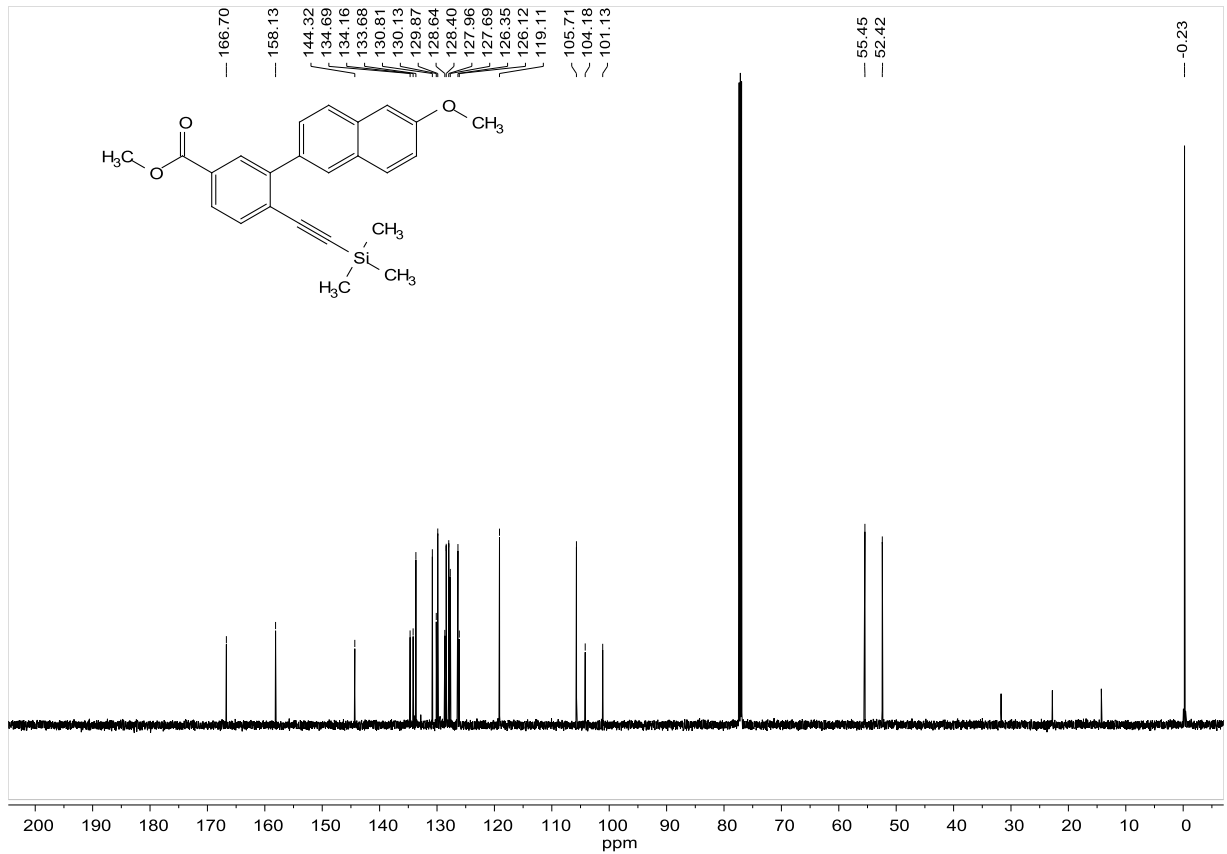


Abbildung 7.111:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **209**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 151 MHz.

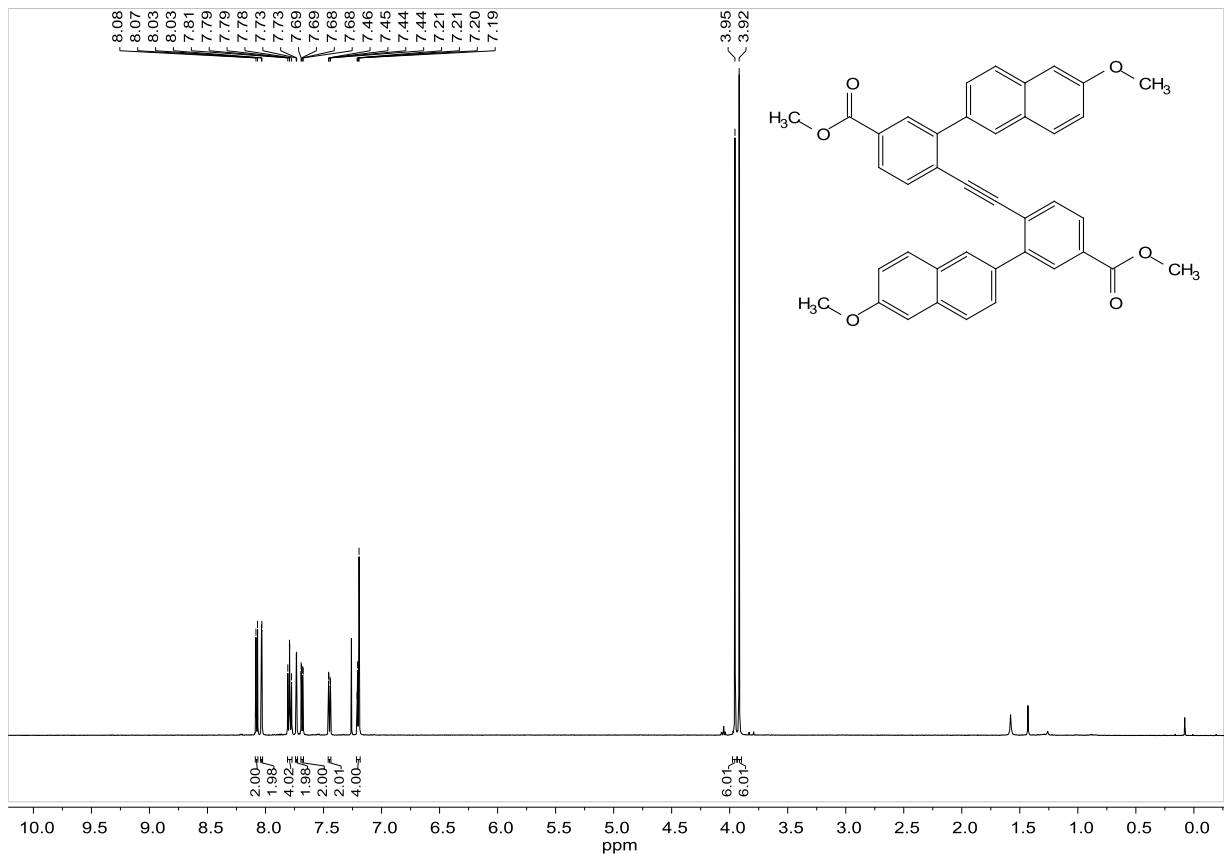
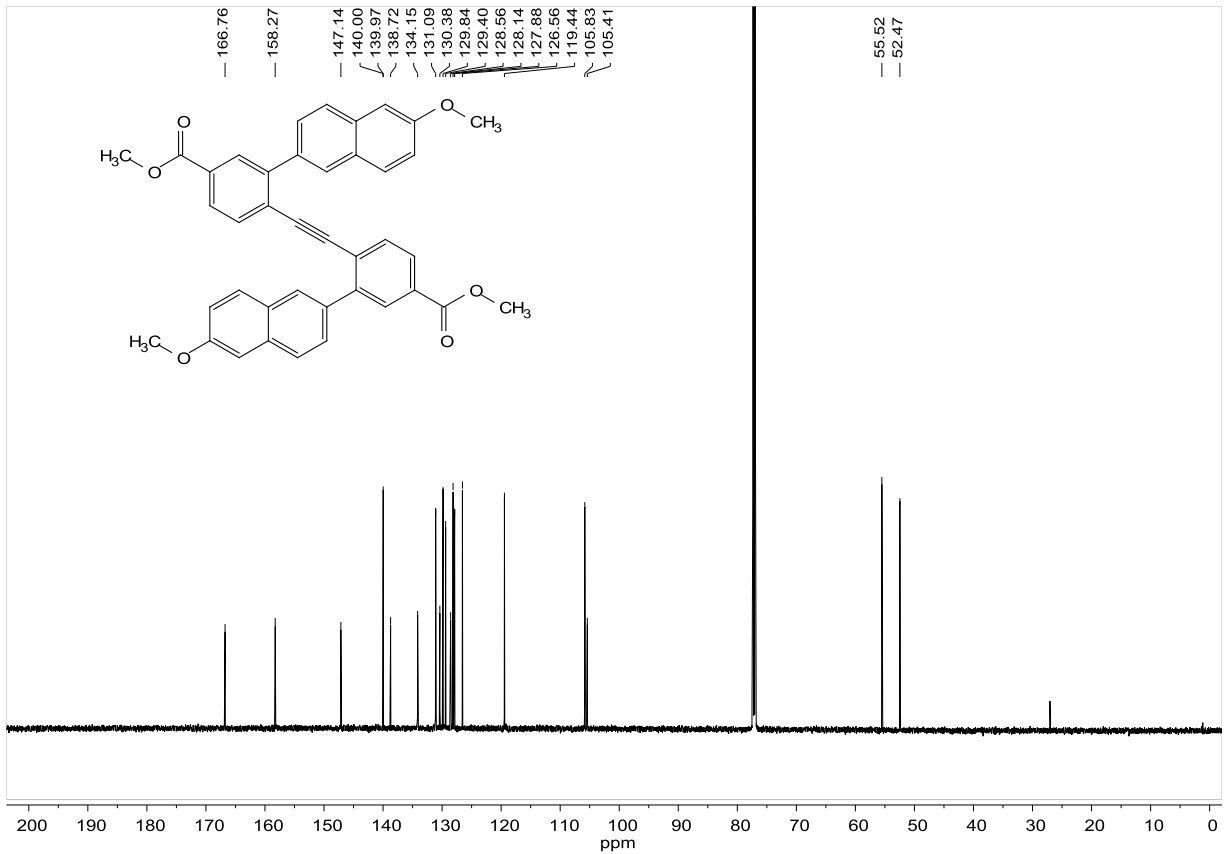
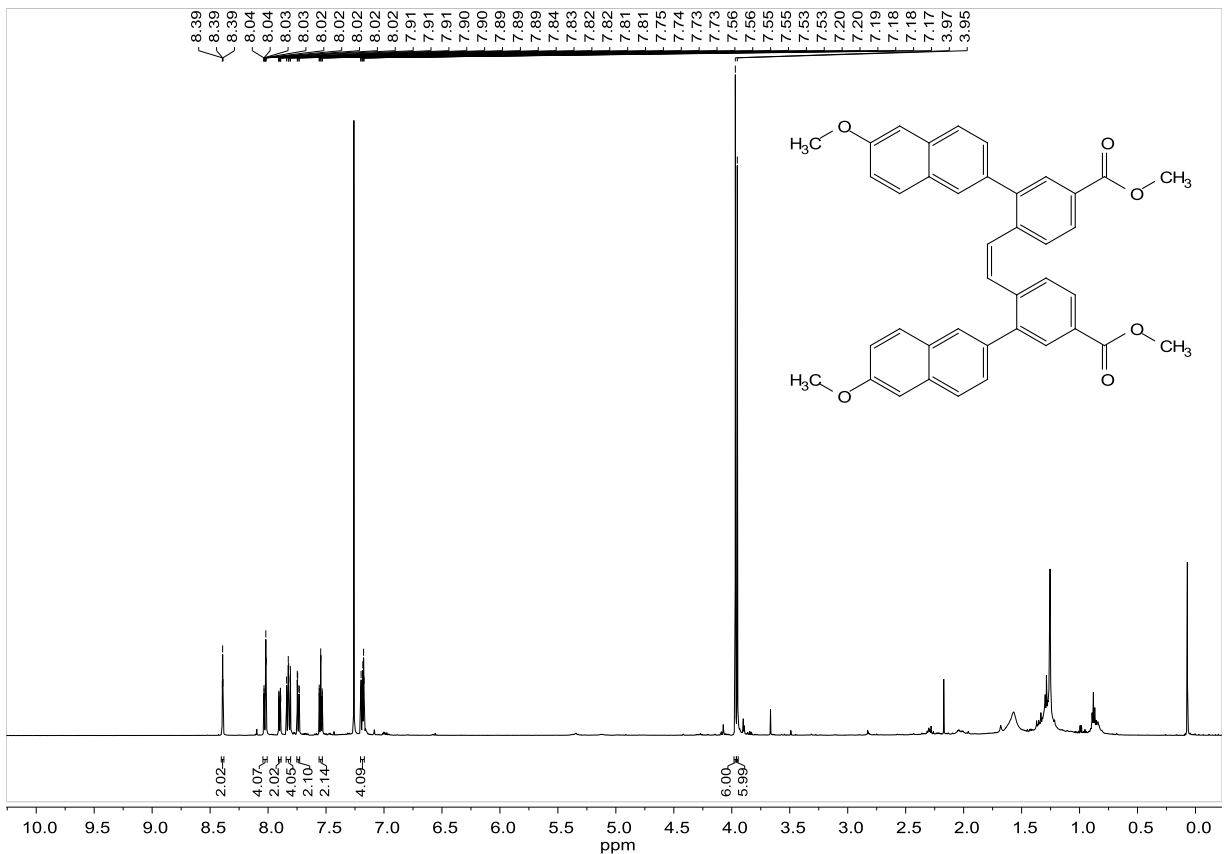


Abbildung 7.112:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **210**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.

Abbildung 7.113:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **210**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 151 MHz.Abbildung 7.114:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **211**, aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$  bei 600 MHz.

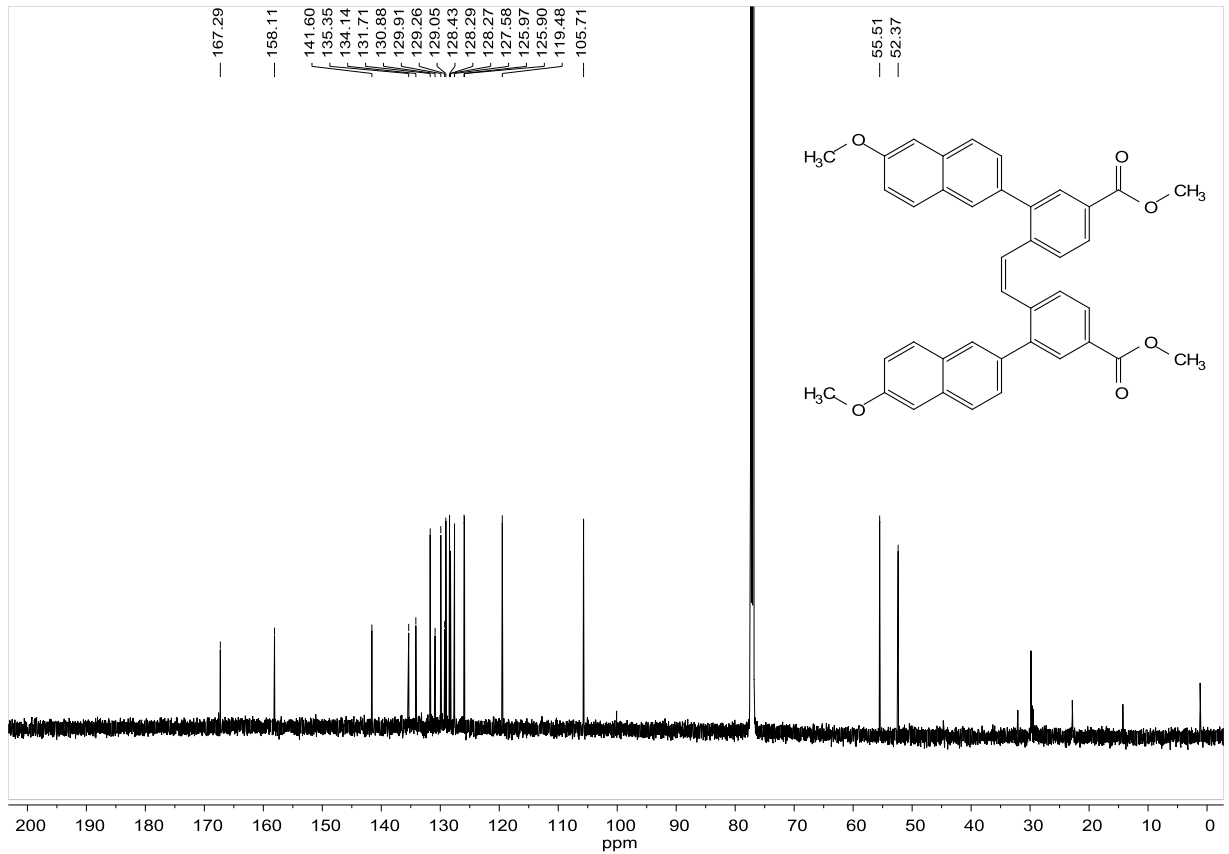


Abbildung 7.115: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Verbindung 211, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 151 MHz.

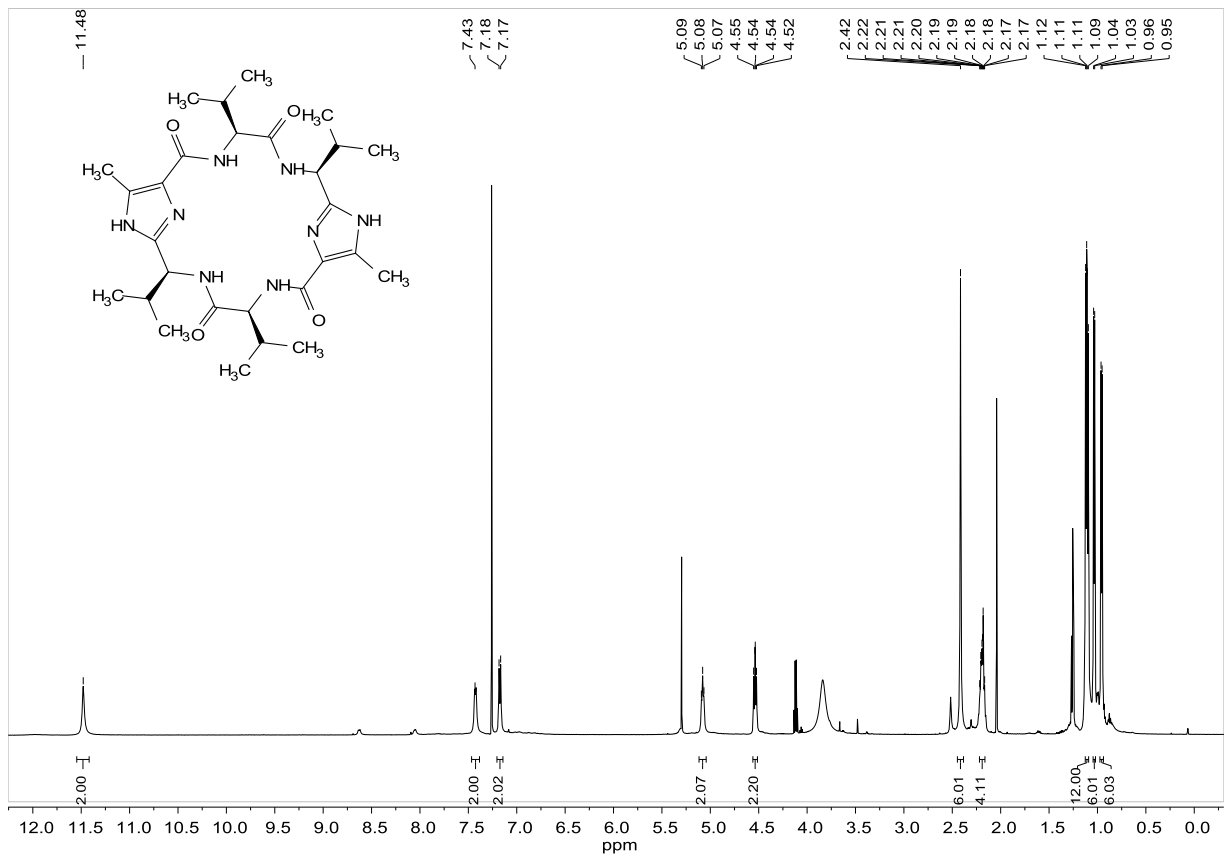


Abbildung 7.116: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung 22, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 600 MHz.

## 7. Anhang

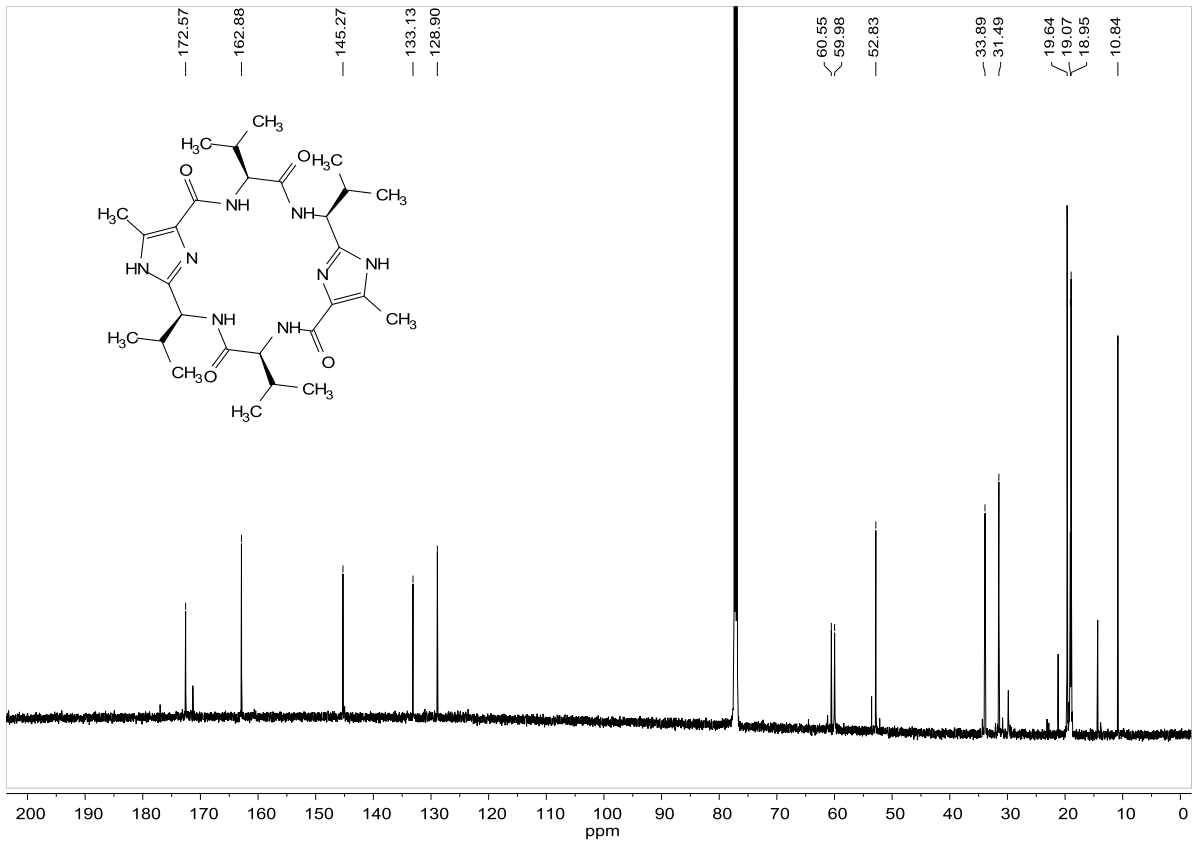


Abbildung 7.117: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Verbindung **22**, aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> bei 151 MHz.

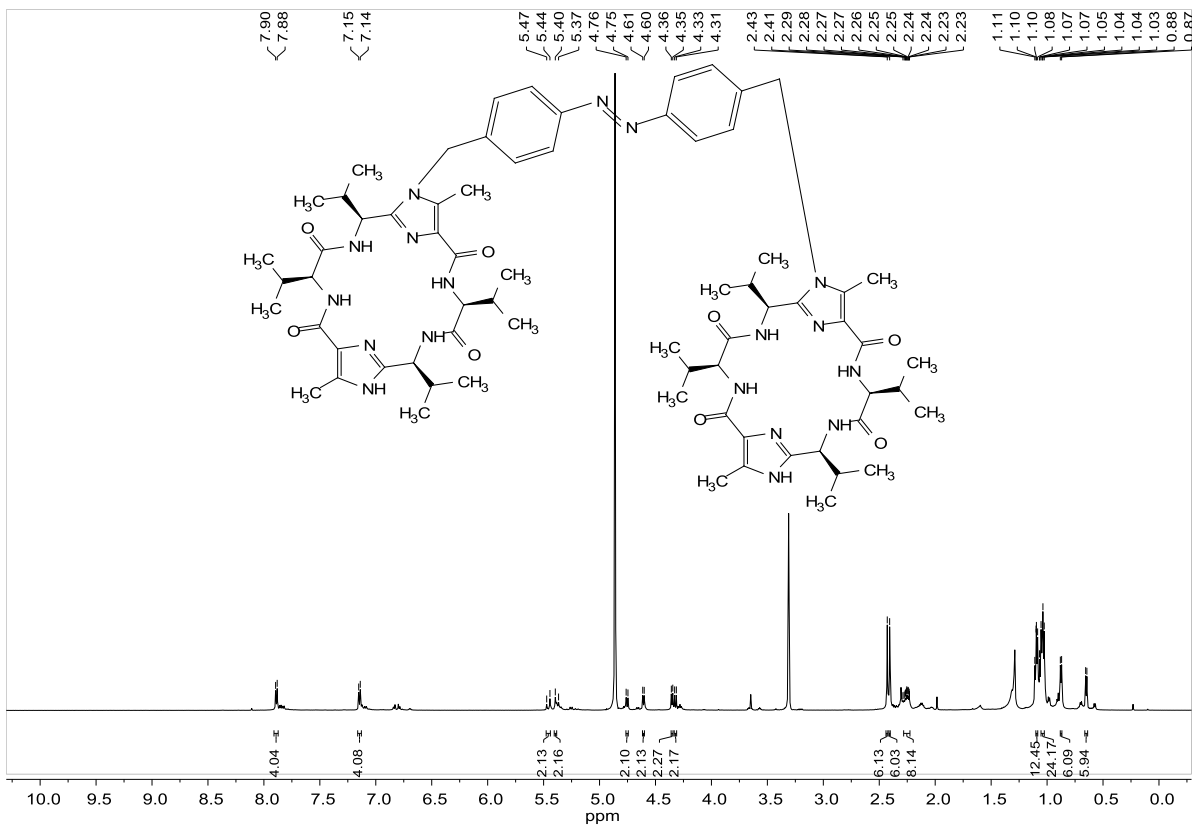


Abbildung 7.118: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **217**, aufgenommen in MeOD bei 600 MHz.

## 7. Anhang

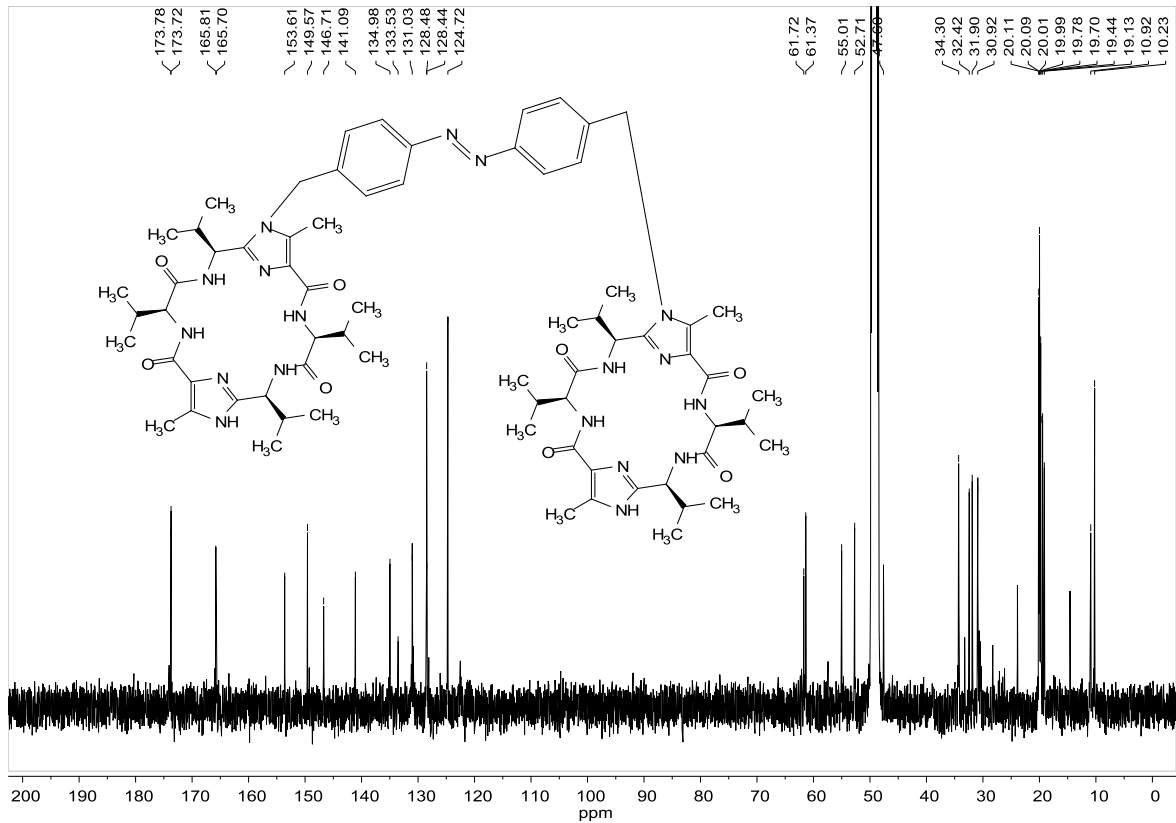


Abbildung 7.119:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **217**, aufgenommen in MeOD bei 101 MHz.

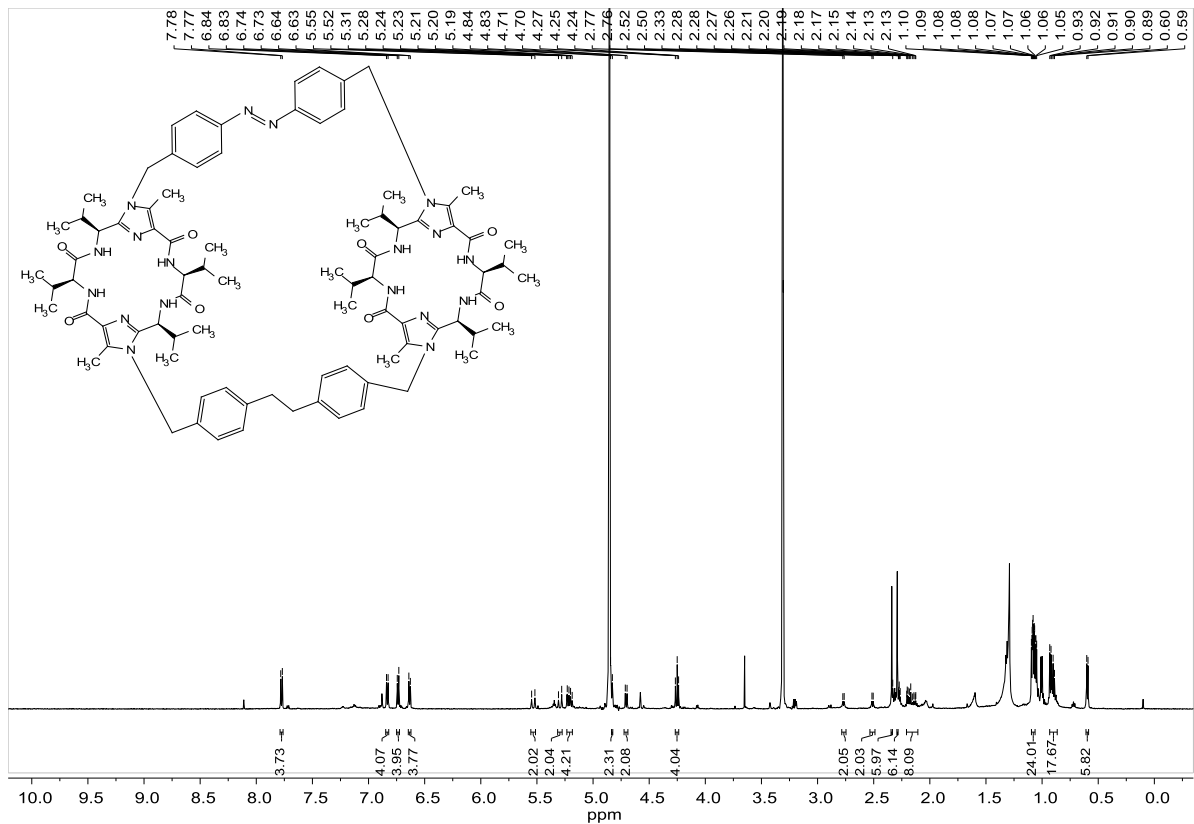


Abbildung 7.120:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **26**, aufgenommen in MeOD bei 600 MHz.

## 7. Anhang

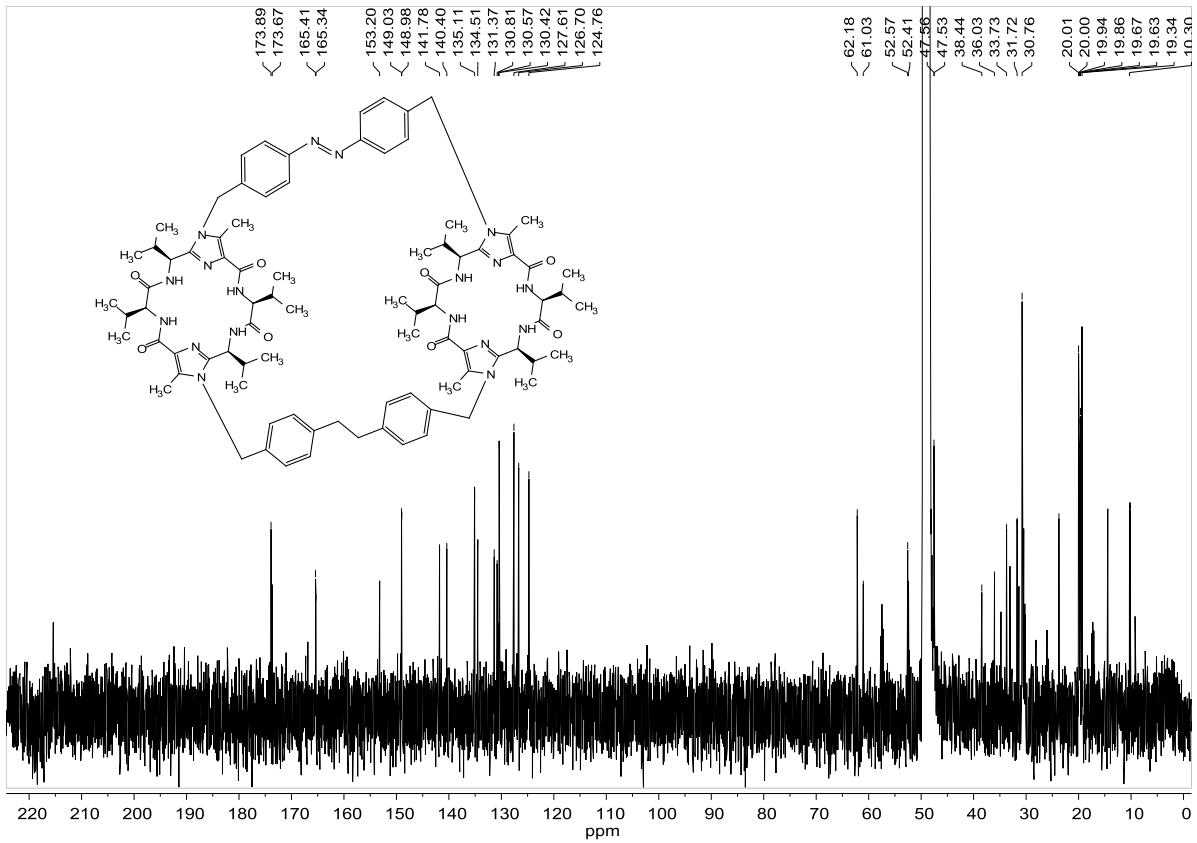


Abbildung 7.121:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **26**, aufgenommen in MeOD bei 101 MHz.

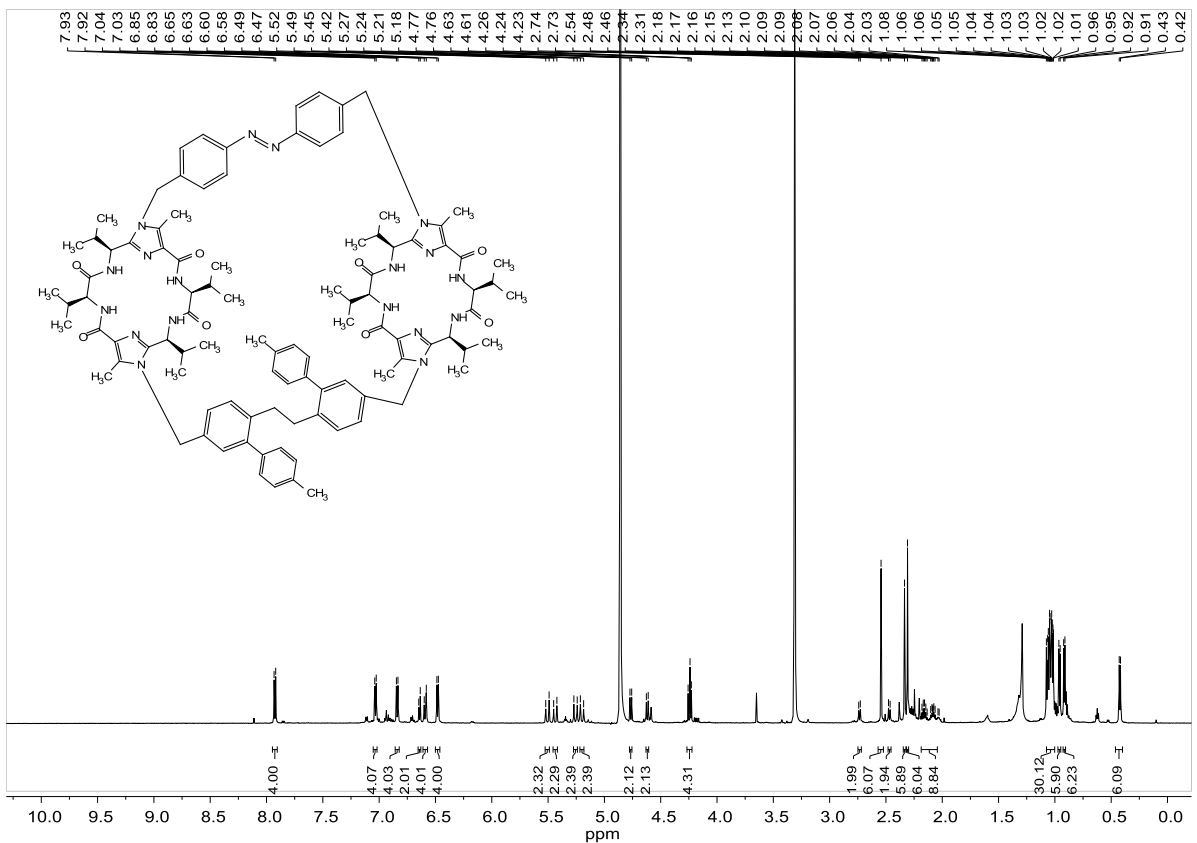
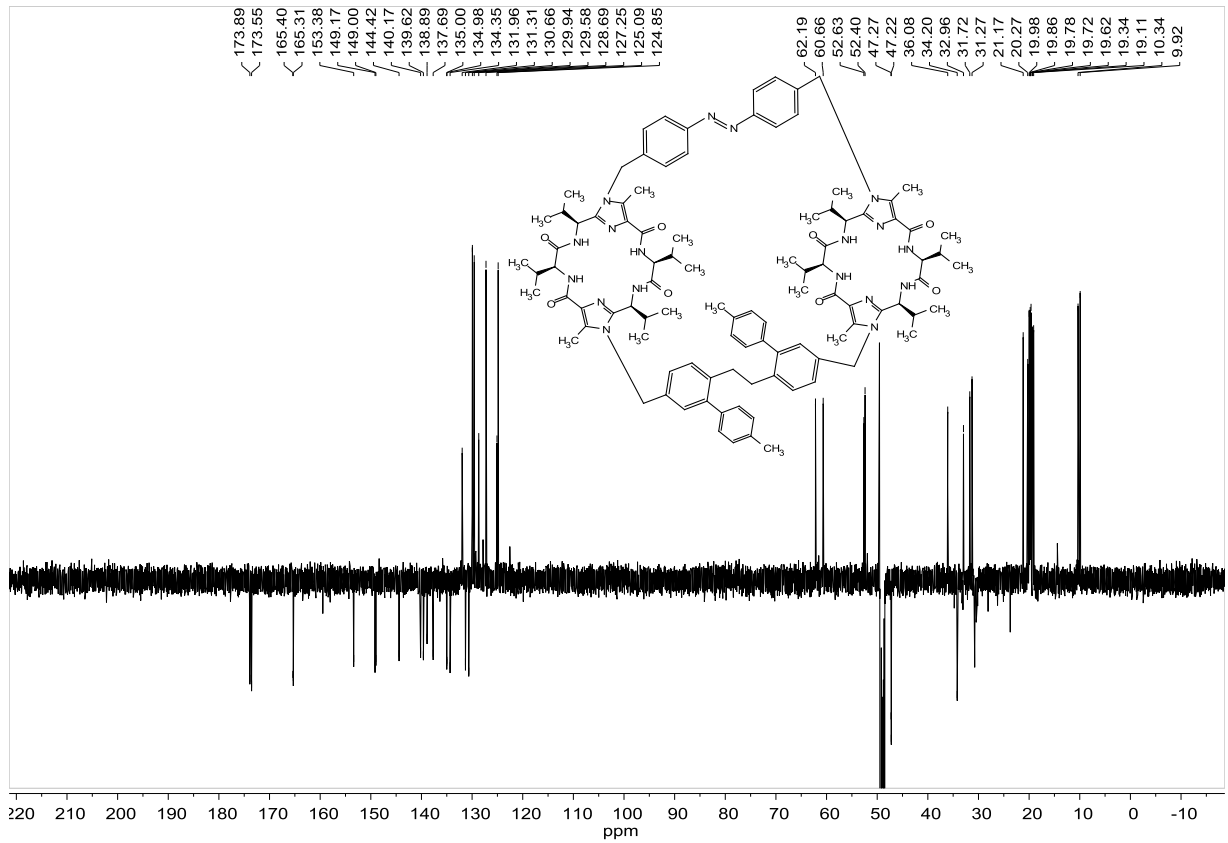


Abbildung 7.122:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **27**, aufgenommen in MeOD bei 600 MHz.

## 7. Anhang



**Abbildung 7.123:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-DEPT-Spektrum der Verbindung **27**, aufgenommen in MeOD bei 151 MHz.

## 7.5. Curriculum Vitae



