


**Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

The seal of the Ludwig-Maximilians-Universität München is a circular emblem. It features a central figure of a woman, likely the Virgin Mary, seated and holding a child. The figure is surrounded by Gothic architectural elements, including spires and a crown. The Latin inscription 'SIGILLUM UNIVERSITATIS LUDWIGI MAXIMILIANI' is visible around the perimeter of the seal.

**Struktur-basiertes Wirkstoffdesign
neuer
Aldose-Reduktase-Inhibitoren**

von
Michael Eisenmann
aus
Rheinfelden (Baden)

2007

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 29. Januar 1998 von Professor Dr. M. Schlitzer betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbständig und ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, den 08.11.2007

Michael Eisenmann

Dissertation eingereicht am 08.11.2007

1. Gutachter: Prof. Dr. Martin Schlitzer

2. Gutachter: Prof. Dr. Franz Bracher

Mündliche Prüfung am 18.12.2007

Mein herzlicher Dank

gilt

Herrn Prof. Dr. Martin Schlitzer,

für die Betreuung dieser Arbeit, für Rat und Tat, für das Vertrauen, für sein
Verständnis und für seine Umkompliziertheit

Herrn Prof. Dr. Franz Bracher

für die freundliche Übernahme des Korreferats und für die nette „Gewährung von
Asyl“ im AK Bracher

meinem Arbeitskreis

(namentlich Alti, Jo, Katrin, Frau U., Frau Dr. O.)

Mirko Altenkämper

meinem besten Freund im AK Schlitzer

Martin „Giermän“ Giera, Plößl Flo und AK-Bracher-Rest

„Super-Hiwi“ Nghia Ong

für aufopferungsvolles Arbeiten bis in die tiefe Nacht hinein

unseren Kooperationspartnern aus Marburg

mit Herrn Prof. Dr. Klebe und seinen fleißigen „Modellern“, insbesondere

Dr. Holger Steuber (Extra-Dank für seinen „Spitzen-Support“),

Dr. Matthias Zentgraf und Cornelia Koch

der Analytikabteilung sowie der Ver- und Entsorgung (Gayer, Mike und „Schüffi“)

allen anderen die mich begleitet haben inklusive dem sagemuwobenen „PDM“

und natürlich meiner kleinen Familie (Mandy und die Strolche) und der großen

Familie (meine Eltern, Großeltern und der Rest des Familienbundes)

*„Weine nicht weil es vorbei ist,
sondern lächle weil es schön war.“*

Inhaltsverzeichnis

EINLEITENDE WORTE	1
<u>A) ALLGEMEINER TEIL.....</u>	<u>3</u>
<u>1 EINLEITUNG.....</u>	<u>5</u>
1.1 RATIONALES WIRKSTOFFDESIGN	6
1.2 AUFGABENSTELLUNG UND ÜBERSICHT	10
<u>2 DIABETES MELLITUS</u>	<u>13</u>
2.1 DEFINITION UND KLASSIFIKATION.....	14
2.2 EPIDEMIOLOGIE	15
2.3 ÄTIOLOGIE	16
2.4 KLINISCHE SYMPTOME UND KRANKHEITSVERLAUF	18
2.5 THERAPIE.....	21
<u>3 ZIELENZYM: ALDOSE-REDUKTASE.....</u>	<u>25</u>
3.1 AUFBAU	26
3.2 REZEPTORFLEXIBILITÄT	28
3.3 MECHANISMUS DER ALDEHYD-REDUKTION	31
3.4 PHYSIOLOGISCHE BEDEUTUNG	33
3.5 PATHOLOGISCHE BEDEUTUNG BEI DIABETES-SPÄTSCHÄDEN	35
3.6 INHIBITOREN.....	39
<u>B) SPEZIELLER TEIL.....</u>	<u>45</u>
<u>4 STRUKTUR-BASIERTES WIRKSTOFFDESIGN NEUER ALDOSE-REDUKTASE- INHIBITOREN</u>	<u>47</u>
4.1 AUSGANGSSITUATION.....	48

4.2 INHIBITOREN MIT GRUNDSTRUKTUR BESTEHEND AUS „BIARYL-SPACER-CARBOXYLFUNKTION“	57
4.2.1 ERSTELLEN EINES EINFACHEN PHARMAKOPHORMODELLS	57
4.2.2 3-(5-PHENYLFURAN)ACRYLSÄUREN UND 3-(5-PHENYLTHIOPHEN)ACRYLSÄUREN	59
4.2.2.1 Vorüberlegungen	59
4.2.2.2 Synthese	60
4.2.2.3 Testung der Aktivität und Struktur-Wirkungs-Beziehungen	64
4.2.3 3-(5-PHENYLFURAN)PROPANSÄUREN UND 3-(5-PHENYLTHIOPHEN)PROPANSÄUREN	66
4.2.3.1 Vorüberlegungen	66
4.2.3.2 Synthese	67
4.2.3.3 Testung der Aktivität und Struktur-Wirkungs-Beziehungen	70
4.2.4 PYRIDINDERIVATE	74
4.2.4.1 Vorüberlegungen	74
4.2.4.2 Synthese	76
4.2.4.3 Testung der Aktivität und Struktur-Wirkungs-Beziehungen	77
4.2.5 THIAZOLDERIVATE	78
4.2.5.1 Vorüberlegungen	78
4.2.5.2 Synthese	79
4.2.5.3 Testung der Aktivität und Struktur-Wirkungs-Beziehungen	82
4.2.6 4-OXOBUTANSÄUREN UND BUTANSÄUREN	83
4.2.6.1 Vorüberlegungen	83
4.2.6.2 Synthese	84
4.2.6.3 Testung der Aktivität und Struktur-Wirkungs-Beziehungen	88
4.2.7 BIARYLMETHOXYESSIGSÄUREN	91
4.2.7.1 Vorüberlegungen	91
4.2.7.2 Synthese	92
4.2.7.3 Testung der Aktivität und Struktur-Wirkungs-Beziehungen	94
4.3 INHIBITOREN MIT TRIARYLESSIGSÄURE-GRUNDSTRUKTUR	96
4.3.1 VORÜBERLEGUNGEN	96
4.3.2 SYNTHESE	98
4.3.3 TESTUNG DER AKTIVITÄT UND STRUKTUR-WIRKUNGS-BEZIEHUNGEN	103
4.4 INHIBITOREN MIT BENZODIAZEPIN-GRUNDSTRUKTUR	105
4.4.1 VORÜBERLEGUNGEN	105
4.4.2 SYNTHESE DER 1,3-DIHYDRO-1,4-BENZODIAZEPIN-2(2H)-ONE	113
4.4.3 TESTUNG DER AKTIVITÄT UND STRUKTUR-WIRKUNGS-BEZIEHUNGEN	122
4.5 KRISTALLSTRUKTURANALYSE DES AKTIVSTEN AR-INHIBITORS	124
<u>5 ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>127</u>
<u>C) EXPERIMENTELLER TEIL</u>	<u>143</u>
6.1 ALLGEMEINE ANGABEN ZU GERÄTEN UND ARBEITSTECHNIKEN	146
6.2 ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN ZUR SYNTHESE	149
6.3 VERBINDUNGSDATEN	154
<u>BIARYLCARBOXALDEHYDE</u>	<u>154</u>

5-Phenylfuran-2-carbaldehyd	155
5-(3-Methylphenyl)furan-2-carbaldehyd	155
5-(3-Methoxyphenyl)furan-2-carbaldehyd	156
5-(3-Acetylphenyl)furan-2-carbaldehyd	157
5-(3-(Trifluormethyl)phenyl)furan-2-carbaldehyd	157
5-(3-(Methylsulfonyl)phenyl)furan-2-carbaldehyd	158
5-(2-Fluorphenyl)furan-2-carbaldehyd	159
5-(4-Methoxy-2-methylphenyl)furan-2-carbaldehyd	159
5-(2-Fluor-4-methoxyphenyl)furan-2-carbaldehyd	160
5-(2-Fluor-4-nitrophenyl)furan-2-carbaldehyd	161
5-(Pyridin-3-yl)furan-2-carbaldehyd	162
5-(Pyridin-2-yl)furan-2-carbaldehyd	163
5-Phenylthiophen-2-carbaldehyd	163
5-(3-Methylphenyl)thiophen-2-carbaldehyd	164
5-(3-Methoxyphenyl)thiophen-2-carbaldehyd	165
5-(3-(Trifluormethyl)phenyl)thiophen-2-carbaldehyd	166
5-(3-Nitrophenyl)thiophen-2-carbaldehyd	166
2-Phenylthiazol-5-carbaldehyd	167
2-Phenylthiazol-4-carbaldehyd	168

BIARYLACRYLSÄUREN **169**

(E)-3-(5-Phenylfuran-2-yl)acrylsäure	170
(E)-3-(5-(3-Methylphenyl)furan-2-yl)acrylsäure	171
(E)-3-(5-(3-Chlorphenyl)furan-2-yl)acrylsäure	172
(E)-3-(5-(3-Methoxyphenyl)furan-2-yl)acrylsäure	173
(E)-3-(5-(3-Acetylphenyl)furan-2-yl)acrylsäure	174
(E)-3-(5-(3-(Trifluormethyl)phenyl)furan-2-yl)acrylsäure	175
(E)-3-(5-(3-(Methylsulfonyl)phenyl)furan-2-yl)acrylsäure	176
(E)-3-(5-(3-Nitrophenyl)furan-2-yl)acrylsäure	177
(E)-3-(5-(2-Fluorphenyl)furan-2-yl)acrylsäure	178
(E)-3-(5-(4-Methoxy-2-methylphenyl)furan-2-yl)acrylsäure	179
(E)-3-(5-(2-Fluor-4-methoxyphenyl)furan-2-yl)acrylsäure	180
(E)-3-(5-(2-Fluor-4-nitrophenyl)furan-2-yl)acrylsäure	181
(E)-3-(5-(Pyridin-3-yl)furan-2-yl)acrylsäure	182
(E)-3-(5-(Pyridin-2-yl)furan-2-yl)acrylsäure	183
(E)-3-(5-Phenylthiophen-2-yl)acrylsäure	185
(E)-3-(5-(3-Methylphenyl)thiophen-2-yl)acrylsäure	186
(E)-3-(5-(3-Methoxyphenyl)thiophen-2-yl)acrylsäure	187
(E)-3-(5-(3-(Trifluormethyl)phenyl)thiophen-2-yl)acrylsäure	188
(E)-3-(2-Phenylthiazol-5-yl)acrylsäure	189
(E)-3-(2-Phenylthiazol-4-yl)acrylsäure	190

BIARYLMETHANOLE **191**

5-Phenylfuran-2-yl-methanol	192
5-(3-Chlorphenyl)furan-2-yl-methanol	192
5-(3-(Trifluormethyl)phenyl)furan-2-yl-methanol	193
5-(3-(Methylsulfonyl)phenyl)furan-2-yl-methanol	193
5-(3-Nitrophenyl)furan-2-yl-methanol	194
5-(3-Nitrophenyl)thiophen-2-yl-methanol	194

DIETHYLMALONATE.....195

Diethyl-2-(5-(3-(methylsulfonyl)phenyl)furan-2-yl-methyl)malonat	196
Diethyl-2-(5-(3-nitrophenyl)furan-2-yl-methyl)malonat	196
Diethyl-2-(5-(3-nitrophenyl)thiophen-2-yl-methyl)malonat	197

ETHYL-BIARYLMETHOXYACETATE 198

Ethyl-5-phenylfuran-2-yl-methoxyacetat.....	199
Ethyl-5-(3-chlorphenyl)furan-2-yl-methoxyacetat	199
Ethyl-5-(3-(trifluormethyl)phenyl)furan-2-yl-methoxyacetat	200
Ethyl-5-(3-nitrophenyl)furan-2-yl-methoxyacetat	201

BIARYLPROPANSÄUREN202

3-(5-Phenylfuran-2-yl)propansäure	203
3-(5-(3-Methylphenyl)-furan-2-yl)propansäure	204
3-(5-(3-Methoxyphenyl)furan-2-yl)propansäure	205
3-(5-(3-Acetylphenyl)furan-2-yl)propansäure	206
3-(5-(3-Trifluormethyl)phenylfuran-2-yl)propansäure	207
3-(5-(3-Methylsulfonyl)phenylfuran-2-yl)propansäure	208
3-(5-(3-Aminophenyl)furan-2-yl)propansäure.....	210
3-(5-(3-Nitrophenyl)furan-2-yl)propansäure	211
3-(5-(2-Fluorphenyl)furan-2-yl)propansäure.....	212
3-(5-(4-Methoxy-2-methylphenyl)furan-2-yl)propansäure	213
3-(5-(2-Fluor-4-methoxyphenyl)furan-2-yl)propansäure	214
3-(5-Pyridin-3-yl-furan-2-yl)propansäure	215
3-(5-Pyridin-2-yl-furan-2-yl)propansäure	216
3-(5-Phenylthiophen-2-yl)propansäure.....	217
3-(5-(3-Methylphenyl)thiophen-2-yl)propansäure	218
3-(5-(3-Methoxyphenyl)thiophen-2-yl)propansäure.....	219
3-(5-(3-(Trifluormethyl)phenyl)thiophen-2-yl)propansäure	220
3-(5-(3-Nitrophenyl)thiophen-2-yl)propansäure	221
3-(2-Phenylthiazol-5-yl)propansäure.....	222
3-(2-Phenylthiazol-4-yl)propansäure	223

BIARYLE.....225

5-(3-Nitrophenyl)furan	226
5-(3-(Methylsulfonyl)phenyl)furan.....	226
5-(2-Fluor-4-nitrophenyl)furan	227
5-(2-Fluor-5-nitrophenyl)furan	228
Methyl-2-(2-(furan-2-yl)phenyl)acetat.....	228
5-(3-Methylphenyl)thiophen.....	229
5-(3-Nitrophenyl)thiophen.....	230
5-(3-(Trifluormethyl)phenyl)thiophen	230
5-(2-Fluor-5-nitrophenyl)thiophen.....	231
5-(2-Fluor-4-nitrophenyl)thiophen.....	232
Methyl-2-(2-(thiophen-2-yl)phenyl)acetat	232

4-OXOBUTANSÄUREN234

Inhaltsverzeichnis

4-Oxo-4-(5-(3-nitrophenyl)furan-2-yl)butansäure	235
4-Oxo-4-(5-(3-methylsulfonylphenyl)furan-2-yl)butansäure	236
4-Oxo-4-(5-(2-fluor-4-nitrophenyl)furan-2-yl)butansäure	237
4-Oxo-4-(5-(2-fluor-5-nitrophenyl)furan-2-yl)butansäure	238
4-Oxo-4-(5-phenylthiophen-2-yl)butansäure	239
4-Oxo-4-(5-(3-methylphenyl)thiophen-2-yl)butansäure	240
4-Oxo-4-(5-(3-nitrophenyl)thiophen-2-yl)butansäure	241
4-Oxo-4-(5-(3-(trifluormethyl)phenyl)thiophen-2-yl)butansäure	242
4-Oxo-4-(5-(2-fluor-5-nitrophenyl)thiophen-2-yl)butansäure	243
4-Oxo-4-(5-(2-fluor-4-nitrophenyl)thiophen-2-yl)butansäure	245

BIARYLMETHOXYESSIGSÄUREN **247**

2-(5-Phenylfuran-2-yl-methoxy)essigsäure	248
2-(5-(3-Chlorphenyl)furan-2-yl-methoxy)essigsäure	248
2-(5-(3-Trifluormethylphenyl)furan-2-yl-methoxy)essigsäure	249
2-(5-(3-Nitrophenyl)furan-2-yl-methoxy)essigsäure	249

BIARYLBUTANSÄUREN **251**

4-(5-Phenylthiophen-2-yl)butansäure	252
4-(5-(3-Methylphenyl)thiophen-2-yl)butansäure	253

TRIARYLESTER **254**

Methyl-2-(2-(5-phenylfuran-2-yl)phenyl)acetat	255
Methyl-2-(2-(5-(3-methylphenyl)furan-2-yl)phenyl)acetat	255
Methyl-2-(2-(5-(3-(trifluormethyl)phenyl)furan-2-yl)phenyl)acetat	256
Methyl-2-(2-(5-(3-nitrophenyl)furan-2-yl)phenyl)acetat	257
Methyl-2-(2-(5-phenylthiophen-2-yl)phenyl)acetat	258
Methyl-2-(2-(5-(3-methylphenyl)thiophen-2-yl)phenyl)acetat	259
Methyl-2-(2-(5-(3-(trifluormethyl)phenyl)thiophen-2-yl)phenyl)acetat	260
Methyl-2-(2-(5-(3-nitrophenyl)thiophen-2-yl)phenyl)acetat	260

TRIARYLESSIGSÄUREN **262**

2-(2-(5-Phenylfuran-2-yl)phenyl)essigsäure	263
2-(2-(5-(3-Methylphenyl)furan-2-yl)phenyl)essigsäure	264
2-(2-(5-(3-(Trifluormethyl)phenyl)furan-2-yl)phenyl)essigsäure	265
2-(2-(5-(3-Nitrophenyl)furan-2-yl)phenyl)essigsäure	266
2-(2-(5-Phenylthiophen-2-yl)phenyl)essigsäure	267
2-(2-(5-(3-Methylphenyl)thiophen-2-yl)phenyl)essigsäure	268
2-(2-(5-(3-Trifluormethyl)phenyl)thiophen-2-yl)phenyl)essigsäure	269
2-(2-(5-(3-Nitrophenyl)thiophen-2-yl)phenyl)essigsäure	270

SONSTIGE **272**

5-Phenylthiophen-2-boronsäure	273
Methyl-2-(2-bromphenyl)acetat	273
Methyl-2-(2-(5-bromfuran-2-yl)phenyl)acetat	274

Inhaltsverzeichnis

Methyl-2-(2-(5-bromthiophen-2-yl)phenyl)acetat	275
4-(Chlormethyl)-2-phenylthiazol	276
4-(Iodmethyl)-2-phenylthiazol	277

BENZODIAZEPINE UND VORSTUFEN.....278

(S)- <i>tert</i> -Butyl-4-(2-acetylphenylcarbamoyl)-4-(9 <i>H</i> -fluoren-9-yl-methoxycarbonylamino)butanoat	279
(R)- <i>tert</i> -Butyl-4-(2-acetylphenylcarbamoyl)-4-(9 <i>H</i> -fluoren-9-yl-methoxycarbonylamino)butanoat	280
(S)- <i>tert</i> -Butyl-4-(2-benzoyl-4-chlorphenylcarbamoyl)-4-(9 <i>H</i> -fluoren-9-yl-methoxycarbonylamino)butanoat	281
(R)- <i>tert</i> -Butyl-4-(2-benzoyl-4-chlorphenylcarbamoyl)-4-(9 <i>H</i> -fluoren-9-yl-methoxycarbonylamino)butanoat	282
(S)- <i>tert</i> -Butyl-3-(2,3-dihydro-2-oxo-5-methyl-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat	283
(R)- <i>tert</i> -Butyl-3-(2,3-dihydro-2-oxo-5-methyl-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat	284
(S)- <i>tert</i> -Butyl-3-(7-chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat	285
(R)- <i>tert</i> -Butyl-3-(7-chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat	286
(S)-3-(2,3-Dihydro-5-methyl-2-oxo-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propansäure	287
(R)-3-(2,3-Dihydro-5-methyl-2-oxo-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propansäure	288
(S)-3-(7-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propansäure	289
(R)-3-(7-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propansäure	291
(S)- <i>tert</i> -Butyl-3-(1-benzyl-2,3-dihydro-5-methyl-2-oxo-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat	292
(R)- <i>tert</i> -Butyl-3-(1-benzyl-2,3-dihydro-5-methyl-2-oxo-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat	293
(S)- <i>tert</i> -Butyl-3-(1-benzyl-7-chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat	295
(R)- <i>tert</i> -Butyl-3-(1-benzyl-7-chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat	296
(S)-3-(1-Benzyl-2,3-dihydro-5-methyl-2-oxo-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propansäure	298
(R)-3-(1-Benzyl-2,3-dihydro-5-methyl-2-oxo-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propansäure	299
(S)-3-(1-Benzyl-7-chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propansäure	300
(R)-3-(1-Benzyl-7-chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propansäure	302

6.4 ENZYMASSAY 304

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 307

LITERATURVERZEICHNIS..... 309

Einleitende Worte

Diabetes mellitus (DM) ist mit weltweit etwa 180 Millionen Erkrankten eine der bedeutendsten, und darüber hinaus bei einer prognostizierten Verdopplung dieser Zahl innerhalb der nächsten 20 Jahre, eine der sich am schnellsten ausbreitenden chronischen Krankheiten überhaupt, mit insgesamt etwa 2.9 Millionen Toten pro Jahr.

Trotz sich stetig verbessernder medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapieoptionen, ist es nicht möglich temporäre Hyperglykämien bei Diabetes-Kranken zu vermeiden. Die Hyperglykämie stellt aber den Hauptrisikofaktor für die Entwicklung von sogenannten Diabetes-Spätschäden dar, die besonders Herz-Kreislauf-System, Niere, Nervensystem und Augen betreffen. Diese sind die primären Ursachen der erhöhten Morbidität und Mortalität von Diabetikern und einer ständig zunehmenden sozio-ökonomischen Belastung für die Gesellschaft.

Eine aussichtsreiche Zielstruktur zur Vermeidung bzw. Verlangsamung des Fortschreitens der Diabetes-Spätschäden ist die Aldose-Reduktase (AR). Temporäre Hyperglykämien aktivieren den sogenannten Sorbitol-Stoffwechselweg, der seinerseits eine vielfältige Veränderung gekoppelter metabolischer Vorgänge anstößt, die als pathogenetische Ursachen der Diabetes-Spätschäden gelten. Eine Blockade der Aldose-Reduktase, dem ersten Enzym des Sorbitol-Stoffwechselweges, ist damit eine vielversprechende Möglichkeit diabetische Folgeerkrankungen zu vermeiden.

Die Tatsache, dass von der AR zahlreiche Kristallstrukturen sowohl mit als auch ohne Ligand mit zum Teil außerordentlich hohen Auflösungen vorliegen, prädestiniert die AR für ein struktur-basiertes Wirkstoffdesign von potentiellen Inhibitoren. Darüber hinaus verfügt die AR über eine bemerkenswerte Rezeptorflexibilität im Bereich der Bindetasche. Dies macht ein „Molecular Modelling“ zwar nicht einfacher, trägt aber die Möglichkeit in sich neue Liganden für (bisher) noch unbekannt Konformationen zu entwerfen.

A) Allgemeiner Teil

1 Einleitung

1.1 Rationales Wirkstoffdesign

Vom Rezeptor zur Zielstruktur

Bereits 1878 postulierte John Newport Langley (1852 – 1925) aufgrund seiner Untersuchungen zur Wirkung von Atropin und Pilocarpin, dass Wirkstoffe, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen, Gewebszellen („tissue cells“) im Zielorgan erreichen müssen.^{1,2} 1905 veröffentlichte Langley im *Journal of Physiology* sein Konzept der „receptive substance“.³

Zwei Jahre später postulierte der Berliner Immunologe Paul Ehrlich (1854 – 1915) die Existenz von „Chemorezeptoren“ aufgrund seiner Studien mit selektiv bindenden Farbstoffen an biologischem Gewebe.⁴ Zu dieser Zeit war die Rezeptor-Theorie allerdings nur eine Theorie unter vielen. Der Freiburger Pharmakologe Walther Straub (1874 – 1944) war ein berühmter Vertreter der damals weit verbreiteten „physikalischen Theorie“. Diese machte eine Veränderung der Oberflächenspannung der Zelle durch Wirkstoffe und den dadurch veränderten Konzentrationsgradienten zwischen Innerem und Äußerem der Zelle als Ursache für eine Wirksamkeit aus.

1933 stärkte Alfred Joseph Clark durch seine quantitativen Untersuchungen zur Wirksamkeit von Wirkstoffen an Zellen die Rezeptortheorie. Er entwickelte das Rezeptor-Konzept weiter, basierend auf einem Modell der reversiblen Wirkstoff-Rezeptorbindung bestimmt vom Massenwirkungsgesetz.⁵

Bis dann schließlich die Existenz von Rezeptoren bewiesen werden konnte und die Rezeptortheorie nicht mehr nur ein reines aber durchaus bemerkenswertes und praktikables theoretisches Modell war, dauerte es noch bis in die 1980er Jahre. Die erfolgreiche Klonierung und Sequenzierung des nikotinischen Acetylcholinrezeptors war der Beginn einer neuen Epoche.^{6,7,8} Ab diesem Zeitpunkt waren Rezeptoren nicht mehr nur ein abstrakter Begriff, sondern konkrete Zielstrukturen für ganz bestimmte Wirkstoffe.

Auf der Suche nach neuen Zielstrukturen

Im Mai 2006 wurde von Gregory et al. das Chromosom 1 als letztes menschliches Chromosom, das größte mit 223.6 Millionen Basenpaaren, 3141 Genen und 991 Pseudogenen, vollständig und mit einer Genauigkeit von 99,99 Prozent entschlüsselt.⁹ Nachdem schon 2001 das öffentlich finanzierte internationale „humane genome project“ (HGP)¹⁰ und die private US-Firma Celera¹¹ eine

vollständige (allerdings noch lückenhafte und ungenaue) Sequenzierung des menschlichen Genoms verkündeten, stellte 2003 das HGP eine deutlich präzisere Version im Rahmen deren angelegter Maßstäbe vor¹². Verschiedene Arbeitsgruppen veröffentlichten in den darauf folgenden Jahren genaue Sequenzen der einzelnen Chromosomen, was nun schließlich mit dem Chromosom 1 seinen Abschluss fand.

Dies bietet nun die einmalige Möglichkeit alle Proteine des menschlichen Organismus zu identifizieren.¹³ Die Zahl der verschiedenen Zielmoleküle (Enzyme, Rezeptoren, Ionenkanäle, Transporter und andere) der heute bekannten Arzneistoffe von etwa 500, sollte sich daher immens steigern. Auch die Sequenzierung humanpathogener Organismen wie z.B. *Plasmodium falciparum* oder *Mycobacterium tuberculosis* wird zur Auffindung neuer Zielstrukturen beitragen.

Allerdings gestaltet sich die Aufklärung der Aminosäuresequenz eines von der DNA codierten Proteins derzeit bedeutend einfacher, als die Festlegung der dreidimensionalen molekularen Struktur des Proteins. Die Aufklärung der 3D-Struktur haben sich *Structural Genomics* - Initiativen zur Aufgabe gemacht.¹⁴ Nach der Klonierung, Transformation und Exprimierung von Genen werden die erhaltenen Proteine gereinigt und dann deren Struktur durch Hochdurchsatz-NMR-Spektroskopie oder Röntgenkristallographie bestimmt. Die durchschnittliche Zeit, die investiert werden muss vom Klonieren eines Enzyms bis zur Aufklärung der 3D-Struktur beträgt ein bis drei Jahre für lösliche Proteine; weitaus länger noch für membranständige Proteine, zudem mit einer weitaus höheren Fehlerrate.¹⁵

Trotzdem steigt die Zahl der öffentlich zugänglichen 3D-Protein-Strukturen (RCSB Protein Data Bank) weiter exponentiell an und strebt zurzeit auf die 50000 zu (Oktober 2007: 46973).¹⁶

„Trial and error“ vs. „struktur-basiertes Wirkstoffdesign“

Ist erst einmal ein Biomolekül identifiziert, das an der molekularen Ursache von pathologischen Prozessen beteiligt ist, kann die Suche nach einer Leitstruktur für Liganden der neuen Zielstrukturen beginnen.

Dabei verfolgt man heute weitestgehend zwei alternative Strategien. Die Hochdurchsatztestung steht für die eher vom Zufall abhängige Suche nach Leitstrukturen. Das im Englischen als „High Throughput Screening“ (HTS) bezeichnete Verfahren ermöglicht durch Miniaturisierung und Automatisierung in kurzer Zeit eine sehr große Anzahl an Verbindungen mit verschiedenen Assays auf

Wirksamkeit zu testen. Mit Hilfe der kombinatorischen Chemie ist es heute möglich in weniger als einer Woche mehrere tausend Verbindungen zu synthetisieren und zu testen. Allerdings ist die anfängliche HTS-Euphorie mittlerweile wieder etwas abgeklungen, nicht zuletzt aufgrund der recht hohen Kosten und der doch eher bescheidenen Trefferquoten.^{17, 18} Darüber hinaus fallen bei der Optimierung von angeblichen Wirkstoffkandidaten immer wieder falsch positive oder falsch negative Treffer auf.¹⁹

Das „Virtuelle Computer Screening“ (VS) steht für den rationalen Ansatz der Leitstruktursuche. Ausgangspunkt ist die 3D-Struktur des Zielproteins - am besten im Komplex mit bereits bekannten Inhibitoren - die im Normalfall durch Röntgenkristallographie oder NMR erhalten wird. Nach der Charakterisierung der Bindetasche des Proteins werden Substanzen aus elektronischen Bibliotheken computersimuliert eingepasst und deren Komplementarität zur Tasche bewertet (Docking). Die Leitstruktursuche ist beim VS durch die Größe der Substanzbibliothek beschränkt, die sich im Allgemeinen auf 10^6 - 10^{12} verschiedene Verbindungen beläuft. Dahingegen wird angenommen, dass etwa 10^{200} - 10^{300} Verbindungen als potentielle Wirkstoffe in Frage kommen und die Lipinski-Regel („rule of five“) erfüllen.²⁰ Zudem bezieht sich diese Regel nur auf Arzneistoffe. Die Zahl potentieller Leitstrukturen, die oft weniger komplex sind, um Spielraum für weitere Modifikationen zu haben, ist noch weitaus höher.^{21, 22}

Die Limitierung durch Substanzbibliotheken entfällt beim sogenannten „de novo-Design“. Dort werden Liganden entworfen, indem zunächst einzelne Molekülfragmente aufgebaut werden, die in Form und physikochemischer Eigenschaft der Bindetasche angepasst sind und dann zur neuen Leitstruktur verknüpft werden.

Design-Zyklus

Die durch VS oder „de novo-Design“ vorgeschlagenen Liganden werden entweder käuflich erworben oder synthetisiert um deren Proteinaffinität mit einem Bioassay zu bestimmen. Bei einem positiven Ergebnis wird idealerweise die angenommene Bindungsgeometrie mittels Röntgenkristallographie oder NMR-Spektroskopie überprüft. Die dadurch neu erworbenen Erkenntnisse können dann in den nächsten Design-Zyklus einfließen, um die Leitstruktur weiter zu optimieren. Im Idealfall sollte

bei jeder Wiederholung des Zyklus die Aktivität und Spezifität des Liganden zunehmen (siehe Abbildung 1).

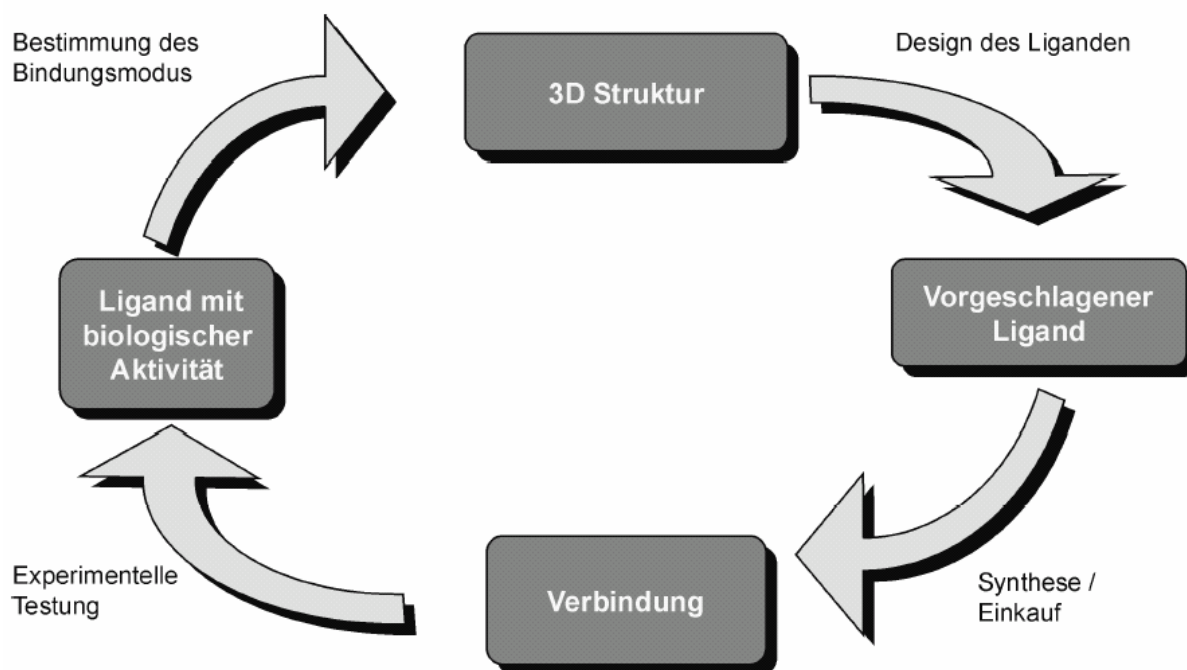


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines struktur-basierten Wirkstoff-Designzyklus (Abbildung entnommen aus²³)

Bemerkenswerte Erfolge

Mittlerweile wird computer-gestütztes, struktur-basiertes Wirkstoffdesign auf praktisch jeder Stufe der modernen Wirkstoffentwicklung eingesetzt.^{24, 25, 26}

Bis dato wurden dabei einige bemerkenswerte Erfolge erzielt.

Die Anfänge eines erfolgreichen rationalen Wirkstoffdesigns machten 1975 Cushman et al. mit der Entwicklung des ACE-Hemmers Captopril.²⁷ Ein weiterer Meilenstein (mit Beteiligung von Molecular Modelling und Röntgenstrukturanalyse) war die Entwicklung des Carboanhydrasehemmers Dorzolamid.²⁸ Ebenfalls in die Erfolgsliste des rationalen Wirkstoffdesigns gehören z.B. der Neuraminidasehemmer Zanamivir²⁹ und zahlreiche HIV-Protease-Inhibitoren³⁰. Des Weiteren konnten durch ein virtuelles Screening subnanomolare Inhibitoren der Carboanhydrase gefunden werden.³¹ Und auch beim virtuellen Screening nach neuen AR-Inhibitoren war man schon sehr erfolgreich: Iwata et al. führten ein virtuelles Screening durch, wobei sieben neuartige AR-Inhibitoren mit IC_{50} -Werten im mikromolaren Bereich erhalten wurden.^{32, 33}

Rastelli et al. fanden bei einer Datenbanksuche auch Inhibitoren aus anderen chemischen Klassen als den bis dahin beschriebenen.³⁴ Auch die Leitstrukturen, denen die vorliegende Arbeit zugrunde liegt, wurden über ein virtuelles Screening gefunden.³⁵

1.2 Aufgabenstellung und Übersicht

Die Aldose-Reduktase steht im Zusammenhang mit der Entstehung von Spätfolgen des DM (siehe Kapitel 3.5). Zahlreiche Inhibitoren der AR sind bereits identifiziert worden, allerdings befindet sich zurzeit nur einer auf dem Arzneimittelmarkt (siehe Kapitel 3.6).

Speziell im Falle der AR bietet das struktur-basierte Wirkstoffdesign ausgezeichnete Möglichkeiten neue Inhibitoren zu entwickeln. Zahlreiche zum Teil atomar aufgelöste Kristallstrukturen der AR, sowohl im Komplex mit Inhibitoren als auch ohne, sind öffentlich zugänglich (siehe Kapitel 3). Das stellt zunächst einmal eine wichtige Voraussetzung für ein „Molecular Modelling“ dar.^{A (36)}

Weiterhin verfügt die AR über eine ausgeprägte Rezeptorflexibilität, woraus eine besondere Anpassungsfähigkeit der Bindetasche bei der Bindung von Liganden resultiert.³⁷ Dies stellt eine besondere Herausforderung für ein rationales Wirkstoffdesign dar, bietet aber ebenfalls auch außerordentliche Möglichkeiten (siehe Kapitel 3.2).³⁸

Nun wurden in einer vorangegangenen Arbeit durch ein virtuelles Screening, basierend auf der subatomar aufgelösten Kristallstruktur der humanen AR im Komplex mit dem potenten Inhibitor IDD594, mehrere Liganden identifiziert. Bei deren Testung zeigten zwei davon Inhibitoraktivitäten im unteren mikromolaren bzw. submikromolaren Bereich (BTB02809 (BTB) und JFD00882 (JFD); siehe Abbildung 2).^{35, 39} Diese dienten uns als neue Leitstrukturen.

^A Das Vorliegen einer Kristallstruktur ist keine absolute Voraussetzung um „Molecular Modelling“ zu betreiben. Ist die Kristallstruktur eines zum Zielprotein homologen Proteins bekannt, kann über ein Homologie-Modelling ein Modell der gesuchten Struktur gewonnen werden. Gleichfalls lassen sich durch die Analyse physikochemischer Eigenschaften einer Serie von Liganden Pharmakophormodelle ableiten, über die dann wiederum computertechnisch sogenannte Pseudorezeptoren generiert werden können.³⁶

1.2 Aufgabenstellung und Übersicht

Anhand der Dockinglösungen für die Inhibitoren mit der AR-IDD594-Kristallstruktur, und später dann auch direkt mit der AR-BTB- bzw. AR-JFD-Kristallstruktur, wurde ein einfaches Pharmakophormodell entwickelt (siehe Kapitel 4.2.1). Ausgehend von diesem Modell wurde zunächst eine Serie von Verbindungen synthetisiert. Anhand von deren Aktivitäten wurden Struktur-Wirkungs-Beziehungen abgeleitet, woraus sich wiederum weitere Strukturvorschläge erarbeiten ließen. Deren Komplementarität zur AR-Bindetasche wurde über Docking-Scores beurteilt, was gegebenenfalls zur Synthese der „passenden“ Verbindungen führte. Sukzessive ergaben sich so neue, weitreichende Erkenntnisse über die AR-Bindetasche. Zudem konnte bei den potentesten Liganden eine weitere Steigerung der Inhibitoraktivität im Vergleich zu den Leitstrukturen erzielt werden. Die Kristallstruktur des potentesten Liganden im Komplex mit der AR lieferte weitere Informationen und schloss damit einen vollständigen Design-Zyklus (vgl. Abbildung 1, siehe Kapitel 4).

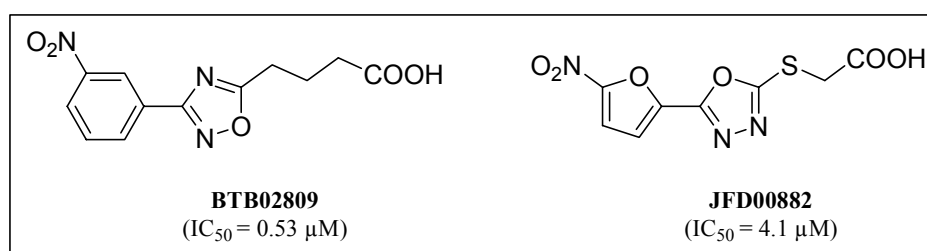


Abbildung 2: Strukturen der durch VS gefundenen AR-Inhibitoren

Ein weiterer struktur-basierter Ansatz ging aus von einer neuen Bindetaschen-Konformation der AR, die aufgrund von molekulardynamischen Untersuchungen postuliert wurde.⁴⁰ Diese Konformation verfügt über zwei weitere Subtaschen, die über Verbindungen mit einer Benzodiazepin-Grundstruktur (siehe Abbildung 3) adressiert werden sollten (siehe Kapitel 4.4).

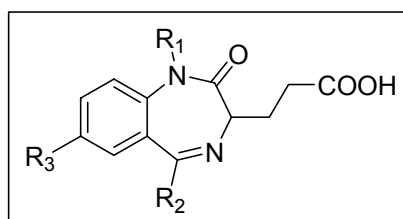


Abbildung 3: potentielle AR-Liganden mit Benzodiazepin-Grundgerüst (R₁, R₂, R₃ siehe Kapitel 4.4)

2 Diabetes mellitus

2.1 Definition und Klassifikation

Definition

DM ist definiert als eine Regulationsstörung des Stoffwechsels mit dem Leitbefund einer chronischen Hyperglykämie. Dabei liegt entweder eine gestörte Insulinsekretion, eine gestörte Insulinwirkung oder auch beides zusammen vor.

Damit einhergehen diabetesspezifische Folgeerkrankungen (Diabetes-Spätschäden). Die Mikroangiopathie führt zu Komplikationen vorwiegend am Auge (Retinopathie), an der Niere (Nephropathie) und am Nervensystem (Neuropathie). Die Makroangiopathie mündet in Erkrankungen an Herz, Gehirn und an den peripheren Arterien.⁴¹

Klassifikation

Bereits 1965 gab die WHO Empfehlungen zur Klassifikation und Diagnose des DM, die sich an klinischen und therapeutischen Maßnahmen orientierten. Auf die dort vorgeschlagene Klassifikation mit den Begriffen insulin-abhängiger und insulin-unabhängiger DM wird seit 1997 sinnvollerweise verzichtet.⁴² Seitdem erfolgt eine rein ätiologische Klassifikation, die in Tabelle 1 zusammengefasst wird.

2.1 Definition und Klassifikation

Tabelle 1: Nosologische Klassifikation des DM [nach ADA, 1997, EK IV; Alberti et al., 1998b, EK IV] (modifiziert nach⁴¹) – DM Typ III F wäre demnach ein durch Infektionen verursachter DM

I. Typ 1 Diabetes B-Zell-Zerstörung, die üblicherweise zum absoluten Insulinmangel führt
A. Immunologisch vermittelt
B. Idiopathisch
II. Typ 2 Diabetes kann sich von einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz erstrecken
III. Andere spezifische Diabetes-Typen
A. Genetische Defekte der B-Zell-Funktion
B. Genetische Defekte der Insulinwirkung
C. Erkrankungen des exokrinen Pankreas
D. Endokrinopathien
E. Medikamenten- oder chemikalieninduziert
F. Infektionen
G. Seltene Formen des immunvermittelten Diabetes
H. Andere, gelegentlich mit Diabetes assoziierte genetische Syndrome
IV. Gestationsdiabetes

2.2 Epidemiologie

Weltweit

Die WHO geht weltweit von mehr als 180 Millionen (erfassten) Diabetes-Kranken aus und schätzt, dass sich diese Zahl innerhalb der nächsten zwanzig Jahre verdoppelt. Alleine 2005 starben etwa 3 Millionen Menschen an den direkten Folgen von DM. Weitaus mehr starben zudem an kardiovaskulären Krankheiten und anderen Erkrankungen, die durch DM mitverursacht wurden. In den nächsten zehn Jahren sollen dem DM in einigen Gebieten 80% der Toten zuzuschreiben sein.⁴³

Besorgniserregend ist auch die stetig zunehmende Zahl an Kindern und Jugendlichen, die einen Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) entwickeln. Dieses Phänomen scheint direkt mit der zunehmenden Prävalenz an Adipositas in dieser Altersgruppe zu korrelieren.⁴⁴

Deutschland

Während in einigen Ländern die Datenlage zur Häufigkeit des DM und der assoziierten Erkrankungen hinreichend exakt ist, sind die Angaben für Deutschland und auch andere europäische Länder lückenhaft.⁴⁵ Die Gesamtprävalenz für den Typ 2-Diabetes belief sich für Deutschland Ende der 1980er Jahre auf 4 bis 5 %, das sind zwischen 3.5 und 4 Millionen Personen.⁴⁶ Neuere Untersuchungen mit Daten von sechs großen Versicherungen in Deutschland und insgesamt 14.7 Millionen Patienten ergaben sogar eine Prävalenz von 6.45 %.⁴⁷ Die tatsächliche Häufigkeit von DM2 dürfte allerdings weitaus höher liegen. Eine Untersuchung in der Region um Augsburg ergab in der Altersgruppe von 55 bis 74 Jahre eine Prävalenz des unentdeckten DM2 von 8.2 % und war damit etwa genau so hoch wie die Häufigkeit des diagnostizierten DM2 (8.4 %). Das lässt die Vermutung zu, dass zumindest in dieser Altersgruppe jeder zweite Typ 2-Diabetes unentdeckt bleibt!⁴⁸

Bemerkenswert ist auch die Tatsache, dass die DM2-Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter enorm ansteigt. So leidet fast jede fünfte Frau zwischen 70 und 79 Jahren an DM2.⁴⁹

Nur 5 % aller Diabetespatienten in Deutschland leiden an einem Typ 1-Diabetes. Allerdings liegt vermutlich bei weiteren 5 – 15 % ein autoimmun bedingter Insulinmangeldiabetes (LADA = latent autoimmune DM in adults)⁵⁰, ein verzögert auftretender Typ 1-Diabetes vor, der fälschlicherweise dem DM2 zugeordnet wurde.⁵¹

2.3 Ätiologie

Diabetes mellitus Typ 1

Der Diabetes mellitus Typ 1 (DM1) hat seine Ursache in einer genetisch programmierten Zerstörung der pankreatischen β -Zellen der Langerhans'schen

2.3 Ätiologie

Inseln, infolge einer Aktivierung autoaggressiver T-Lymphozyten.⁵² Dies führt schließlich zu einem absoluten Insulinmangel.

Dieser immunologische Prozess kann Jahre dauern bis zur endgültigen Manifestation. Davor sind schon zahlreiche humorale und zelluläre Immunveränderungen zu beobachten. Verschiedene Antikörper (AK) (Inselzell-AK (ICA), Insulin-AutoAK (IAA), AK gegen Glutaminsäure-Decarboxylase (GAD)) können schon frühzeitig registriert werden (siehe Tabelle 2). Das humane Leukozyten-Antigen (HLA-DR) scheint ein genetischer Hintergrund für die DM1-Entstehung zu sein. Träger von HLA-DR-4 erkranken sechsmal, Träger von HLA-DR-3 und 4 vierzehnmal häufiger. HLA-DR-2 stellt mit dem relativen Erkrankungsrisiko von 0.2 eher einen Schutz dar. Allerdings sind HLA-Gene auch nur ein Teil eines multifaktoriellen Geschehens.⁵³

Tabelle 2: Die wichtigsten Autoantikörper beim Typ 1-Diabetes (entnommen aus DDG-Praxis-Leitlinie)⁵⁴

Autoantikörper (AK)	Kurzbezeichnung	AK bei Ausbruch des Typ 1 Diabetes: Häufigkeit (%)
Zytoplasmatische Inselzell AK	ICA	80 %
AK gegen Glutamatdecarboxylase	GADA	70 – 80 %
AK gegen Tyrosin-Phosphatase IA-2	IA-2 AK	50 – 70 %
Insulin Auto-AK	IAA	30 – 100 %

Diabetes mellitus Typ 2

Nach heutiger Kenntnis beruht der DM2 auf einer genetisch bedingten Krankheitsbereitschaft. Unter dem Einfluss sogenannter Manifestations- oder Risikofaktoren entwickelt sich das typische klinische Krankheitsbild. Solche Faktoren sind z.B. ein fortgeschrittenes Lebensalter, körperliche Inaktivität und an erster Stelle das metabolische Syndrom (MS). Nachdem Reaven 1988 das gemeinsame Auftreten von einer gestörten Glukose-Toleranz, Hyperinsulinämie, erhöhten VLDL-Triglyceridspiegeln, erniedrigten HDL-Cholesterolspiegeln und arterieller Hypertonie

als „Syndrom X“ bezeichnete⁵⁵, schlugen verschiedenste Organisationen Definitionen für das metabolische Syndrom vor.⁵⁶ 2005 gab die IDF (International Diabetes Federation) eine „neue weltweite Definition“⁵⁷ des MS. Danach spricht man vom MS, wenn eine Stammfettsucht und zwei weitere der folgenden vier Faktoren vorliegen: erhöhte Triglyceridwerte, erniedrigtes HDL-Cholesterol, erhöhter Blutdruck, erhöhter Nüchternblutzucker (oder Prädiabetes).

Typischerweise folgt nach dem MS die Phase des Prädiabetes (bzw. geht fließend in diesen über). Im Vordergrund steht eine initiale Insulinresistenz, vor allem der Skelettmuskulatur und der Leber. Unter Glukosebelastung kommt es dadurch zu postprandialen Blutzuckerspitzen.⁵⁸ Aufgrund einer erhöhten kompensatorischen Insulinproduktion und –sekretion ist normalerweise der basale Blutzuckerspiegel weiterhin normal. Gesteigerte Lipogenese als Folge der Hyperinsulinämie und häufig eine hyperkalorische Ernährung, oft auch mit erhöhtem Alkoholkonsum, führen zur Adipositas, vor allem mit zentraler Fettverteilung. Dies bedingt nun wiederum als Folge des Übergewichts einen weiteren Anstieg der Insulinresistenz. Die genetisch vorgeschädigte β -Zelle wird chronisch überfordert. Eine zunehmende Apoptose der β -Zellen führt zu deren Zerstörung und kennzeichnet den Übergang zwischen einem Prädiabetes und einem manifesten DM2.⁵⁹ Aus dem anfänglich relativen Insulinmangel entwickelt sich ein absoluter mit einer klinisch manifesten Störung der Glukose-Homöostase.

Etwa 20% aller DM2-Patienten sind normalgewichtig; bei ihnen steht die Störung der β -Zellfunktion am Anfang der pathogenetischen Entwicklung. Die periphere Insulinresistenz spielt eine untergeordnete Rolle.⁵³

2.4 Klinische Symptome und Krankheitsverlauf

Klinische Symptome

Klinische Symptome eines DM1 werden erst sichtbar, wenn 90% der β -Zellen zerstört sind. Erst dann treten die klassischen Symptome einer Hyperglykämie wie Polydipsie, Polyurie, Gewichtsverlust und allgemeine Leistungsschwäche auf. Auch Muskelkrämpfe, Infektanfälligkeit und Sehstörungen können auftreten. Die Symptome treten häufig kurzfristig auf, nur Tage oder Wochen vor Diagnosestellung.

2.4 Klinische Symptome und Krankheitsverlauf

Am gefährlichsten ist aber das Auftreten eines ketoazidotischen Komas, das bei 10% der Patienten erster Hinweis auf ein DM1 ist.

Die beschriebenen Symptome sind beim DM2 meist schwächer ausgeprägt, häufig auch gar nicht vorhanden. Ein ketoazidotisches Koma tritt fast nie in Erscheinung. Im Frühstadium können spontane Hypoglykämien als Folge einer Insulinsekretionsstarre durch eine initiale β -Zellfunktionsstörung auftreten, sind später dann aber selten.⁵³

Tatsächlich zeigt sich der DM2 aber oft erst bei einer Routineuntersuchung oder im weitaus häufigeren und schlimmeren Fall erst, wenn sich folgenschwere meist irreversible Folgeerkrankungen manifestiert haben.

Tabelle 3 fasst die wesentlichen Unterschiede zwischen DM1 und DM2 zusammen.

Tabelle 3: Differenzialdiagnostische Kriterien bei Diagnosestellung DM1/DM2⁵⁴

	Typ 1 Diabetes *	Typ 2 Diabetes
Manifestationsalter	meist Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene	meist mittleres und höheres Erwachsenenalter
Auftreten/Beginn	akut bis subakut	meist schleichend
Symptome	häufig Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, Müdigkeit	häufig keine Beschwerden
Körpergewicht	meist normgewichtig	meist übergewichtig
Ketoseneigung	ausgeprägt	fehlend oder gering
Insulinsekretion	vermindert bis fehlend	subnormal bis hoch, qualitativ immer gestört
Insulinresistenz	keine (oder nur gering)	oft ausgeprägt
Familiäre Häufung	gering	typisch
Konkordanz bei eineiigen Zwillingen	30 bis 50%	über 50%
Erbgang	multifaktoriell (polygen)	multifaktoriell (sehr wahrscheinlich polygen, genetische Heterogenie möglich)
HLA-Assoziation	vorhanden	nicht vorhanden
Diabetesassoziierte Antikörper	ca. 90 – 95 % bei Manifestation (GAD, ICA, IA-2, IAA)	fehlen
Stoffwechsel	labil	stabil
Ansprechen auf betazytotrope Antidiabetika	meist fehlend	zunächst meist gut
Insulintherapie	erforderlich	meist erst nach jahrelangem Verlauf der Erkrankung mit Nachlassen der Insulinsekretion

* Der LADA (latent insulinpflichtiger Diabetes im Erwachsenenalter) ist mit einem langsameren Verlust der Betazellfunktion verbunden. Beim LADA ist ein rasches Versagen auf orale Antidiabetika zu erwarten. Bei Verdacht auf LADA: Analyse von GAD-Antikörpern zu empfehlen.

Folgeerkrankungen

Die Behandlung des DM ist nicht nur deshalb zwingend notwendig, um Akutkomplikationen zu vermeiden, vielmehr dient sie auch dazu, die Entstehung von Folgeerkrankungen, den sogenannten Diabetes-Spätschäden, zu vermeiden bzw. deren Fortschreiten zu verlangsamen. Ein schlecht eingestellter Blutglukosespiegel bedeutet nicht zwangsläufig eine akute Belastung für den Diabetes-Patienten, wird aber dauerhaft zu der breiten Palette an Diabetes-Spätschäden führen. Den Zusammenhang zwischen überhöhten Blutzuckerspiegeln - und den daraus

resultierenden überhöhten HbA_{1c}-Werten - mit der Entstehung bzw. dem Fortschreiten von Diabetes-Spätschäden, konnte erstmals die DCCT-Studie belegen^B. Eine intensivierete Insulintherapie bei Typ 1 Diabetikern führte demnach zu einer günstigeren Prognose in Bezug auf Diabetes-Folgeerkrankungen.^{60,61} Dies konnte später auch für Patienten mit DM2 nachgewiesen werden (z.B. UKPDS-Studie).^{62,63,64,65}

Nachfolgend eine kurze Auflistung der Diabetes-Spätschäden:

- Makroangiopathie: koronare Herzkrankheit (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAV) und zerebrovaskuläre Insuffizienz.
Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigsten Folgeschäden bei Diabetikern und bedingen die hohe Morbidität und Mortalität. DM2 erhöht das kardiovaskuläre Risiko um den Faktor zwei bis vier. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind bei Diabetikern für 75 % der Gesamtmortalität verantwortlich, dabei ist die Durchschnittsmortalität bei Personen mit DM2 doppelt so hoch wie bei altersgleichen Nicht-Diabetikern. Daraus ergibt sich eine Verringerung der Lebenserwartung für Typ 2 Diabetiker um 5 bis 10 Jahre.
Die PAV stellt unter anderen ein Risikofaktor für das diabetische Fußsyndrom dar. 60 - 70 % aller in Deutschland durchgeführten Amputationen (26000) sind eine direkte Folge von DM. Die Inzidenz von Schlaganfällen ist bei Diabetikern um den Faktor zwei bis drei gesteigert (Framingham und Honolulu Heart Study).⁴⁵
- Mikroangiopathie: Es dominiert das sogenannte renale-retinale Syndrom mit diabetischer Retinopathie (fünffach höheres Erblindungsrisiko für Personen mit DM im Vergleich zu Nicht-Diabetikern) und diabetischer Nephropathie (Mikroalbuminurie → Makroalbuminurie → terminale Niereninsuffizienz). Allerdings ist prinzipiell kein Kapillargebiet ausgespart.
- Diabetische Neuropathie (Erkrankung der peripheren Nerven (somatisch, autonom) – die Mikroangiopathie wird als ätiopathogenetischer Faktor diskutiert)

^B 1983-1993, durchgeführt vom „National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease“ (NIDDK)

Die Diabetes-Spätschäden führen zu erhöhter Morbidität und Mortalität, einer oftmals einschneidenden Einschränkung der Lebensqualität und darüber hinaus zu immensen Kosten für das Gesundheitssystem.⁶⁶

Auf die Pathogenese der Diabetes-Spätschäden mit der außerordentlichen Rolle der AR wird in Kapitel 3.5 detaillierter eingegangen.

Tabelle 4: Alters- und geschlechtsadjustierte Odds Ratios („Chancen-Verhältnis“) für Komorbiditäten von Patienten mit DM im Vergleich zu Personen ohne DM (aus Daten von über 400000 Patienten, davon 13300 Diabetiker)⁶⁷

Komplikation	Odds Ratio
<u>Makroangiopathie</u>	
○ KHK	3.32
○ PAV	3.14
○ Zerebrovaskuläre Erkrankungen	2.26
○ Arterielle Hypertonie	2.83
<u>Mikroangiopathie</u>	
○ Augenerkrankungen	3.10
○ Nierenerkrankungen	4.63
○ Periphere Nervenerkrankungen	2.26

2.5 Therapie

Diabetes mellitus Typ 1

Die Behandlung des DM1 mit Insulin ist eine zwingend notwendige, lebensrettende Hormonersatztherapie. Der Patient sollte durch Schulung und Motivation zu einer lebenslangen, intensivierten Insulinsubstitution mit normnaher Blutzuckereinstellung und persönlicher Selbstanpassung angehalten werden (vgl. DCCT-Studie⁶⁰). Es wird die Gabe von Langzeit- oder Intermediär-Insulinen zur Substitution des basalen Insulinbedarfs, sowie zu jeder Hauptmahlzeit variabel angepasste kurzwirksame Insuline empfohlen. Die Alternative dazu ist eine Insulinpumpentherapie. Eine konventionelle Insulintherapie mit verbindlichen Vorgaben für die meist zweimal

tägliche Gabe von fixen Insulinmischungen sollte nur vorübergehend oder ausnahmsweise zum Einsatz kommen.^{68, 69}

Diabetes mellitus Typ 2

Die Therapie des DM2 unterteilt sich in eine nicht-pharmakologische und eine pharmakologische antihyperglykämische Therapie. Zur nicht-pharmakologischen Behandlung zählen Schulung, Lebensstiländerung, Ernährung und Bewegung. Der Stufenplan der medikamentösen Therapie gibt eine Orientierung in der pharmakologischen Behandlung des Typ 2 Diabetes. (siehe Abbildung 4).^{70, 71}

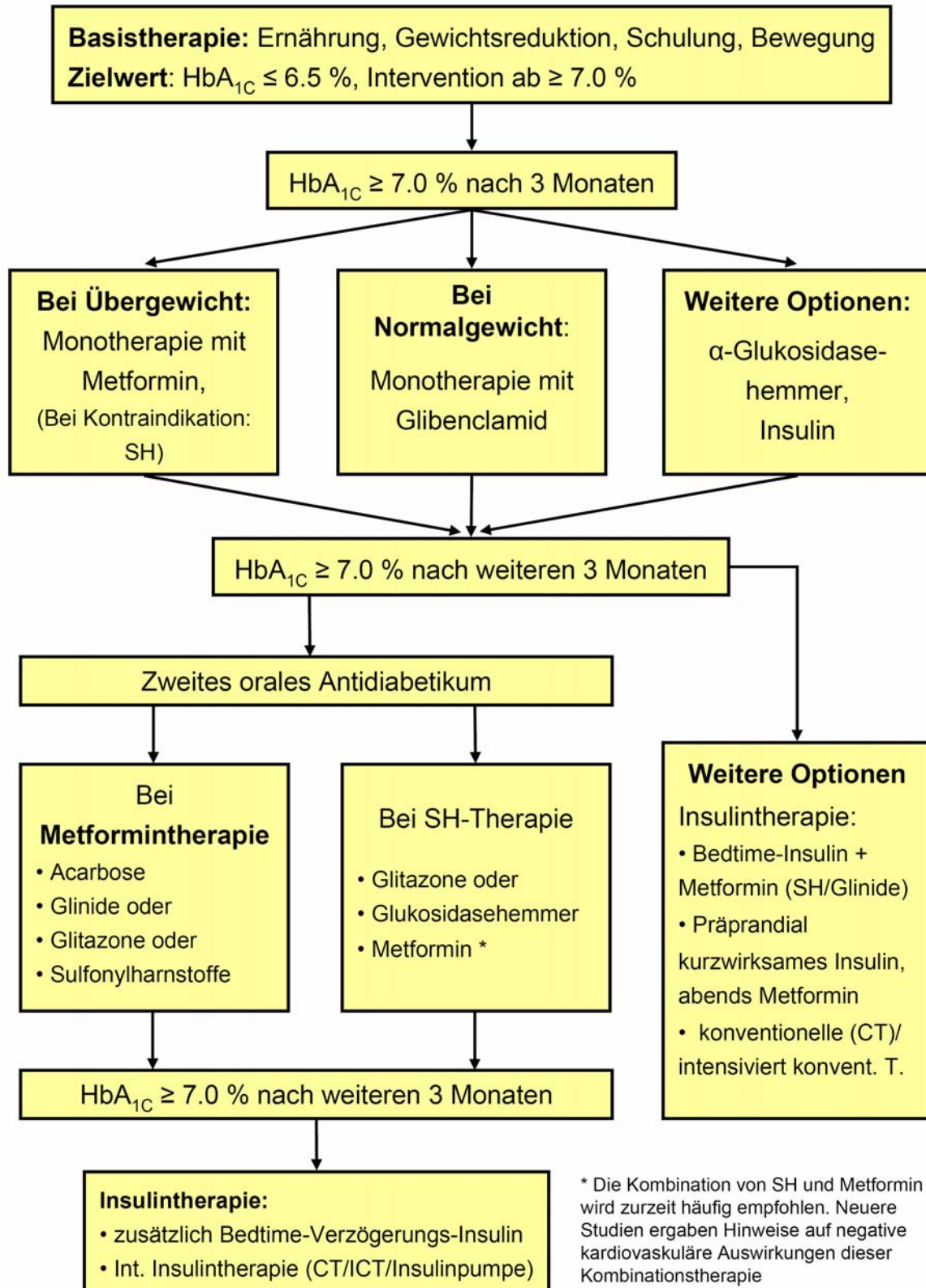


Abbildung 4: Stufenplan der medikamentösen Therapie (basierend auf den DDG-Praxis-Leitlinien)⁷¹

HbA_{1C}: relativ stabile Form von Hämoglobin mit gebundener Glukose, dessen Konzentration in einem Test nachweisbar ist; Indikator für die Blutglukosespiegel der zurückliegenden 4-6

Wochen; SH: Sulfonylharnstoffe

3 Zielenzym: Aldose-Reduktase

3.1 Aufbau

Allgemeines

Das Enzym AR (EC 1.1.1.21, Synonyme: AKR1B, ALR2, Polyol Dehydrogenase (NADP2) und viele weitere⁷²) ist ein kleines cytoplasmatisches, monomeres Protein mit einem Molekulargewicht von ~ 35900 Dalton.^{73, 74} Die Primärstruktur der AR aus Rattenlinsen wurde 1987 von Carper et al. aufgeklärt.^{75, 76} Weitere Untersuchungen zu den Primärsequenzen von humaner AR^{73, 74} (315 Aminosäuren) und anderen Spezies folgten,⁷⁷ mit der Erkenntnis, dass diese eine 82-85%ige Sequenzübereinstimmung zeigen.⁷⁸ Einzuordnen ist die AR in die Superfamilie der Aldo-Keto-Reduktasen mit über 100 bisher identifizierten Enzymen, aufgeteilt in 14 Familien.^{79, 80} Die größte ist die AKR1-Familie, zu der neben der AR auch die humane Aldehyd-Reduktase gehört. Die große strukturelle Ähnlichkeit der AR und der Aldehyd-Reduktase bedingt das Selektivitätsproblem für AR-Inhibitoren.⁸¹ Nebenwirkungen von AR-Inhibitoren werden unter anderem auch durch eine ungewollte Hemmung der Aldehyd-Reduktase (EC 1.1.1.2, ALR1) erklärt.

Ein entscheidender Schritt zur Aufklärung von strukturellen und mechanistischen Eigenschaften der AR gelang 1992 mit der Kristallisation des Apoenzyms aus Schweinelinsen in seiner offenen Form und wenig später mit der humanen AR.^{82, 83}

Struktureller Aufbau

Die AR besitzt ein α/β -TIM-barrel Strukturmotiv mit einem großen hydrophoben aktiven Zentrum. Acht α -Helices umschließen einen Kern von acht parallel angeordneten β -Faltblättern (siehe Abbildung 5).

Das aktive Zentrum befindet sich am C-Terminus und ist von drei Schleifen begrenzt. Der Kofaktor NADPH bindet in einer gestreckten Konformation am Boden des aktiven Zentrums nahe dem C-Terminus und begrenzt damit auf der einen Seite die Bindetasche, wobei der Nicotinamid-Teil im Zentrum der fassartigen Struktur zu liegen kommt. Es schließt sich eine elliptische Bindetasche bestehend aus 7 aromatischen, 4 unpolaren und 3 polaren Aminosäureresten an. Diese kann nochmal unterteilt werden in 2 „Untertaschen“: 1. die „Anionen-Bindetasche“ mit den Aminosäureresten Tyr48, Trp111 und His110, die gemeinsam mit dem Kofaktor NADPH direkt an der Katalyse beteiligt sind⁸⁴ und 2. die „Spezifitätstasche“ die von Trp111, Ala299, Leu300 und Phe122 gebildet wird. Diese letztgenannten Reste sind

in der Lage, in Abhängigkeit von Größe und Eigenschaften des jeweiligen Liganden, verschiedene Konformationen einzunehmen und bedingen dadurch die außerordentliche Rezeptorflexibilität der AR (siehe Kapitel 3.2).^{85, 86}

Die Kristallstruktur eines Liganden einer beschriebenen Reihe von Naphthoisothiazolesäurederivaten⁸⁷ im Komplex mit der AR zeigte eine bisher unbekannte Erweiterung der Bindetasche im Bereich von Trp20. Diese Untertasche entsteht durch die Rotation des Indolringes von Trp20 um etwa 35°, wodurch in diesem Falle dem hydrophoben Naphthylteil des Liganden Platz gemacht wird.⁸⁸

Herauszuheben ist auch der stark hydrophobe Charakter der Bindetasche, der sich auch in den aus mehreren Aromaten aufgebauten Grundgerüsten aller bisher bekannten wie auch im Rahmen dieser Arbeit neu entwickelten Inhibitoren widerspiegelt.

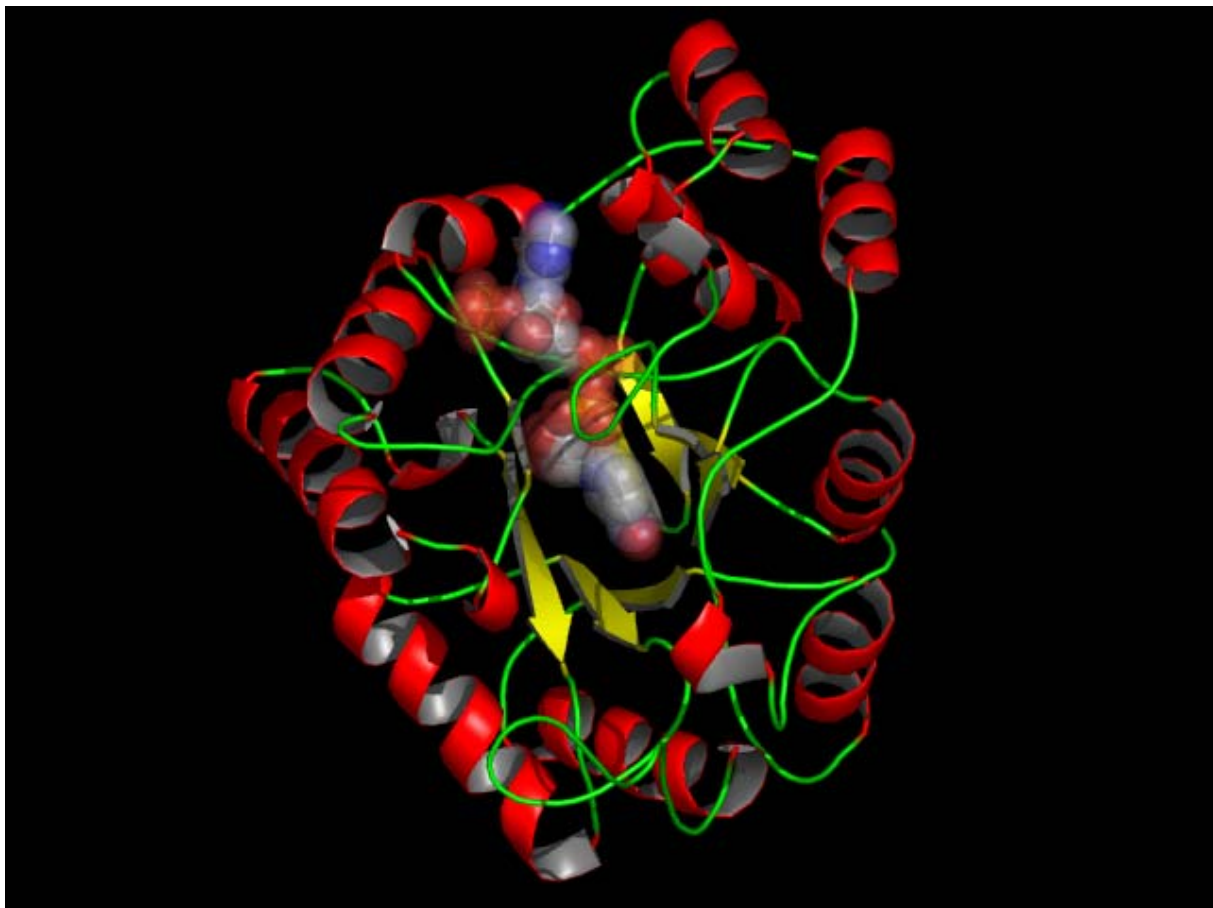


Abbildung 5: TIM-barrel Struktur der Aldose Reduktase. Acht α -Helices (rote Bänder) umgeben einen Kern von β -Faltblättern (gelbe Pfeile). Schleifen sind in Form von grünen Kabeln dargestellt. Der Kofaktor NADPH ist mit seiner Solvens-zugänglichen Oberfläche abgebildet.

3.2 Rezeptorflexibilität

Protein-Ligand-Wechselwirkung

Die Vorstellung, dass sich ein Ligand exakt in eine bestimmte fixierte Proteinstruktur einpasst, wurde von Erwin Fischer (1852-1919) postuliert und ging in die Lehrbücher ein als „Schlüssel-Schloss-Prinzip“ (1894).⁸⁹ Linus Pauling schlug später vor, dieses Prinzip auf den aktivierten Komplex, also den Übergangszustand, zu übertragen.⁹⁰ Eine Erweiterung dessen stellt die „induced-fit-Theorie“ dar, die 1958 von Koshland begründet wurde.⁹¹ Hier wird sowohl dem Protein als auch dem Liganden eine gewisse Flexibilität zugestanden, die sich bei deren Wechselwirkung durch Änderung der Konformationen bemerkbar macht und dadurch erst zur Ausbildung des Protein-Ligand-Komplexes führt. Die aktuelle Forschung geht von der Vorstellung aus, dass die meisten Proteine eine komplexe Potential-Energie-Hyperfläche („potential energy hyper surface“ (die Energie als Funktion der relativen Anordnung der Atome zueinander) besitzen, die viele konformativ und energetisch unterschiedliche Zustände zulässt.^{C, (92)}

Die Wechselwirkung von Protein und Ligand auf dem „Weg“ zur Bindung (bzw. zum Übergangskomplex und gegebenenfalls zu(m) (den) Produkt(en)) wird als Wanderung auf der Potential-Energie-Hyperfläche - entlang verschiedener geometrischer Anordnungen verschiedener Energien - betrachtet. Das Protein selbst ist in der Lage, unabhängig von der Anwesenheit eines Liganden, sämtliche beobachtbaren Konformationen einzunehmen; einige entsprechend dem nativen (gefalteten) Zustand, andere entsprechend einem komplexierten Zustand nach liganden-induzierter Anpassung. Wird schließlich der Ligand in dieses System eingebracht, selektiert dieser die für seine Bindung günstigste Proteinkonformation und stabilisiert diese. Bei bevorzugter Bindung des Liganden an den induzierten Zustand, verschieben sich die Gleichgewichte der Konformationen zu diesem.

^C Weder Enzym noch Ligand sind Moleküle aus einer Ansammlung von schwingenden über „Federn“ verknüpfte Atome, die wir gerne in Form von „Kugel-Stab-Modellen“ darstellen. In einer abstrakteren Beschreibung von Whitehead sind Moleküle ein „Verbund“ von Ereignissen, die über eine gewisse Zeit Bestand haben und ihre Identität durch eine periodische Ordnung dieser „formgebenden“ Ereignisse erhalten.⁹²

Flexibilität und struktur-basiertes Wirkstoffdesign

Proteine sind also dynamische Systeme. Nicht zuletzt ist diese Dynamik und die daraus resultierende Flexibilität oft Grundvoraussetzung für die katalytische Funktion eines Enzyms. Zudem gestattet eine Flexibilität im Bereich des katalytischen Zentrums die Bindung von strukturell unterschiedlichen Substraten, was physiologisch für bestimmte Enzyme durchaus erwünscht ist.

Allerdings ist die Rezeptorflexibilität auch ein Phänomen, das beim struktur-basierten Wirkstoffdesign Berücksichtigung finden sollte. In der Tat ist die Aldose-Reduktase beinahe schon ein Muster-Beispiel eines Enzyms mit ausgeprägter Rezeptorflexibilität, speziell im Bereich der Bindetasche. Alleine schon die Tatsache, dass die AR in der Lage ist, eine Vielzahl strukturell unterschiedlichster Substrate umzusetzen (siehe Kapitel 3.4) und darüber hinaus auch eine Mannigfaltigkeit an Inhibitoren aufweist (siehe Kapitel 3.6), deutet auf eine enorme Flexibilität hin. Ein Vergleich der zahlreichen Kristallstrukturen der AR liefert ein konkreteres Bild dieser Flexibilität. Bisher wurden drei Hauptkonformationen der Bindetasche beschrieben, die am besten durch die Komplexe der AR mit Sorbinil (PDB 1AH0), Tolrestat (1AH3) und IDD594 (1US0) repräsentiert werden (siehe Abbildung 6).³⁸ In Abhängigkeit des bindenden Liganden kann dabei über einen „induced-fit-Mechanismus“ die Spezifitätstasche geschlossen oder geöffnet werden.

Verschiedene Ansätze für ein rationales Wirkstoffdesign

Beim „herkömmlichen“ Molecular Modelling beschränkt man sich zunächst auf eine bestimmte Enzym-Ligand-Kristallstruktur, die eine konkrete Konformation des Proteins (zumindest die zeitlich gemittelte aus einem ganzen Ensemble) wiedergibt. Dagegen ist auch nichts einzuwenden, da diese Konformation offensichtlich existiert und damit auch die berechtigte Hoffnung besteht, dass auch modifizierte Liganden zumindest in einer ähnlichen Konformation binden mögen. Dieses Prinzip kam im ersten Teil der Arbeit zur Anwendung.

Um Leitstrukturen zu generieren, die sich signifikant von bisher bekannten unterscheiden, erscheint es aussichtsreich hypothetische Konformationen vorherzusagen, die so noch nicht durch verfügbare Kristallstrukturen nachgewiesen werden konnten. Für eine solche Konformation wäre man dann in der Lage eine neue, komplementäre Struktur zu entwerfen, deren Aktivität in einem Enzymassay

3.2 Rezeptorflexibilität

überprüft werden müsste. Dieser Ansatz kommt in einem zweiten Teil dieser Arbeit zur Anwendung.

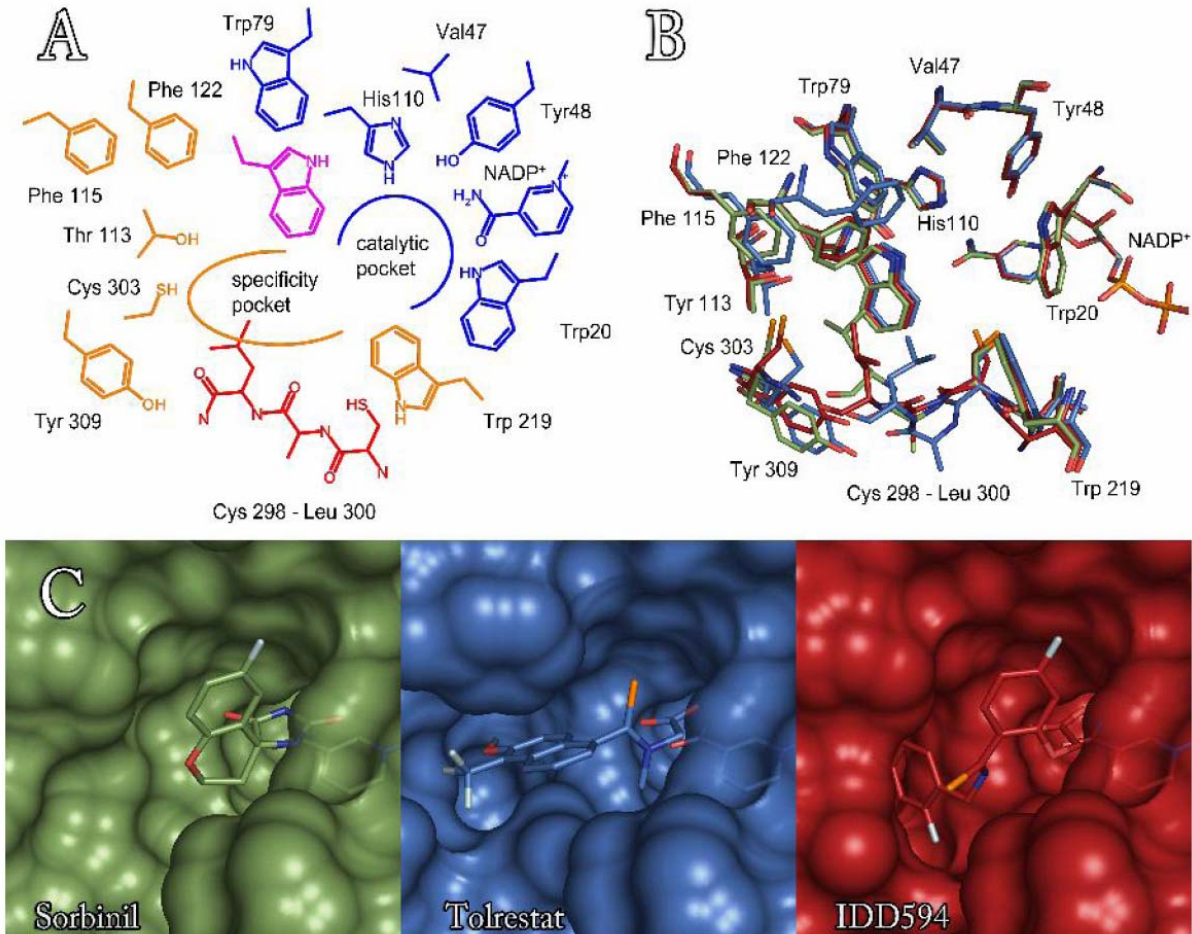


Abbildung 6: Unterschiedliche Darstellungen der AR-Bindetasche. **A** zeigt eine 2D-Darstellung der Bindetasche mit ihren zwei „Untertaschen“. Die Farbgebung der Aminosäure gibt Auskunft über das Ausmaß der Flexibilität. Blau bedeutet wenig flexibel, rot stark flexibel. **B** stellt eine Überlagerung der Aminosäure-Reste der drei Hauptkonformationen der Bindetasche dar. Die Konformation mit geschlossener Spezifitätstasche (Sorbinil-Komplex) ist in grün, die Bindetaschen mit offener Konformation sind in blau (Tolrestat) und rot (IDD594) dargestellt. **C** zeigt die Oberflächen der verschiedenen Konformationen der Bindetasche mit den entsprechenden Liganden als Stabmodell. Die Farbgebung entspricht der Darstellung **B** (entnommen aus⁴⁰).

3.3 Mechanismus der Aldehyd-Reduktion

Die physiologische Aufgabe der AR besteht in der Reduktion verschiedenster Aldehyde zu den entsprechenden Alkoholen. Dabei wird zunächst ein Hydridion vom C4-Atom des Nicotinamids des Kofaktors NADPH auf den Carbonyl-Kohlenstoff des Substrates übertragen. Der Transfer eines Protons von einer der Aminosäuren im katalytischen Zentrum auf das Substrat führt zum Abschluss der Reduktions-Katalyse.

Die beteiligten Moleküle binden nacheinander im katalytischen Zentrum der AR. Zunächst bindet der Kofaktor NADPH unter Ausbildung eines binären Komplexes mit der AR, wobei es zu größeren Bewegungen des Enzyms in einer Region kommt, die als „Sicherheitsgurt“ für den Kofaktor („safety belt“) bezeichnet wird.^{33, 93} Diese große flexible Schleife, die den Kofaktor umhüllt, tief in die Bindetasche eingräbt und damit sichert, befindet sich zwischen dem siebten β -Strang und der H1- α -Helix.

Darauf folgt die Ausbildung eines ternären Komplexes zwischen Enzym, Kofaktor und Substrat. Die Bindung des Substrates erfolgt vorrangig durch Ausbildung von Wasserstoff-Brücken zwischen dem Aldehydsubstrat und Tyr48, His110 und Trp111. (Tyr48 und His110 wechselwirken dabei mit dem Carbonyl-Sauerstoff des Aldehyds; Trp111 mit einer etwaigen vorhandenen 2-Hydroxylfunktion so z.B. bei diversen Zuckern).⁹⁴ Der Hydridtransfer, welcher das Aldehydsubstrat in das entsprechende Alkoholat überführt, geht, wie bereits erwähnt, vom C4-Atom des Nicotinamids von NADPH aus. Die Quelle des Protons, dessen Übertragung die Reduktion komplettiert ist nicht eindeutig gesichert. In passender Reichweite befinden sich Cys298, His110 und Tyr48. Cachau et al. vermuten Tyr48 als Protonenquelle, während His110 als Protonenüberträger fungieren soll. Lys77 ist bei der Übertragung indirekt durch die Polarisierung der Tyr48-OH-Gruppe mitbeteiligt. Abbildung 7 stellt schematisch den postulierten Mechanismus der Aldehyd-Reduktion dar.⁹⁵

Neuere thermodynamische Untersuchungen der Inhibitorbindung an AR zeigen, dass der pK_a Wert von Tyr48 extensiv durch die Bindung von Liganden sowie den Oxidationszustand des Kofaktors moduliert wird. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Tyr48 auch beim katalytischen Mechanismus eine Bedeutung als Säure-Base-Katalysator zukommt.⁹⁶

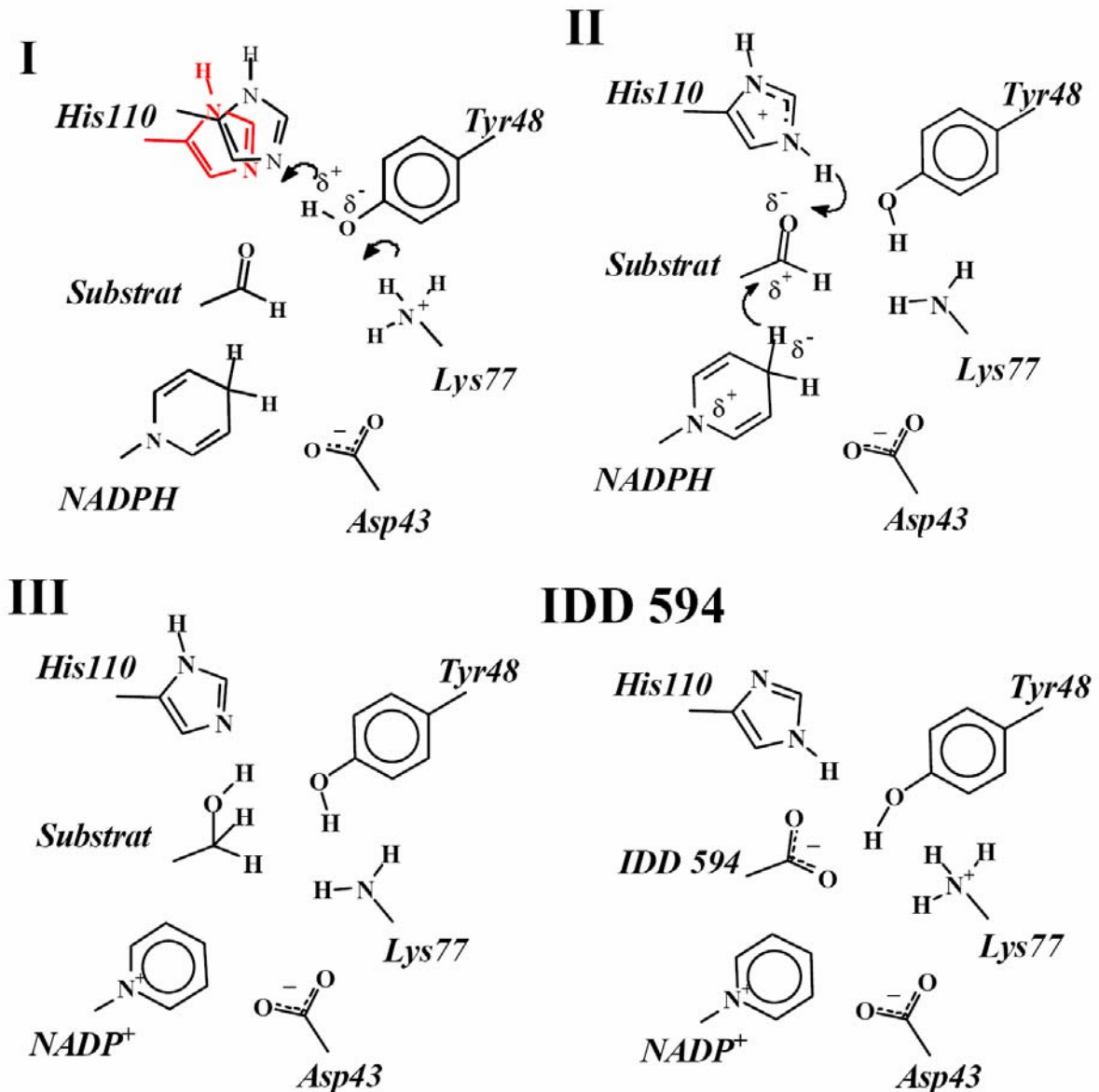


Abbildung 7: Postulierter Mechanismus der AR-katalysierten Aldehyd-Reduktion⁹⁵

Bevor ein weiterer katalytischer Zyklus durchlaufen werden kann, muss NADP⁺ aus der Bindetasche frei gegeben und durch „unverbrauchtes“ NADPH ersetzt werden. Dafür bedarf es einer Konformationsänderung des Enzyms. Diese stellt den langsamsten Schritt des gesamten katalytischen Prozesses, zumindest für die vorwärtsgerichtete Reaktion, dar.⁹³

Der Mechanismus der Katalyse wirft auch die Frage nach der Art und Weise der Blockade dieses Mechanismus durch entsprechende AR-Inhibitoren auf. Inhibitoren vom Carbonsäure-Typ hemmen die katalytische Reduktion durch die AR nicht-kompetitiv. Allerdings nicht aufgrund einer Bindung an eine alternative Bindestelle,

wie vielleicht zu vermuten wäre⁹⁷ (alle bisher erhaltenen Kristallstrukturen mit Inhibitoren vom Carbonsäure- und Hydantoin-Typ zeigen deren Bindung im aktiven Zentrum), sondern weil wohl die Bindung der Inhibitoren erst nach dem Durchlauf eines katalytischen Zyklus stattfindet. Im Unterschied zu den Substraten, die an den binären AR-NADPH-Komplex binden, binden Inhibitoren an den AR-NADP⁺-Komplex (nachdem also das umgesetzte Substrat schon ausgeschleust wurde). Schlüssigerweise ist die Hemmung der rückwärtsgerichteten Reaktion der AR, also die Oxidation von Alkoholen zu den entsprechenden Aldehyden (die ihren Ausgangspunkt vom AR-NADP⁺-Komplex nimmt), durch solche Inhibitoren auch tatsächlich kompetitiv.^{98, 99, 100}

3.4 Physiologische Bedeutung

Wie oben beschrieben, katalysiert die AR in einer vorwärtsgerichteten Reaktion die Reduktion eines Aldehydsubstrates zum entsprechenden Alkohol unter Verbrauch von NADPH als Hydrid-Donor. Dabei kann die AR eine breite Palette strukturell unterschiedlichster Aldehyde, sowohl hydrophiler als auch hydrophober Natur, umsetzen (siehe Tabelle 5). Bis dato konnte die physiologische Funktion der AR noch nicht vollständig aufgeklärt werden. Die Verteilung der AR auf die verschiedenen Gewebe (siehe Tabelle 6) und die potentiellen Substrate der AR geben allenfalls Hinweise auf die natürliche Aufgabe der AR (siehe Abbildung 8).

Eine weitergehende Aufklärung der physiologischen Bedeutung der AR erscheint wünschenswert, auch um das Nebenwirkungspotential einer AR-Blockade abzuschätzen. Da aber auch andere Enzyme wie die Aldehyd-Reduktase oder die Aldehyd-Dehydrogenase an den gleichen Stoffwechselwegen des endogenen Aldehyd-Metabolismus beteiligt sind wie die AR, ist davon auszugehen, dass diese zumindest teilweise bei einer Inhibition derselben deren Aufgaben mit übernehmen.

3.4 Physiologische Bedeutung

Tabelle 5: Substrate der humanen AR, deren Bedeutung im Stoffwechsel und K_M -Werte

Substrat	Bedeutung	K_M
Isokortikosteroide	Intermediate im Katabolismus von Kortikosteroiden	$\leq 1 \mu\text{M}^{(101)}$
Isocaproaldehyd	Produkt der Seitenketten-Abspaltung von Cholesterol	$\leq 1 \mu\text{M}^{(102)}$
Biogene Aldehyde	Aus dem Metabolismus von Katecholaminen und Serotonin ¹⁰³	6.4 – 870 $\mu\text{M}^{(104)}$
Methylglyoxal	Toxisches Produkt a) nicht-enzymatisch aus Triosephosphat, b) enzymatisch aus dem Aceton/Hydroxyaceton-Metabolismus	7.9 $\mu\text{M}^{(105)}$
17- α -Hydroxyprogesteron	Wichtige Vorstufe der Androgene, Estrogene und Glukokortikoide	20-30 $\mu\text{M}^{(106)}$
4-Hydroxynonenal	Reaktives Aldehyd; entsteht beim oxidativen Abbau ungesättigter Fettsäuren	20-30 $\mu\text{M}^{(107)}$
3-Desoxyglucoson	Abspaltungsprodukt von nicht-enzymatisch glykosylierten Proteinen; selbst potenter Cross-Linker von Proteinen	40-80 $\mu\text{M}^{(108)}$
Acrolein	Entsteht bei der Lipid-Peroxidation, metabolisches Nebenprodukt von Cyclophosphamid	40-80 $\mu\text{M}^{(109)}$
Glukose	Energiestoffwechsel	70 mM⁽¹¹⁰⁾

Tabelle 6: Verteilung und Konzentration der AR in verschiedenen menschlichen Gewebearten¹¹¹

Gewebeart	Konzentration in $\mu\text{g}/\text{mg}$ Protein
Inneres Nierenmark	29
Ischiasnerv	5
Linse	3
Hoden, Herz	2
Kornea	1
Leber, Nierenrinde, Magen, Milz, Lunge, Darm	0.4 – 0.8
Nebenniere, Aorta, Gehirn, Muskulatur, Plazenta	> 0 (nachweisbar)

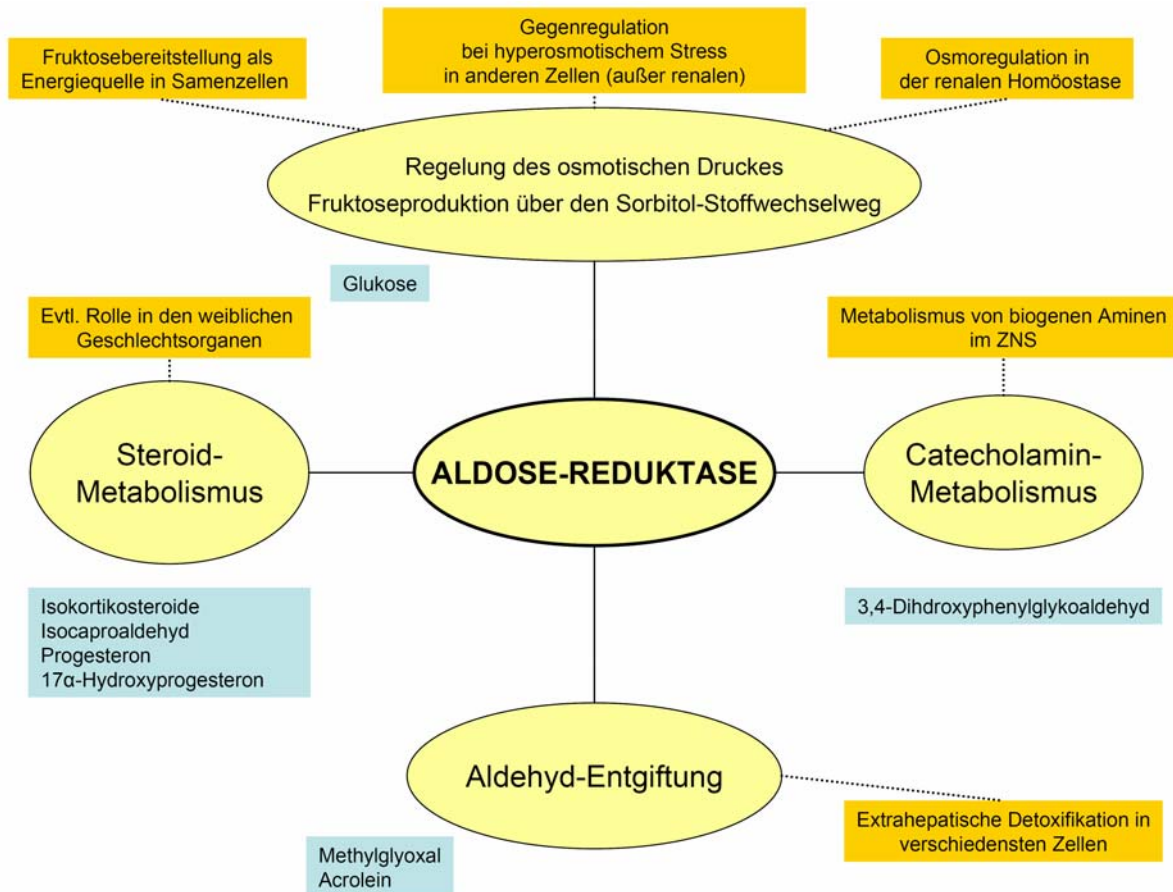


Abbildung 8: mutmaßliche physiologische Bedeutung der AR (orange Kästen) und deren Substrate (hellblaue Kästen); (modifiziert nach Yabe-Nishimura⁷⁸)

3.5 Pathologische Bedeutung bei Diabetes-Spätschäden

Ätiopathologische Faktoren der Spätschäden

Selbst bei optimal eingestellten Patienten erzielt man nicht die gleiche, präzise Regulation des Blutglukosespiegels wie es die Bauchspeicheldrüse vermag. Es ist praktisch unmöglich zu jedem Zeitpunkt und ein Leben lang normoglykämische Werte zu halten. Temporäre Spitzen der Blutglukose-Konzentration sind unvermeidbar und führen sukzessive, hauptsächlich aufgrund der „Glukosetoxizität“, zu den oben ausgeführten Diabetes-Spätschäden. Zudem trägt eine intensivierete Insulintherapie (als derzeit beste Möglichkeit Hyperglykämien und damit Diabetes-Spätschäden zu vermeiden^{60, 64}), immer das Risiko von ernsten Hypoglykämien in sich, führt häufig zu Fettleibigkeit und trägt vermutlich selbst zu kardiovaskulären Komplikationen bei (Hyperinsulinämie als Risikofaktor für kardiovaskuläre Probleme

bei Typ 2-Diabetikern.^{112, 113, 114}). Die Erforschung der Zusammenhänge zwischen erhöhten Blutglukosespiegeln und Diabetes-Spätschäden liefert daher dringend benötigte mögliche Angriffspunkte für eine medikamentöse Intervention, unabhängig von Insulin und anderen antihyperglykämischen Pharmazeutika. Bis dato ist die genaue Ätiologie der Diabetes-Spätschäden noch nicht vollständig aufgeklärt. Es scheint so, als ob es für jede einzelne Komplikation auch einen eigenen pathologischen Mechanismus gibt und dass darüber hinaus mehrere unterschiedliche Ursachen an der Entstehung jeder einzelnen Komplikation beteiligt sind. Tabelle 7 listet eine Reihe mutmaßlicher pathogenetischer Faktoren für die Entstehung der Diabetes-Spätschäden auf.

Sorbitol-Stoffwechselweg

Die besondere Bedeutung des Sorbitol-Stoffwechselweges bei der Entstehung der Diabetes-Spätschäden ist unumstritten^{78, 115}

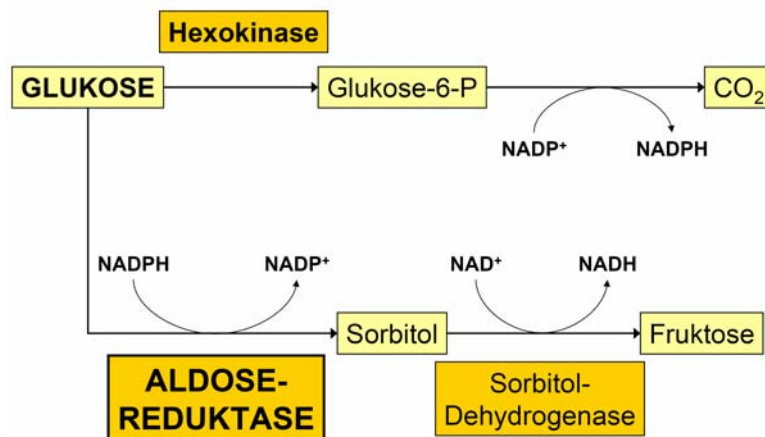


Abbildung 9: Glukose-Abbau und Sorbitol-Stoffwechselweg⁷⁸

Bei Normoglykämie wird der Großteil der zellulären Glukose über die Hexokinase zu Glukose-6-phosphat phosphoryliert. Aufgrund der geringen Affinität der Glukose zur AR ($K_m = 70\text{mM}$)¹¹⁰ ist deren Beteiligung am Glukose-Umsatz zunächst vernachlässigbar klein. Unter hyperglykämischen Bedingungen allerdings steigt die Glukosekonzentration in Zellen, deren Glukoseaufnahme insulinunabhängig erfolgt, auf so hohe Werte an, dass eine Sättigung der Hexokinase erreicht wird und bis zu einem Drittel des gesamten Glukose-Umsatzes über den Sorbitol-Stoffwechselweg abläuft.¹¹⁶ In diesem Stoffwechselweg wird Glukose in Fruktose umgewandelt. In

einem ersten Schritt katalysiert die AR die Reduktion von Glukose zu Sorbitol unter Oxidation von NADPH. Im zweiten Schritt katalysiert die Sorbitol-Dehydrogenase die Oxidation von Sorbitol zu Fruktose unter Reduktion von NAD^+ (siehe Abbildung 9). Eine erhöhte Glukosekonzentration führt damit zu vermehrtem Fluss durch den Sorbitol-Stoffwechselweg und damit zur Akkumulation von dessen Stoffwechselprodukten. Insbesondere Sorbitol, welches als polares Abbauprodukt nur schwer die Zellen wieder verlassen kann und dessen weiterer Abbau zu Fruktose langsamer verläuft als dessen Neubildung, reichert sich in den Zellen an und führt bedingt durch vermehrte Wasseraufnahme in die Zelle zu einem erhöhten osmotischen Druck. Dieser Vorgang wurde lange Zeit als molekularer Mechanismus zur Bildung der Spätschäden betrachtet, allerdings scheint er tatsächlich nur bei der Schädigung der Augenlinse eine bedeutende mitverursachende Rolle zu spielen.¹¹⁵ Vielmehr scheint bei allen Spätschäden eine vielfältige metabolische Veränderung der Stoffwechsellage in den Zellen, deren Glukoseaufnahme insulinunabhängig erfolgt, entscheidend zu sein; ursächlich ausgelöst durch die Aktivierung des Sorbitol-Stoffwechselweges. Abbildung 10 versucht diese Verknüpfungen und die entscheidende Rolle des Sorbitol-Stoffwechselweges und damit der AR darzustellen.

Tatsächlich spielt der Sorbitol-Stoffwechselweg in vielen Geweben eine Rolle (siehe Tabelle 6), allerdings wurden nur einige beschrieben, die eine hinreichend hohe Konzentration an Sorbitol bei einer diabetischen Stoffwechsellage aufweisen. Und unter diesen sind gerade diejenigen, die als Zielgewebe der Diabetes-Spätschäden gelten können: Linse¹¹⁷, Retina¹¹⁸, Arterienwand¹¹⁹, periphere Nerven und Rückenmark¹²⁰.

3.5 Pathologische Bedeutung bei Diabetes-Spätchäden

Tabelle 7: mutmaßliche pathogenetische Faktoren der Diabetes-Spätchäden

DAG: Diacylglycerol

PKC: Proteinkinase C

AGE: Advanced glycation endproducts (durch unspezifische, nicht-enzymatische Glykosylierung von Makromolekülen)

pathogenetische Faktoren	Folgen
Sorbitol-Akkumulation	Osmotischer Stress und weitere vielfältige Interaktionen (vgl. Abbildung 10) ¹²¹
Myoinositol-Abfall	hohe Glukose- und Sorbitol-Konzentration → Kompensatorisch erniedrigter aktiver Transport des osmoregulatorisch wirkenden Myoinositol in die Zellen → Verlangsamte Erregungsleitung bis zur völligen axonalen Blockade (Diabetische Neuropathie) ^{122, 123, 124, 125, 126}
Na ⁺ /K ⁺ -ATPase-Aktivität ↓	Hält das Zellmembranpotential aufrecht, kann zu eingeschränkter Nervenleitfähigkeit führen (Diabetische Neuropathie) ¹²²
Aktivierung des DAG-PKC-Stoffwechselweges	DAG aktiviert PKC, PKC phosphoryliert intrazelluläre Proteine mit vielfältigen Funktionen in der Signaltransduktion → vaskuläre Dysfunktionen in Form gesteigerter Gefäßpermeabilität, erhöhter Gefäßkontraktilität, vermehrter Produktion extrazellulärer Matrix und gesteigerter Zellproliferation ^{127, 128, 129, 130, 131}
Nicht-enzymatische Glykosylierung (→ AGE's)	Von verschiedenen Makromolekülen im Gewebe → AGE's: Querverbindungen von Matrixproteinen → Funktionsänderung Verdickung der Gefäß-Basalmembranen Verfestigung des Kollagens ^{132, 133}
Oxidativer Stress	NADPH↓ → Glutathion-Reduktase↓, NO-Synthase↓ ^{134, 135}
Verringerte β-Adrenozeptordichte	Schwächung der Herzmuskelfunktion (myocardial function) ^{136, 137}
Renin-Angiotensin-System ↑ Endothelin-1 ↑	(neuro)vaskuläre Dysfunktion mit vermindertem peripheren Blutfluss und Abnahme der Nervenleitungsgeschwindigkeit ^{138, 139}

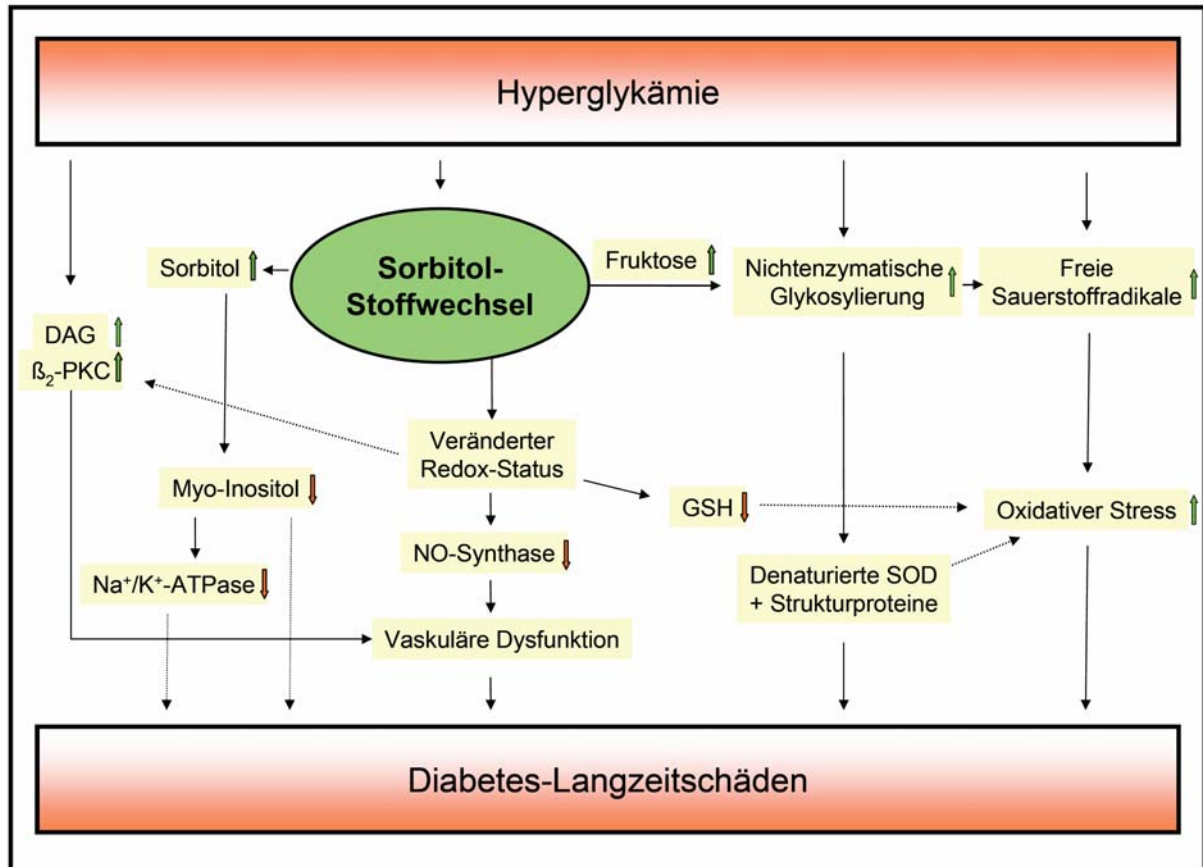


Abbildung 10: Schematisches Diagramm von möglichen Interaktionen von Faktoren, die an der Pathogenese der Diabetes-Langzeitschäden über den Sorbitol-Stoffwechsel beteiligt sind

DAG: Diacylglycerol

NO: Stickstoffmonoxid

GSH: Glutathion

β₂-PKC: β₂-Isoform der Proteinkinase C

SOD: Superoxid-Dismutase

(modifiziert nach Yabe-Nishimura⁷⁸)

3.6 Inhibitoren

Nachdem Hers 1956 als erster die Funktion der NADPH-abhängigen Aldose-Reduktase beschrieb¹⁴⁰, wurden 1965 erste Inhibitoren des Enzyms vorgestellt. Die untersuchten Fettsäuren (in erster Linie C₆-C₈-Ketosäuren) hemmten die Aldose-Reduktase in Kälber-Linsen.¹⁴¹ Seitdem wurden zahlreiche weitere AR-Inhibitoren identifiziert. Die Hemmstoffe lassen sich in vier Gruppen unterteilen:¹⁴²

- 1) Verbindungen mit fünfgliedrigen zyklischen Imiden, wie z.B. die Spirohydantoine
- 2) Carbonsäuren
- 3) Phenolische Verbindungen
- 4) Andere Verbindungen

Zyklische Imide

Sorbinil war der erste Vertreter von Spirohydantoinen, die die AR hemmen.¹⁴³ Allerdings zeigte sich bei dessen Anwendung an Patienten mit diabetes-assoziierten Komplikationen keine signifikante Gesamtbesserung und positive Effekte waren eher marginal. Zudem traten vermehrt hypersensible Reaktionen in den ersten Wochen der Therapie mit Sorbinil auf, ähnlich denen von Phenytoin, und daher wohl zurückzuführen auf die Spirohydantoinstruktur.¹⁴⁴

Zahlreiche weitere Strukturvariationen wurden durchgeführt bezüglich der Chroman-Teilstruktur des Sorbinils auf der einen Seite und der Hydantoin-Struktur auf der anderen. So wurde der Chromanrest z.B. ersetzt durch Isochinolinon (Minalrestat)¹⁴⁵, Fluoren (Imirestat)¹⁴⁶, Indol oder Benzofurylsulfonyl (M16209, M16287)¹⁴⁷. Anstelle des Hydantoins traten neben Thiazolidindion z.B. auch Succinimid (ADN-138, AS3201)¹⁴⁸ oder Thiohydantoin, zum Teil unter Beibehalt der Spiroverknüpfung oder auch verbunden durch andere Strukturelemente.

Thiazolidinderivate wurden entwickelt um das Problem der Sorbinil-induzierten Hypersensibilität zu vermeiden. Darüber hinaus zeigen einige auch antioxidative¹⁴⁹ und antihyperglykämische Eigenschaften.¹⁵⁰ Als Glitazone befinden sich zwei Thiazolidindione auf dem deutschen Arzneimittelmarkt (Pioglitazon - Actos®; Rosiglitazon - Avandamet®). Glitazone aktivieren einen Zellkern-Rezeptor ("Peroxisomal Proliferator Activator Receptor gamma", PPAR_γ), der die Transkription von Genen reguliert, die am Glukose- und Fettstoffwechsel beteiligt sind. In Leber-, Fett- und Muskelzellen erhöht sich die Anzahl an Insulinrezeptoren und die Empfindlichkeit gegenüber Insulin wird dadurch gesteigert („Insulin-Sensitizer“).

Unter den zyklischen Imiden ist Fidarestat einer der am besten untersuchten AR-Inhibitoren. Strukturell unterscheidet es sich von Sorbinil lediglich durch einen zusätzlichen Amidsubstituenten in der 2-Position des Chromanringes. Dies führt aber zu einer um den Faktor 10 höheren Wirksamkeit. In präklinischen Studien konnten für Fidarestat günstige Effekte sowohl für die Sorbitolanreicherung nachgewiesen werden (auch in Erythrocyten^{151, 152, 153}) als auch in der Entstehung und dem Fortschreiten der diabetischen Neuropathie¹⁵⁴ und der diabetischen Retinopathie.¹⁵⁵ Aktuelle Studien zeigen, dass die AR-Inhibition durch Fidarestat der Bildung von nitrosativem Stress und der PARP (Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase)-Aktivierung im renalen Kortex von Streptocotocin-Diabetes-Ratten und in humanen mesangialen Zellen, die hohen Glukose-Konzentrationen ausgesetzt waren, entgegenwirken.¹⁵⁶

Damit könnte sich Fidarestat auch bei Symptomen der diabetischen Nephropathie als nützlich erweisen. Darüber hinaus wurde bisher von keinen bedeutenden Nebenwirkungen berichtet. Die Ursache dafür liegt wahrscheinlich in der hohen Selektivität, die Fidarestat für die AR zeigt.^{D (157, 158)}

Carbonsäuren

Nachdem 1965 aliphatische Fettsäuren als AR-Inhibitoren aufgefallen waren und 1968 Kinoshita et al. die Hemmung der AR in Linsen von Hasen durch Tetramethylglutarsäure beschrieb,¹⁵⁹ wurde 5 Jahre später Alrestatin (AY-22,284) entwickelt, das als erste Leitstruktur für AR-Inhibitoren mit einer Carbonsäurefunktion gelten kann.¹⁶⁰ Alrestatin ist oral verfügbar und konnte seine Wirksamkeit nachweisen bei der Prävention von diabetes-assoziierten Symptomen in Galaktose-Ratten sowie bei Diabetes-Patienten mit Neuropathien.¹⁶¹ In den vergangenen 40 Jahren wurden zahlreiche weitere AR-Inhibitoren mit einer Carbonsäurefunktion entwickelt. Ein Großteil der Substanzen enthält ein Arylessigsäure-Strukturelement oft noch über einen Linker verknüpft mit einem weiteren lipophilen Molekülteil. Diese grundlegende strukturelle Anordnung gibt schon Aufschluss über die Verhältnisse in der AR-Bindetasche, wie später noch detaillierter ausgeführt wird.

In der langen Reihe von Carbonsäurederivaten sind hervorzuheben: Tolrestat, Ponalrestat, Zenarestat, Zopolrestat und Epalrestat.

Tolrestat konnte in klinischen Studien unter anderem seine Wirksamkeit in der Prävention und Verbesserung von Symptomen der diabetischen autonomen Neuropathie zeigen¹⁶². Nachdem es 1989 auf dem Arzneimittelmarkt eingeführt wurde, erfolgte schon sieben Jahre später die Rücknahme wegen zu geringer Wirksamkeit und allergischen Reaktionen die Leber betreffend.¹⁴²

^D Vergleichende Bindungsstudien der Wildtyp-AR, mutanten AR (Leu300Pro) und Aldehyd-Reduktase jeweils im Komplex mit Fidarestat zeigen als Ursache für die AR-Selektivität die Ausbildung einer H-Brücke zwischen Leu300-NH und der Fidarestat-Amid-Gruppe in der Wildtyp-AR, die nicht ausgebildet werden kann in der mutanten AR (Leu300 mit Pro ausgetauscht) und in der Aldehyd-Reduktase (besitzt an der Stelle von Leu300 ein Pro301, ähnlich angeordnet wie in der mutanten AR). Zudem zeigt Trp219 der Wildtyp-AR im Vergleich zum entsprechenden Trp220 der Aldehyd-Reduktase eine unterschiedliche Orientierung, was die Inhibitoraktivität bei letzterer weiter vermindert.

Ponalrestat verhindert sowohl den Anstieg von Sorbitol als auch den Abfall des Myoinositol-Spiegels in Diabetes-Ratten¹⁶³ und verbesserte in einer 18-monatigen Therapie von 259 Diabetes-Patienten das Fortschreiten der diabetischen autonomen Neuropathie (zeigte dabei allerdings keine Effekt auf die periphere Neuropathie)¹⁶⁴, ohne klinisch signifikante Nebenwirkungen aufzuweisen. Allerdings scheiterte Ponalrestat in einer 12-monatigen randomisierten Kontrollstudie mit Diabetes-Patienten mit chronischer symptomatischer Neuropathie. Später konnte gezeigt werden, dass Ponalrestat nicht in der Lage ist, in ausreichenden Mengen in menschliche Nervenzellen zu penetrieren.¹⁶⁵

In einer 52-wöchigen klinischen Studie mit Zenarestat konnte dosis-abhängig eine Verbesserung der Leitungsgeschwindigkeit in Nerven mit einhergehender Verminderung der Sorbitol-Konzentration um mindestens 80% nachgewiesen werden.¹⁶⁶ Zopolrestat verminderte Proteinurie und Albuminurie in Diabetes-Ratten und zeigte einen protektiven Effekt auf die Kataraktbildung.¹⁶⁷

Zurzeit ist allerdings lediglich Epalrestat als Fertigarzneimittel (Kinedak®) auf dem japanischen Markt zur Behandlung diabetischer peripherer Neuropathien zugelassen (seit 1992). Vermutlich ist Epalrestat auch in der Lage durch Hemmung der endothelialen Proteinkinase C und Stimulation der endothelialen NO-Produktion (vgl. Abbildung 10) den glukose-vermittelten vaskulären Diabeteskomplikationen entgegenzuwirken.¹⁶⁸

Phenolische Verbindungen

1975 berichteten Varma et al. von bestimmten Flavonoiden, die zum Teil sehr potente Inhibitoren der AR sind (allen voran Quercetin, Quercitrin, Myricitrin).¹⁶⁹ Seitdem wurde eine Vielzahl von natürlichen Flavonoiden und anderen synthetisch hergestellten Polyphenolen auf AR-Inhibition getestet. Darunter Benzopyrane abgeleitet von Quercetin¹⁷⁰, Chalcone^{171, 172} und Isoflavone¹⁷³. Darüber hinaus wurden verschiedene Untersuchungen zu den strukturellen Anforderungen an Flavonoide für eine AR-Inhibition¹⁷⁴ bzw. zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Flavonoide angestellt.¹⁷⁵

Andere Verbindungen

Dazu zählen im Einzelnen nitromethylsulfonierte Aryle^{176, 177}, Aminosäuren^{178, 179} und weitere Inhibitoren isoliert aus natürlichen Quellen^{180, 181, 182, 183}.

3.6 Inhibitoren

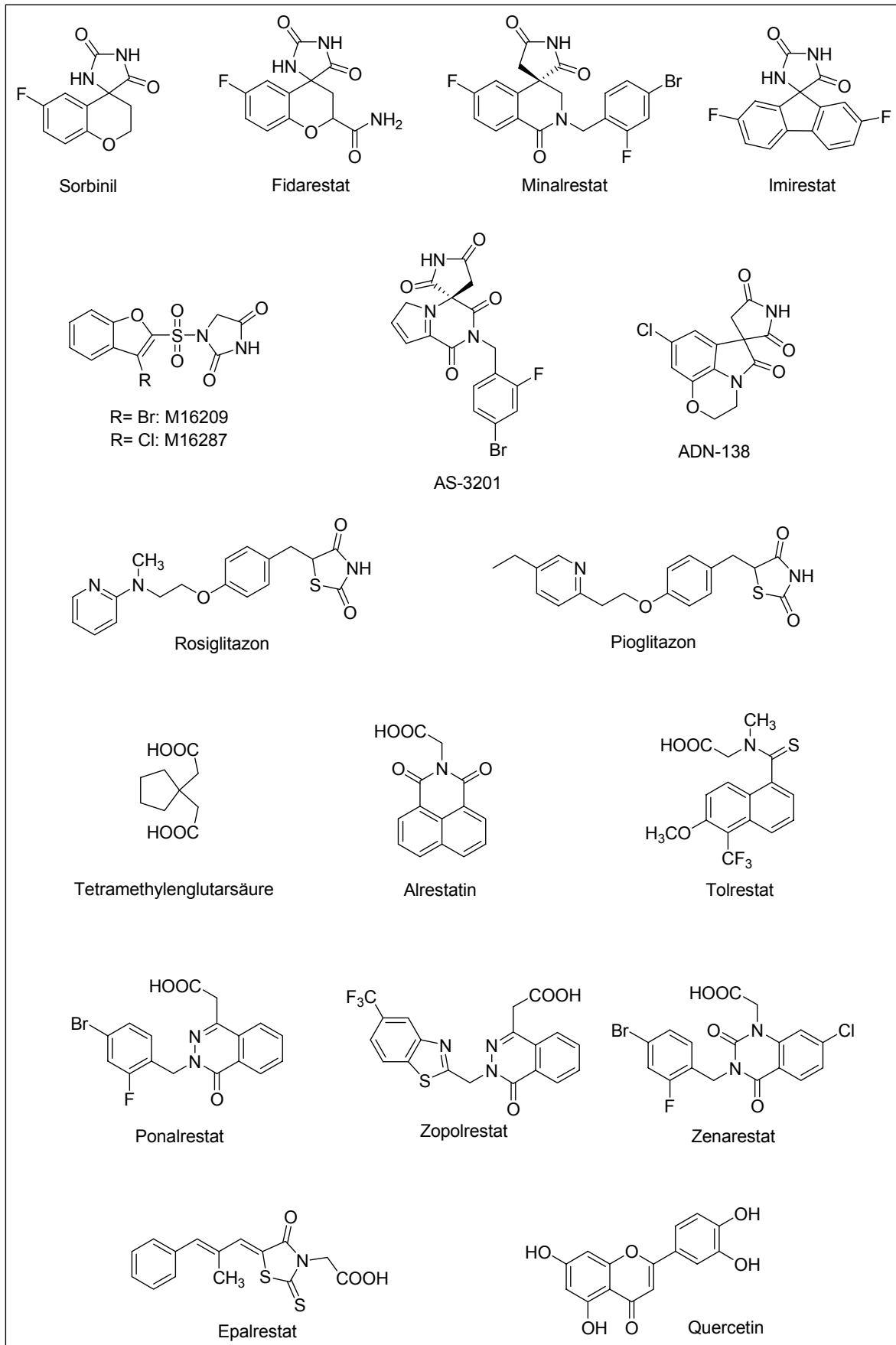


Abbildung 11: Strukturformeln der im Text erwähnten AR-Inhibitoren

B) Spezieller Teil

4 Struktur-basiertes Wirkstoffdesign neuer Aldose-Reduktase-Inhibitoren

4.1 Ausgangssituation

Ausgangssituation

Howard et al. gelang es 2004 die Struktur der humanen AR im Komplex mit dem potenten Inhibitor IDD594 aufzuklären (siehe Abbildung 12).¹⁸⁴ Die Kristallstruktur ist mit einer Auflösung von 0.66 Å, für einen Protein-Ligand-Komplex dieser Größenordnung, die bislang am besten aufgelöste Kristallstruktur überhaupt. Diese außerordentlich gute Auflösung führte zu detaillierten Informationen über die AR-Bindetasche. Da die meisten Protonen des katalytischen Zentrums zugeordnet werden können, konnte man zu wertvollen Erkenntnissen bezüglich des Protonierungszustandes des Inhibitors und des Enzymes gelangen.

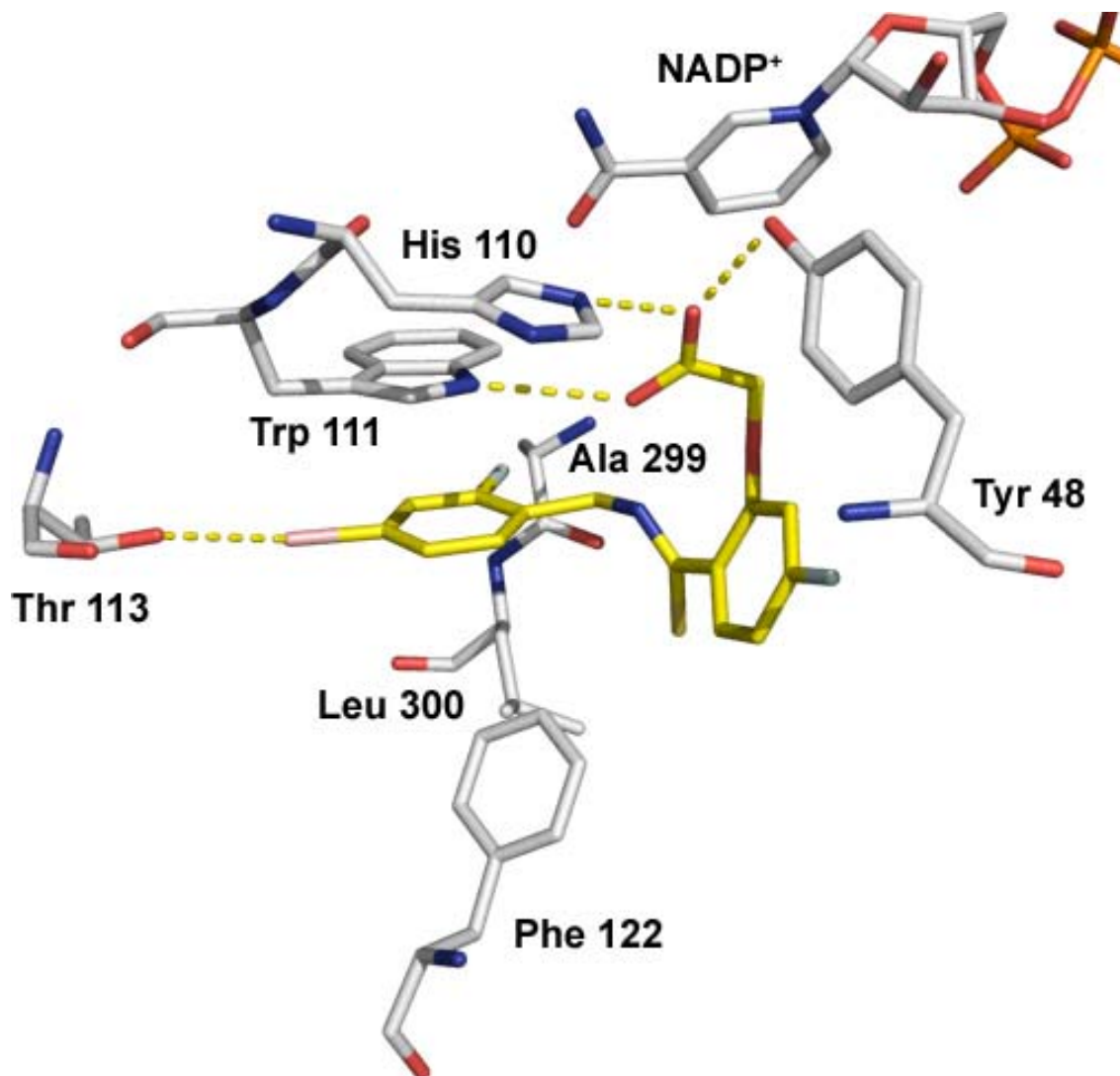


Abbildung 12: AR im Komplex mit IDD594 (gelb). Polare Wechselwirkungen werden als gelbe gestrichelte Linien dargestellt.

4.1 Ausgangssituation

Basierend auf einer Datenbank, bestehend aus etwa 260000 kommerziell erhältlichen Substanzen, wurde in einer vorangegangenen Arbeit ein virtuelles Screening durchgeführt.^{35, 39} Im ersten Selektions-Schritt wurden potentielle Liganden ausgewählt, die über eine funktionelle Gruppe verfügen, die offensichtlich in der Lage ist in die Anionen-Bindetasche zu binden (Carbonsäuren und deren Bioisostere wie Hydroxamsäuren, Tetrazole, Phosphonsäuren, Sulfonsäuren). Im zweiten Schritt wurde ein Pharmakophormodell basierend auf der Geometrie und vermeintlichen „hot-spots“ (Regionen mit H-Brücken-Akzeptoren/Donoren, Bereiche hydrophober Wechselwirkungen) erstellt und die verbliebenen Substanzen danach gefiltert. Im letzten Schritt wurden schließlich die selektierten Substanzen in die AR-IDD594-Kristallstruktur gedockt und nach ihrem vorhergesagten Docking-Score sortiert. Die besten Substanzen der Rangliste wurden einer visuellen Inspektion unterzogen, die aussichtsreichsten Kandidaten erworben und auf ihre Inhibitoraktivität gegen AR getestet (Abbildung 14).

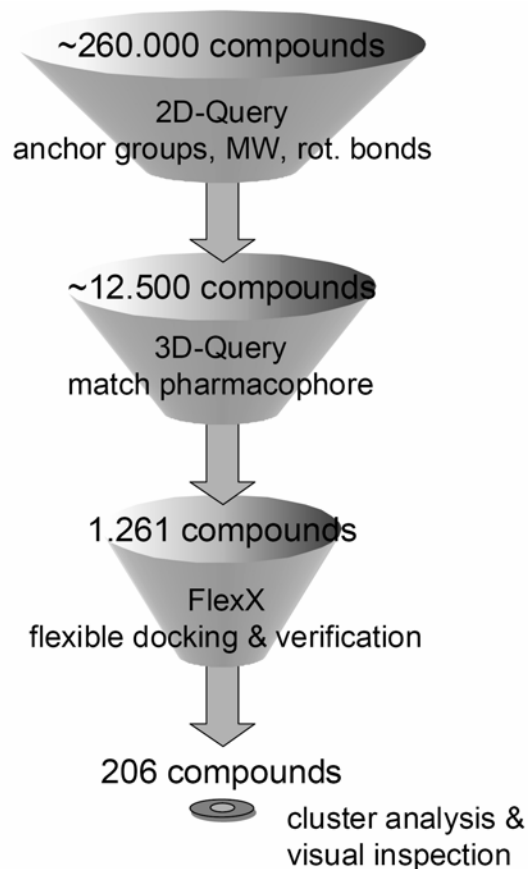


Abbildung 14: Schema zur Filterung der Substanzen-Datenbank³⁹

4.1 Ausgangssituation

Insgesamt wurden neun Substanzen getestet, davon zeigten sechs eine Inhibitoraktivität im submikromolaren bis mikromolaren Bereich. Die beiden aktivsten Inhibitoren sollten uns wiederum als neue Leitstrukturen für die struktur-basierte Entwicklung von AR-Inhibitoren dienen. In Abbildung 15 sind die beiden Leitstrukturen gedockt in die IDD594-Kristallstruktur dargestellt.

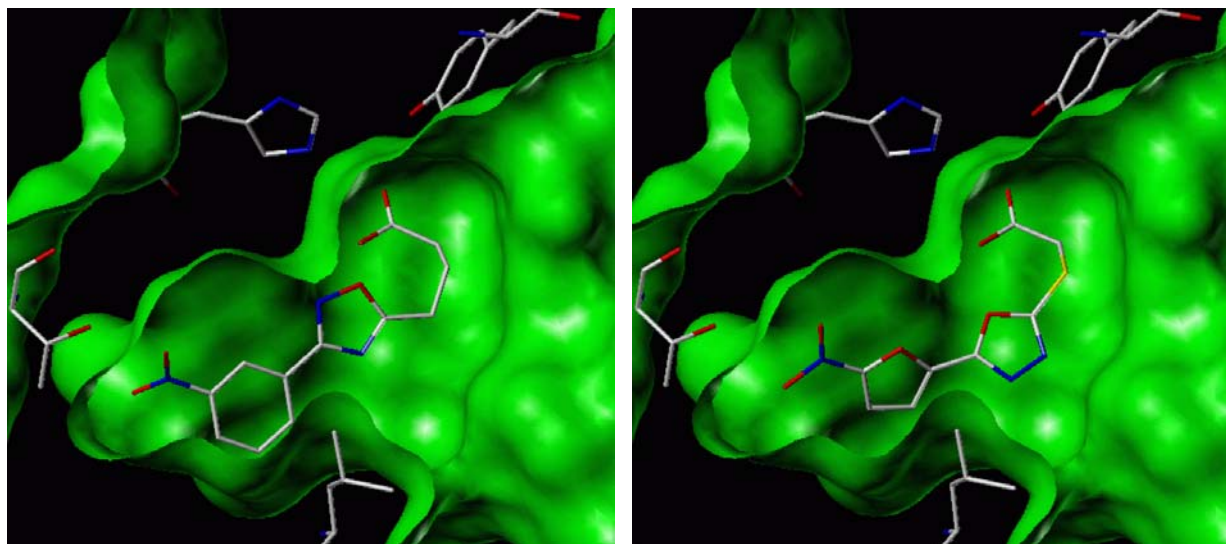


Abbildung 15: BTB02809 (links) und JFD00882 (rechts) gedockt in die Kristallstruktur von IDD594. Die Bindetasche ist mit ihrer solvens-zugänglichen Oberfläche abgebildet (grün)³⁹

Weitere Erkenntnisse

Noch während der Anfertigung der vorliegenden Arbeit gelang es dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Klebe, Kristallstrukturen der beiden Leitstrukturen im Komplex mit der AR zu erhalten (Abbildung 16 bis Abbildung 21, aus dieser Arbeit entnommen).¹⁸⁵ Zusammen mit den zusätzlich durchgeführten thermodynamischen Studien ergaben sich weitere wichtige Erkenntnisse zum Bindungsmodus dieser Leitstrukturen. Tatsächlich offenbarten sich einige beachtliche Unterschiede der tatsächlichen Kristallstrukturen im Vergleich zu den zuvor vorhergesagten Dockinglösungen (in der AR-IDD594-Bindetasche) (siehe Abbildung 18). Beide Inhibitoren zeigten im Vergleich zu den Dockingstudien eine Rotation des Oxadiazol- und Nitrophenyl-Strukturteiles um 180°. Dadurch findet sich die endständige Nitrogruppe nun in einer anderen Umgebung wieder. Gleichfalls kommt es zu einer strukturellen Umordnung der Bindetasche in diesem Bereich, welche im Docking keine Berücksichtigung gefunden hatte. Eine geringfügige Neuordnung der Ala299-Leu300 Peptidbindung bricht eine Wasserstoffbrücke zur benachbarten Tyr309-OH-Gruppe auf. Anstatt

4.1 Ausgangssituation

dessen beteiligt sich die Ala299-Leu300-NH-Gruppe nun an einer H-Brücke zur Nitrogruppe der Liganden. Diese wiederum bildet zusätzliche polare „nicht-klassische“ H-Brücken zum benachbarten Phenylring von Tyr309 aus. Thermodynamische Studien konnten darüber hinaus zeigen, dass die Nitrogruppe tatsächlich einen bemerkenswerten Beitrag zur Bindungsenthalpie leistet. Dies bestätigt sich auch durch die ermittelten Inhibitoraktivitäten der in der vorliegenden Arbeit synthetisierten Inhibitoren. Hier zeigten alle nitrosubstituierten Inhibitoren eine erhöhte Aktivität im Vergleich zu unsubstituierten und anders substituierten Derivaten.

Eine zweite unerwartete Erkenntnis ergab sich aus der Kristallstruktur der BTB-Leitstruktur mit der AR. Die Bindung des BTB-Liganden in der AR geht einher mit einer Einlagerung eines Wassermoleküls nahe der Carboxylat-Kopfgruppe des Liganden, die in der Anionen-Bindetasche bindet (siehe Abbildung 16 und Abbildung 17). Dieses Wassermolekül fand bei den Dockingstudien ebenfalls keine Berücksichtigung. Das Phänomen einer wasservermittelten H-Brücke trat in der AR-JFD-Kristallstruktur nicht in Erscheinung. Dort zeigte sich eine direkte H-Brückenbindung der Carboxylat-Kopfgruppe zu Tyr48 und His110 bzw. Trp111, so wie es für die meisten AR-Inhibitoren mit Carbonsäurefunktion bestätigt werden konnte (siehe Abbildung 20 und Abbildung 21).

4.1 Ausgangssituation

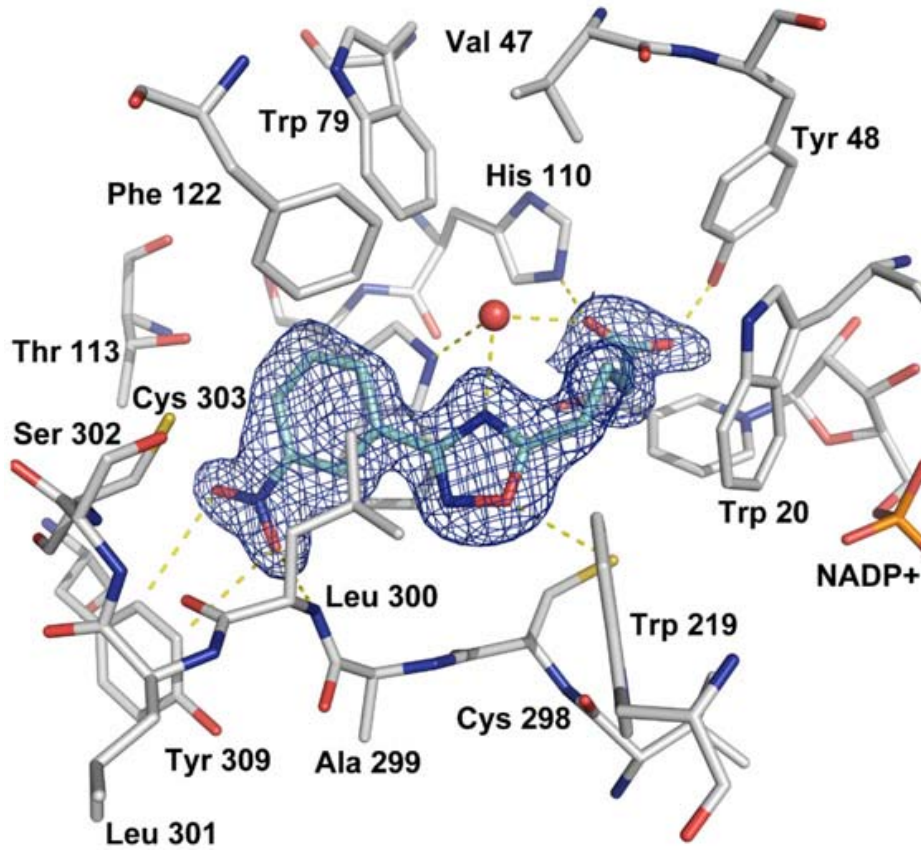


Abbildung 16: Text siehe Seite 56

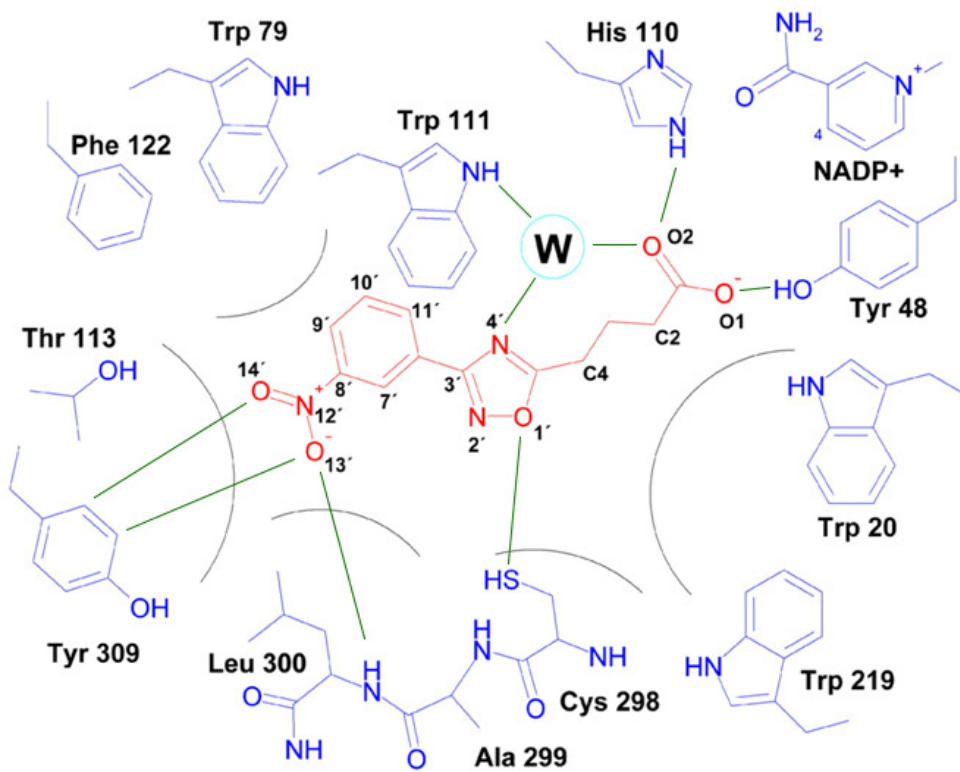


Abbildung 17: Text siehe Seite 56

4.1 Ausgangssituation

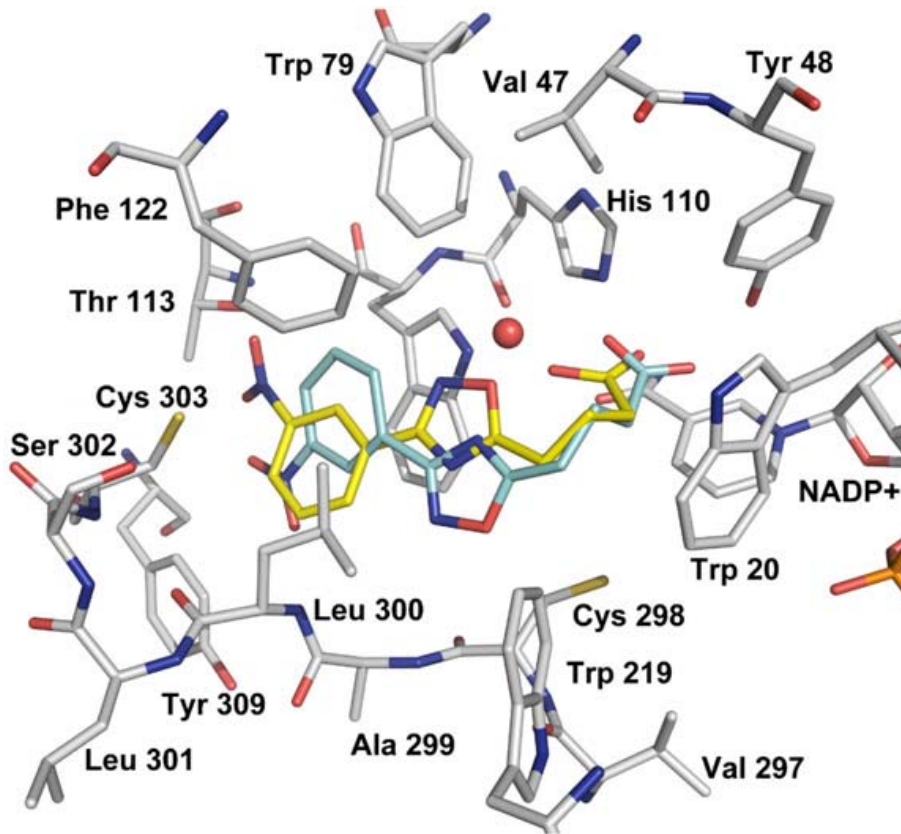


Abbildung 18: Text siehe Seite 56

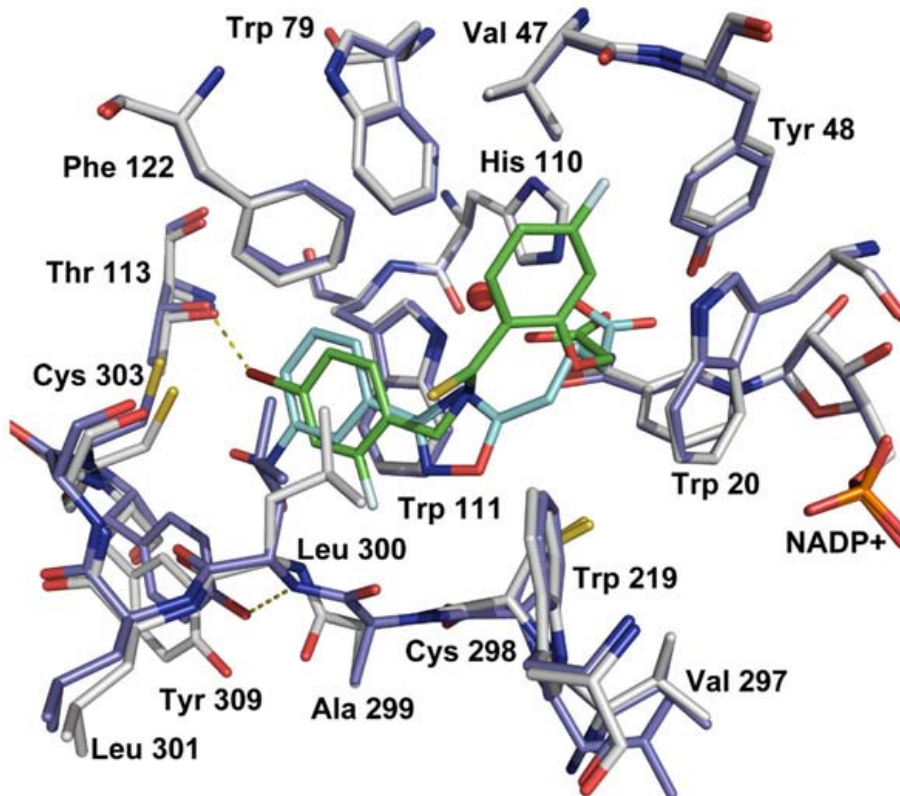


Abbildung 19: Text siehe Seite 56

4.1 Ausgangssituation

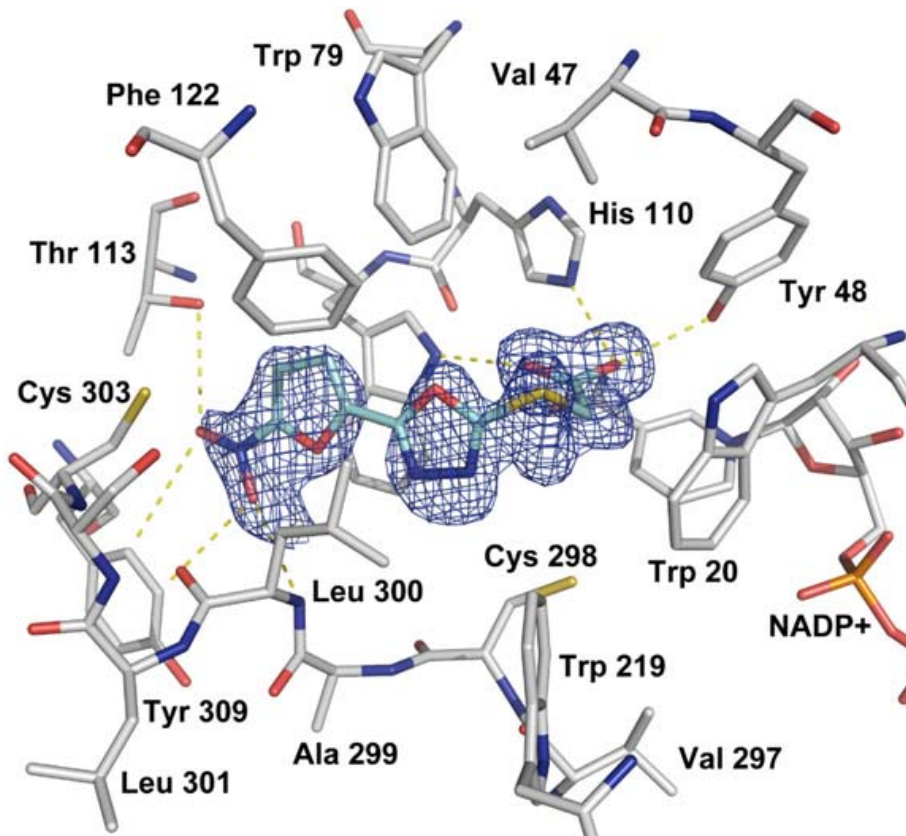


Abbildung 20: Text siehe Seite 56

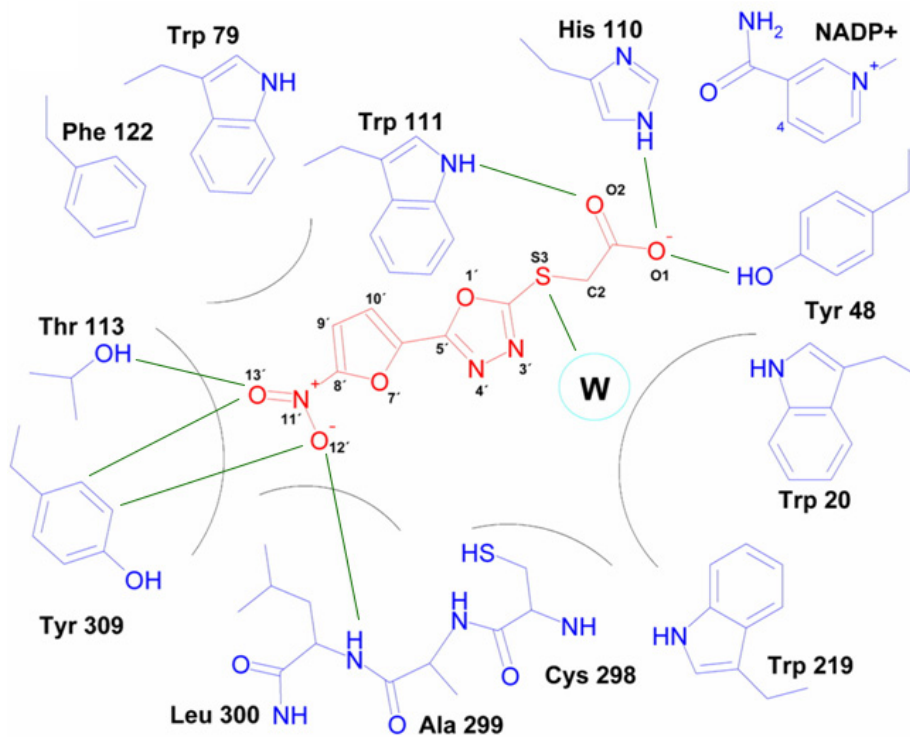


Abbildung 21: Text siehe Seite 56

Abbildung 16: Bindetasche von AR im Komplex mit BTB02809. Die Aminosäurereste der Bindetasche sind silberfarben dargestellt, der Ligand cyanfarben. Die rote Kugel repräsentiert das Wassermolekül, welches eine H-Brücke zwischen Trp111 und der Carboxylat-Funktion des Inhibitors vermittelt. H-Brücken und polare Kontakte werden als gelbe gestrichelte Linien dargestellt. Die F_o-F_c -Omit-Elektronendichte wird blau dargestellt.

Abbildung 17: Schematische Darstellung des Bindungsmodus von BTB02809 (rot). H-Brücken und polare Wechselwirkungen werden als grüne Linien dargestellt.

Abbildung 18: Überlagerung der AR-BTB-Kristallstruktur (Ligand cyanfarben) und dem computergenerierten Bindungsmodus (gelb), der beim Docking erhalten wurde.

Abbildung 19: Überlagerung der AR-BTB-Kristallstruktur (Bindetasche silberfarben, Ligand cyanfarben) und der AR-IDD594-Kristallstruktur (Bindetasche dunkelblau, Ligand grün). Der Abstand zwischen dem IDD594-Bromatom und Thr113-Sauerstoffatom ist als gelb gestrichelte Linie dargestellt. Es wird ein backbone-flip der Ala299-Leu300 Peptidbindung beobachtet. Im AR-IDD594-Komplex (gelbe gestrichelte Linie) bildet die backbone-NH-Gruppe eine H-Brücke zur Tyr309-OH-Gruppe aus, während im AR-BTB-Komplex die NH-Gruppe eine H-Brücke zur Nitrogruppe ausbildet. Das Aufbrechen der H-Brücke zu Tyr309 wird begleitet von dessen Verschiebung. Dadurch ergibt sich eine Erweiterung der Spezifitätstasche, die für die Nitrogruppe den passenden Raum schafft.

Abbildung 20: Bindetasche von AR (silberfarben) im Komplex mit JFD00882 (cyanfarben). Polare Wechselwirkungen werden durch gelbe gestrichelte Linien dargestellt. Die F_o-F_c -Omit-Elektronendichte wird blau dargestellt.

Abbildung 21: Schematische Darstellung des Bindungsmodus von JFD00882 (rot) mit AR (blau). Der Thioether des Liganden bildet eine H-Brücke zu einem Wassermolekül hinter der Bindetasche aus.

4.2 Inhibitoren mit Grundstruktur bestehend aus „Biaryl-Spacer-Carboxylfunktion“

4.2.1 Erstellen eines einfachen Pharmakophormodells

Ausgehend von den beiden neuen Leitstrukturen sollte ein einfaches Pharmakophormodell erstellt werden. Dieses sollte die wesentlichen Strukturelemente der Leitstrukturen erfassen, und dabei sowohl die Geometrie als auch die ausschlaggebenden Wechselwirkungen der Liganden mit den Aminosäuren der Bindetasche widerspiegeln. Immer mit dem Wissen, dass die auf dem Pharmakophormodell basierenden potentiellen Inhibitoren auch synthetisiert werden müssen und daher jederzeit deren synthetische Zugänglichkeit im Auge behaltend. Zunächst wurden also die Leitstrukturen auf ihre maßgeblichen Strukturelemente reduziert. Beide besitzen eine polare Kopfgruppe (Carboxylfunktion), die über einen Spacer (Propyl- bzw. Methylensulfanylkette) mit einem hydrophoben Molekülteil (Biarylelement aus Phenyl- bzw. Furanring und fünfgliedrigem Heteroaromaten) verbunden ist. Der Phenyl- bzw. Furanring trägt jeweils in *meta*-Position einen elektronenziehenden Substituenten mit H-Brücken-Akzeptor-Eigenschaften, in beiden Fällen eine Nitrogruppe (siehe Abbildung 22).

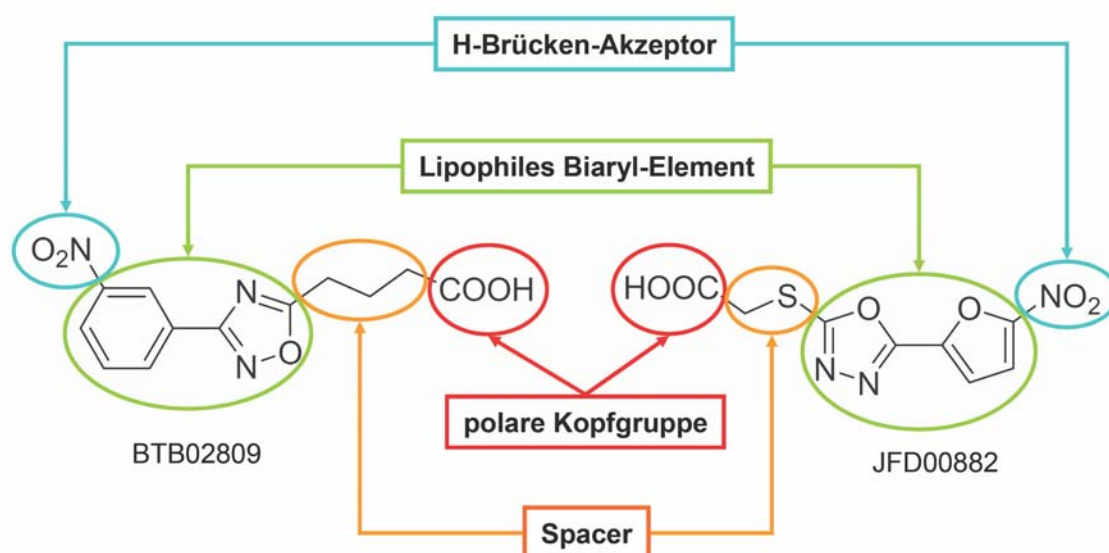


Abbildung 22: Strukturelemente der Leitstrukturen

4.2 Inhibitoren mit Grundstruktur bestehend aus „Biaryl-Spacer-Carboxylfunktion“

Als erste Maßnahme zur Erstellung des Modells wurden alle polaren Heteroatome, die keine Wechselwirkungen in der Bindetasche eingehen, ersetzt (so weit synthetisch möglich und sinnvoll). Dies führte zu den in Abbildung 23 dargestellten Propansäure- bzw. Butansäurederivaten mit Furan- bzw. Thiophenring.

Die veränderten Heteroaromaten (Oxadiazol zu Thiophen bzw. Furan) beeinflussen die Geometrie des Liganden nur unwesentlich. Darüber hinaus lassen sich in den Kristallstrukturen der Leitstrukturen keine bedeutenden gerichteten Wechselwirkungen der polaren Heteroatome mit Aminosäuren der Bindetasche erkennen. Dies hat seine Ursache darin, dass die Leitstrukturen nicht speziell als AR-Inhibitoren entworfen wurden, sondern einer Datenbank entstammen. Dadurch erscheint eine Vereinfachung der Leitstrukturen unter Verminderung der Heteroatomanzahl von direktem Vorteil bezüglich einer Aktivitätssteigerung zu sein, da weniger nicht abgesättigte polare Ligandenatome verbleiben.

Gleichfalls zeigten thermodynamische Untersuchungen, dass die nicht abgesättigten Heteroatome, begleitet von der sich zusätzlich ergebenden nachteiligen Desolvatationsenthalpie eine deutlich schlechtere Bindungsenthalpie ergeben.¹⁸⁵

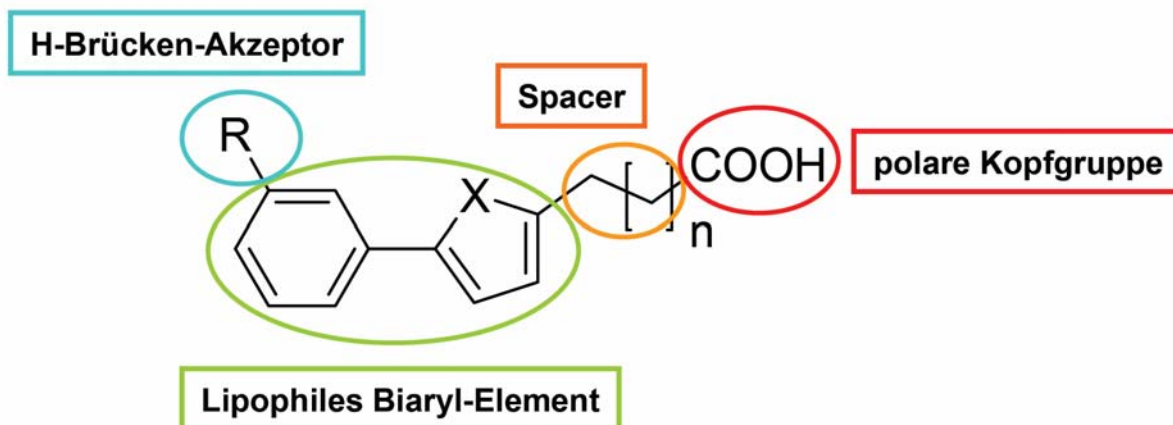


Abbildung 23: abgeleiteter Grundkörper ($n = 0, 1$; $R =$ Substituenten mit H-Brücken-Akzeptor-Eigenschaften, $X = O, S$)

In einer ersten Serie wurden zahlreiche 5-Phenylfuran-2-yl-propansäure-Derivate und zum Teil deren Schwefel-Analoga synthetisiert, die in *meta*-Position verschiedenste Substituenten tragen. Um präzisere Erkenntnisse über den Einfluss der *m*-Substitution zu erlangen wurden Derivate mit elektronenziehenden,

elektronenschiebenden und annähernd neutralen *m*-Substituenten und zudem auch das unsubstituierte Derivat synthetisiert (siehe Kapitel 4.2.2).

Eine zweite Serie enthielt darüber hinaus auch bisubstituierte Derivate (siehe Kapitel 4.2.2). Aus weiteren Überlegungen versprach auch der Ersatz des Phenylringes durch einen Pyridinring (siehe Kapitel 4.2.4) bzw. des Furan-/Thiophenringes durch einen Thiazolring (siehe Kapitel 4.2.5) eine Aktivitätssteigerung. Dies wird in den entsprechenden Kapiteln genauer ausgeführt.

Eine weitere größere Serie umfasste diverse Butansäure- bzw. 4-Oxobutansäurederivate mit unterschiedlichem Substitutionsmuster (siehe Kapitel 4.2.6).

Schließlich komplettiert eine Serie von Biarylmethoxyessigsäurederivaten die Inhibitoren basierend auf dem Pharmakophormodell, erstellt aus den neuen Leitstrukturen (siehe Kapitel 4.2.7).

4.2.2 3-(5-Phenylfuran)acrylsäuren und 3-(5-Phenylthiophen)acrylsäuren

4.2.2.1 Vorüberlegungen

Die Acrylsäurederivate fielen größtenteils als Zwischenstufen der Propansäuren-Synthesen an. Durch die planare Geometrie der Acrylsäure-Doppelbindung ist eine verminderte Flexibilität der Alkylkette und deren polaren Carboxylkopf zu erwarten. Dadurch ergab sich die Fragestellung, ob der polare Kopf in der Lage ist, sich optimal in der Anionen-Bindetasche zu orientieren, bei gleichzeitiger Einpassung des Biarylteiles in die hydrophobe Spezifitätstasche.

Bei Betrachtung der Docking-Ergebnisse zeigte sich, dass die Geometrie der Acrylsäure keine ideale Platzierung in der Anionen-Bindetasche erlaubt. Die Carboxyl-Kopfgruppe ist laut Docking nicht in der Lage, sich in Richtung Trp111 zu orientieren, weshalb an dieser Stelle auch keine polare Wechselwirkung zustande kommt. Die Ausrichtung der Carboxylfunktion in Richtung Trp20 erscheint gleichfalls ungünstig, da diese in diesem Fall möglicherweise ausweichen müsste. Diese Ergebnisse ließen damit auf eine verminderte Aktivität der Acrylsäuren im Vergleich mit den entsprechenden Propansäurederivaten schließen.

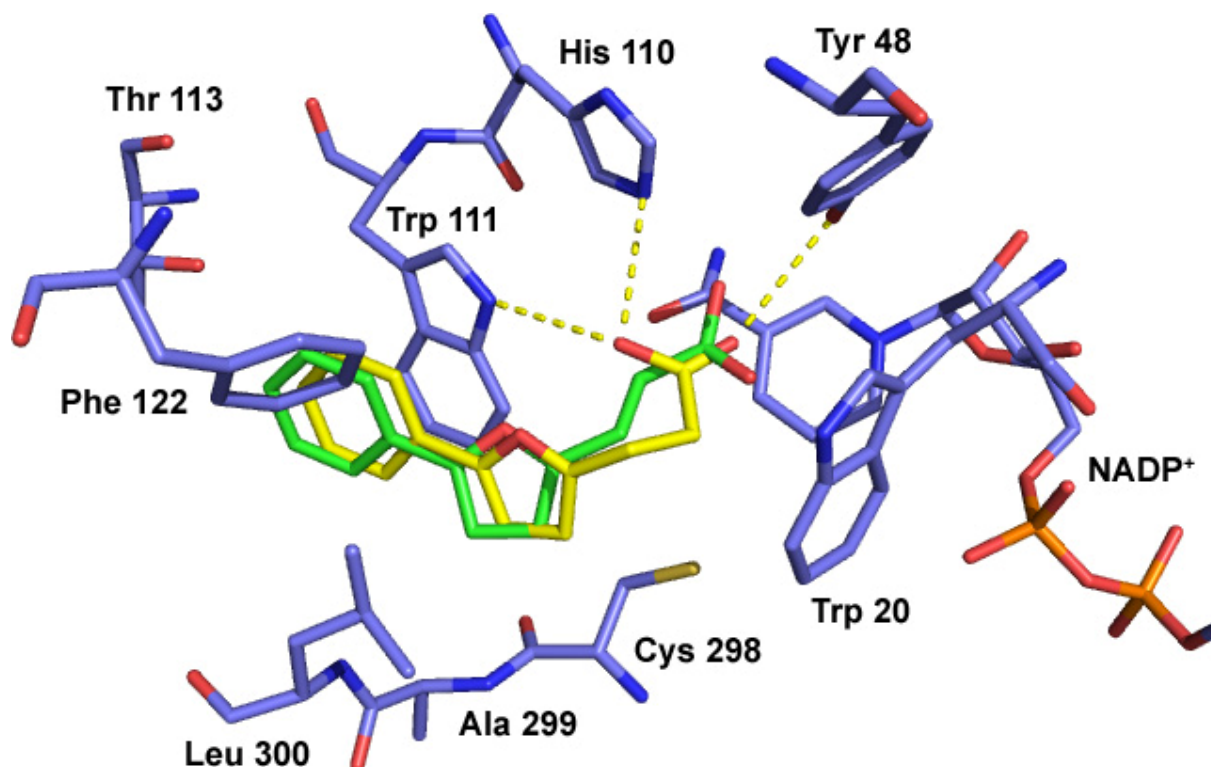


Abbildung 24: Das unsubstituierte Propansäurederivat (gelb) und Acrylsäurederivat (grün) gedockt in die AR-BTB-Kristallstruktur. Die polaren Wechselwirkungen des Propansäurederivates in der Anionen-Bindetasche sind als gelbe gestrichelte Linien dargestellt. Der Carboxylkopf des Acrylsäurederivates ist nicht in der Lage sich in Richtung Trp111 zu orientieren, weshalb keine polare Interaktion zustande kommen kann.

4.2.2.2 Synthese

1.Schritt: Suzukikupplung

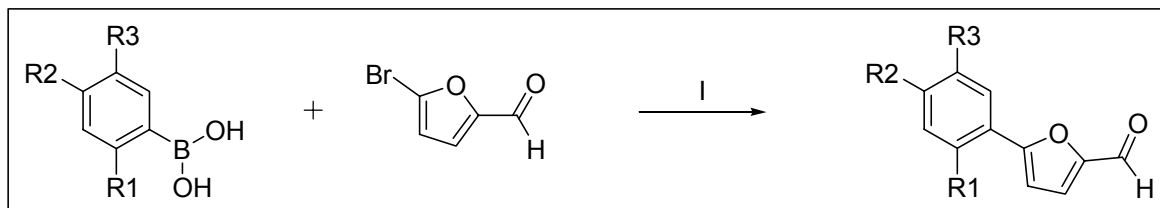
Die Synthese der Acrylsäurederivate erfolgte in zwei Stufen. Um zum Biarylgrundkörper zu gelangen kam in diesem Fall, sowie auch in allen folgenden Biarylsynthesen, die Suzukikupplung zum Einsatz. Die Suzukikupplung ist derzeit wohl die bedeutendste Synthesemethode um (sp^2 - sp^2 -C-C)-Bindungen zu knüpfen. Am weitesten verbreitet ist die palladium-katalysierte Kreuz-Kupplung von Arylhalogeniden mit Organo-Bor-Verbindungen. Die Verknüpfung von Arylbromiden mit Arylboronsäuren im Speziellen leistete in der vorliegenden Arbeit hervorragende Dienste.

Hier lieferte sie in guten bis sehr guten Ausbeuten (siehe Tabelle 8) die gewünschten Biarylcarboxaldehyde. Die Reaktionsbedingungen sind in Schema 1 dargestellt.

4.2.2 3-(5-Phenylfuran)acrylsäuren und 3-(5-Phenylthiophen)acrylsäuren

Schema 1: Suzukikupplung.

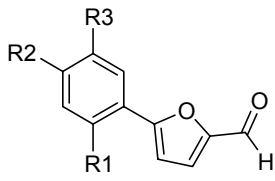
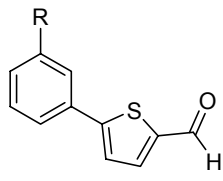
(I) in Wasser bzw. Wasser/Aceton, K_2CO_3 , $(Bu)_4N^+Br^-$, $Pd(OAc)_2$, 2 h, RT (AAV1a)



Ausgehend von den entsprechenden Arylbromiden und 5-Bromfuran-2-carboxaldehyd bzw. 5-Bromthiophen-2-carboxaldehyd erfolgte die Kupplung in wässrigem Medium mit Tetrabutylammoniumbromid als Lösungsvermittler und Palladiumacetat als Katalysator (AAV1a).¹⁸⁶ Entscheidend für das Erzielen von guten Ausbeuten war der „intakte“ Katalysator. Er sollte ausschließlich unter Argonatmosphäre gelagert werden. Nach längerer Lagerzeit empfiehlt es sich dessen Stabilität zu prüfen. Bei einigen Reaktionen agglomerierten das bereits entstandene Produkt und die Edukte, was die Reaktion zum Erliegen brachte. Zugabe von wenig Aceton löste das Agglomerat und die Reaktion lief problemlos weiter ab. Nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur waren die Reaktionen beendet. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase durch Zugabe von Aktivkohle von Palladium befreit. Der Lösungsvermittler Tetrabutylammoniumbromid ging zum Teil ebenfalls in die Ethylacetatphase über. Dieses konnte bei der anschließenden säulenchromatographischen Reinigung ebenso wie die verbleibenden beiden Edukte sauber abgetrennt werden.

Möchte man für weitere Umsetzungen auf eine Säulenchromatographie verzichten, dann lässt sich das Tetrabutylammoniumbromid über eine Filtration durch ein 1/1-Kieselgel-Kieselgur-Gemisch einfach abtrennen.

Tabelle 8: Ausbeuten der Suzukikupplung

							
Bezeichnung	R1	R2	R3	Ausbeute in %	Bezeichnung	R	Ausbeute in %
Schl12001	H	H	H	89	Schl12007	H	79
Schl12004	H	H	CH ₃	87	Schl12010	CH ₃	95
Schl12016	H	H	OCH ₃	84	Schl12025	OCH ₃	81
Schl12019	H	H	COCH ₃	63	Schl12031	CF ₃	63
Schl12022	H	H	CF ₃	74	Schl12127	NO ₂	18
Schl12104	H	H	CH ₃ SO ₂	92			
Schl12092	F	H	H	81			
Schl12095	CH ₃	OCH ₃	H	98			
Schl12047	F	OCH ₃	H	61			

2.Schritt: Knoevenagel-Kondensation

Im zweiten Schritt führte eine Knoevenagel-Kondensation in Pyridin/Piperidin unter Rückfluss (Doebner Modifikation) mit den erhaltenen Biarylcarboxaldehyden und Malonsäure zu den gewünschten Acrylsäurederivaten (siehe Schema 2). Dabei entstehen jeweils die energieärmeren *trans*-Verbindungen. Dies belegen auch die ¹H-NMR-Spektren mit charakteristischen vicinalen Kopplungskonstanten *trans*-ständiger Protonen von etwa 16 Hz.

4.2.2 3-(5-Phenylfuran)acrylsäuren und 3-(5-Phenylthiophen)acrylsäuren

Schema 2: Knoevenagel-Kondensation. (I) in Pyridin/Piperidin, 2 h, Rückfluss

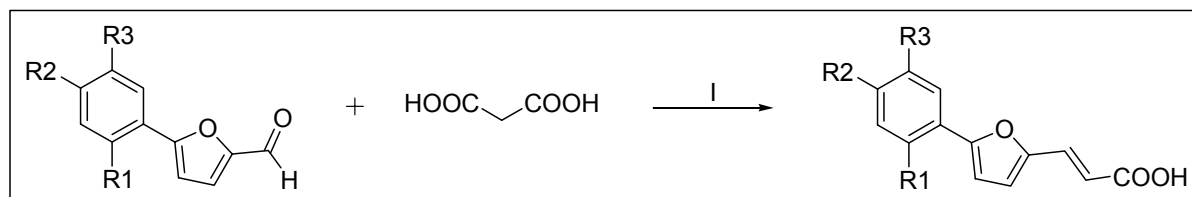


Tabelle 9: Ausbeuten der Knoevenagel-Kondensation

Bezeichnung	R1	R2	R3	Ausbeute in %	Bezeichnung	R	Ausbeute in %
Schl12002	H	H	H	83	Schl12008	H	86
Schl12005	H	H	CH ₃	76	Schl12011	CH ₃	98
Schl12219	H	H	Cl	95	Schl12026	OCH ₃	95
Schl12017	H	H	OCH ₃	77	Schl12032	CF ₃	83
Schl12020	H	H	COCH ₃	68			
Schl12023	H	H	CF ₃	71			
Schl12034	H	H	NO ₂	63			
Schl12093	F	H	H	98			
Schl12096	CH ₃	OCH ₃	H	84			
Schl12048	F	OCH ₃	H	65			

Erwartungsgemäß lieferte die Reaktion die gewünschten Produkte in guten Ausbeuten (siehe Tabelle 9). Das Produkt wird nach beendeter Reaktion durch Gießen in eine Eiswasser-Salzsäuremischung ausgefällt. Der anfallende Niederschlag wird mit Wasser und etwas *n*-Pentan gewaschen.

4.2.2.3 Testung der Aktivität und Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Testung der Aktivität

In Tabelle 10 sind die Ergebnisse der Testung auf AR-Inhibition dargestellt.

Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Die Aktivitäten von vier Verbindungen (Schl12023, Schl12026, Schl12032, Schl12048) waren aufgrund der Schwerlöslichkeit im Testmedium nicht zu bestimmen. Allerdings sind sie deshalb auch nicht als potentielle Wirkstoffe geeignet.

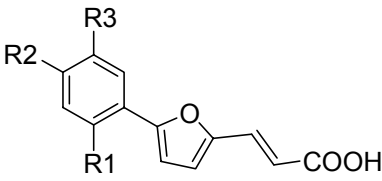
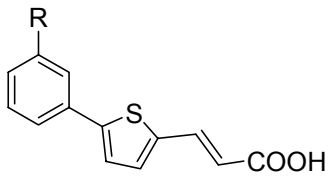
Die Aktivitäten der Acrylsäurederivate sind allesamt deutlich geringer als die der entsprechenden Propansäurederivate (siehe Tabelle 11: schlechtere Inhibitoraktivitäten der Acrylsäuren im Vergleich zu den entsprechenden Propansäuren um den Faktor 2.4 bis zu mehr als sieben Zehnerpotenzen!).

Die Testergebnisse bestätigten die Erwartungen, die sich durch das Docking ergaben. Die deutlich geringeren Aktivitäten der Acrylsäurederivate im Vergleich mit den entsprechenden Propansäuren untermauern die Annahme, dass durch die verminderte Flexibilität und veränderte Geometrie der Acrylsäuren ein optimales Einpassen vor allem der Carboxyl-Kopfgruppe in die Anionen-Bindetasche verhindert wird. Eine Begründung für die geringe Aktivität wäre damit die fehlende polare Wechselwirkung zwischen dem Trp111-Indol-N und der Carbonsäurefunktion des Liganden sowie der ungünstige enge Kontakt der Carboxylfunktion zu Trp20.

Trotzdem machte sich schon in dieser Messreihe der nitrosubstituierte Ligand (Schl12034) als einer der besten Inhibitoren bemerkbar.

4.2.2 3-(5-Phenylfuran)acrylsäuren und 3-(5-Phenylthiophen)acrylsäuren

Tabelle 10: IC₅₀ Werte der Acrylsäurederivate

							
Bezeichnung	R1	R2	R3	IC ₅₀ in µM	Bezeichnung	R	IC ₅₀ in µM
Schl12002	H	H	H	39	Schl12008	H	82
Schl12005	H	H	CH ₃	64	Schl12011	CH ₃	95
Schl12219	H	H	Cl	54	Schl12026	OCH ₃	n.m.
Schl12017	H	H	OCH ₃	79	Schl12032	CF ₃	n.m.
Schl12020	H	H	COCH ₃	13			
Schl12023	H	H	CF ₃	n.m.			
Schl12034	H	H	NO ₂	19			
Schl12093	F	H	H	66			
Schl12096	CH ₃	OCH ₃	H	50			
Schl12048	F	OCH ₃	H	n.m.			

n.m.: aufgrund der Schwerlöslichkeit der Substanz im Testmedium war der IC₅₀-Wert nicht messbar

Tabelle 11: Verhältnis der IC₅₀-Werte der Acrylsäuren zu den entsprechenden Propansäuren

Acrylsäurederivat	Propansäurederivat	IC ₅₀ [Acrylsäure] zu IC ₅₀ [Propansäure]
Schl12034	Schl12113	74
Schl12011	Schl12012	19
Schl12008	Schl12009	15
Schl12017	Schl12018	12
Schl12005	Schl12006	9.5
Schl12093	Schl12094	9.3
Schl12020	Schl12021	4.4
Schl12002	Schl12003	2.4

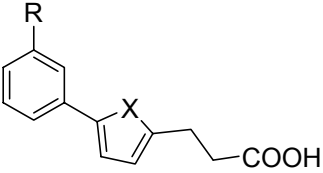
4.2.3 3-(5-Phenylfuran)propansäuren und 3-(5-Phenylthiophen)propansäuren

4.2.3.1 Vorüberlegungen

Aufgrund der Dockinglösungen für die 3-(5-Phenylfuran)propansäuren und deren Thiophen-Analoga war zu erwarten, dass der polare Carboxylkopf die Anionen-Bindetasche adressiert, während die hydrophobe Biarylstruktur in der Spezifitätstasche zu liegen kommt (siehe Abbildung 24). Durch eine Serie mit verschiedenen Substituenten in *meta*-Position des Phenylringes sollte deren Einfluss auf die Inhibitoraktivität abgeschätzt werden. Es wurden die unsubstituierten Derivate synthetisiert, Derivate mit annähernd neutralen Substituenten in *m*-Position, mit Substituenten, die einen elektronenziehenden Charakter haben und welche mit elektronenschiebenden Eigenschaften. Eine Übersicht gibt Tabelle 12.

4.2.3 3-(5-Phenylfuran)propansäuren und 3-(5-Phenylthiophen)propansäuren

Tabelle 12: Art der *m*-Substituenten; X = O,S

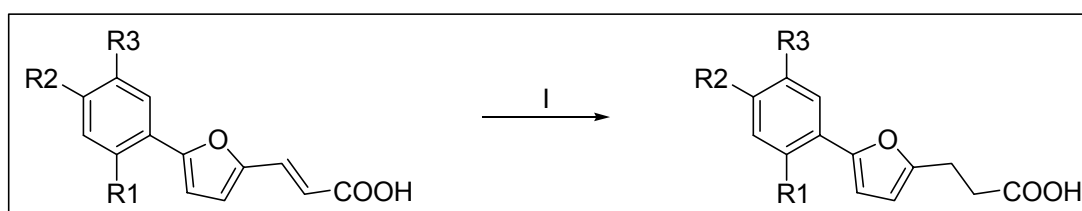
			
	„annähernd neutral“	„elektronenschiebend“	„elektronenziehend“
R =	H	NH ₂	COCH ₃
	CH ₃	OCH ₃	CF ₃
			SO ₂ CH ₃
			NO ₂

4.2.3.2 Synthese

Katalytische Hydrierung

Die über eine Suzukikupplung und eine Knoevenagel-Kondensation erhaltenen Acrylsäurederivate wurden in der letzten Stufe zu den entsprechenden Propansäuren katalytisch hydriert (siehe Schema 3).

Schema 3: Katalytische Hydrierung. (I) in MeOH/EtOAc, Pd auf SrCO₃, H₂, RT



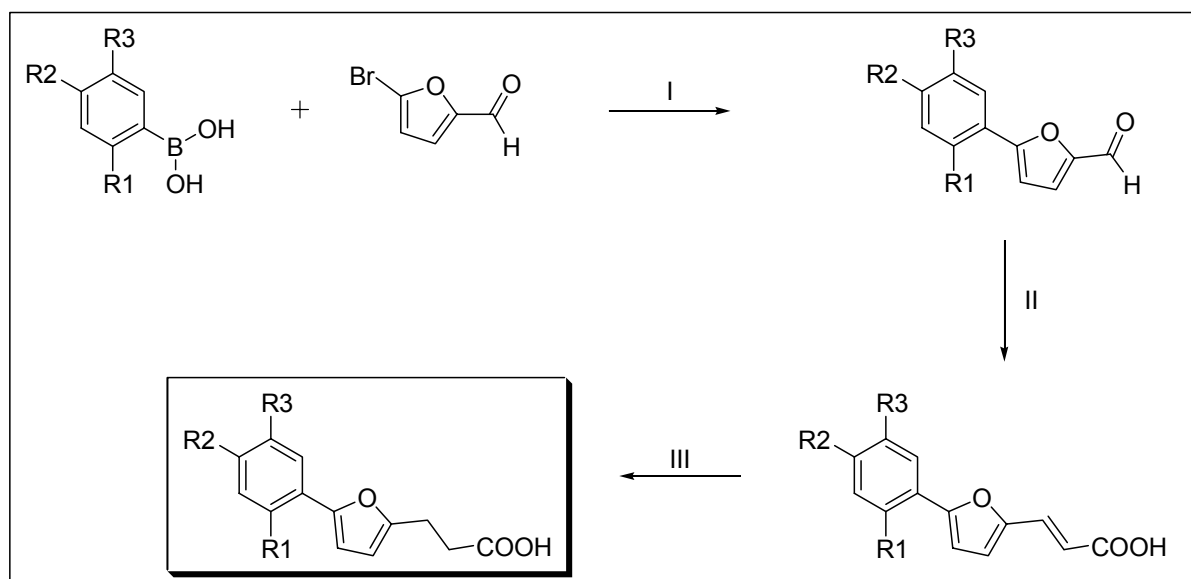
Für die Reduktion der Furylacrylsäuren eignet sich Palladium auf Strontiumcarbonat als Katalysator. Dieser ist in der Lage die Doppelbindung zu hydrieren ohne jedoch den Furanring anzugreifen. In den Fällen, in denen die Hydrierung nicht vollständig ablief, war es möglich, das nicht hydrierte Edukt vom hydrierten Produkt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel abzutrennen. Dies erwies sich als problemloser als erwartet, da sich das Laufverhalten von Edukt bzw. Produkt doch ausreichend unterschied.

Wie zu erwarten war, neigten die Thiophenderivate dazu den Katalysator zu vergiften. Der Einsatz von Palladium auf Strontiumcarbonat als Katalysator führte zu keinem Erfolg. Die Hydrierung wurde schließlich mit Palladium auf Aktivkohle als Katalysator durchgeführt. Dieser reduziert zunächst vollständig die Doppelbindung, bevor im Anschluss daran der Thiophenring bis zum Tetrahydrothiophen reduziert wird. Der Verlauf der Hydrierung wurde über den Verbrauch an Wasserstoff verfolgt. Führt die Katalysator-Vergiftung dazu, dass die Reaktion vorzeitig stockte, wurde eine weitere Einheit des Katalysators nachgelegt. Nach Verbrauch von 90-95 % der erwarteten Wasserstoffmenge wurde die Hydrierung abgebrochen. Die Reinigung erfolgte dann wieder säulenchromatographisch.

In Tabelle 13 sind die Ausbeuten der katalytischen Hydrierung abzulesen.

Schema 4: Syntheseweg 1 zur Darstellung der Biarylpropansäuren

- (I) in Wasser (Wasser/Aceton), K_2CO_3 , $(Bu)_4N^+Br^-$, $Pd(OAc)_2$, 2 h, RT
- (II) in Pyridin/Piperidin, Malonsäure, 2 h, Rückfluss
- (III) in MeOH/EtOAc, Pd auf $SrCO_3$, H_2 , RT



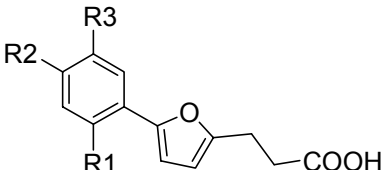
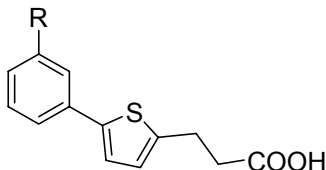
Alternativer Syntheseweg 2

Der beschriebene Syntheseweg 1 (siehe Schema 4) kam zur Darstellung der nitrosubstituierten Propansäurederivate nicht in Frage. Die Nitrogruppe wird bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium auf Strontiumcarbonat noch vor der Doppelbindung bis zum primären aromatischen Amin reduziert.

4.2.3 3-(5-Phenylfuran)propansäuren und 3-(5-Phenylthiophen)propansäuren

In einem alternativen Syntheseweg 2 (siehe Schema 5) wird der nach Suzukikupplung erhaltene Biarylcarboxaldehyd mit Natriumborhydrid zum Alkohol reduziert. Mit Thionylchlorid wird der Alkohol in ein Chlorderivat überführt, welches in einer Malonestersynthese mit Diethylmalonat nach Hydrolyse und Decarboxylierung zur gewünschten Propansäure reagiert.

Tabelle 13: Ausbeuten der katalytischen Hydrierung

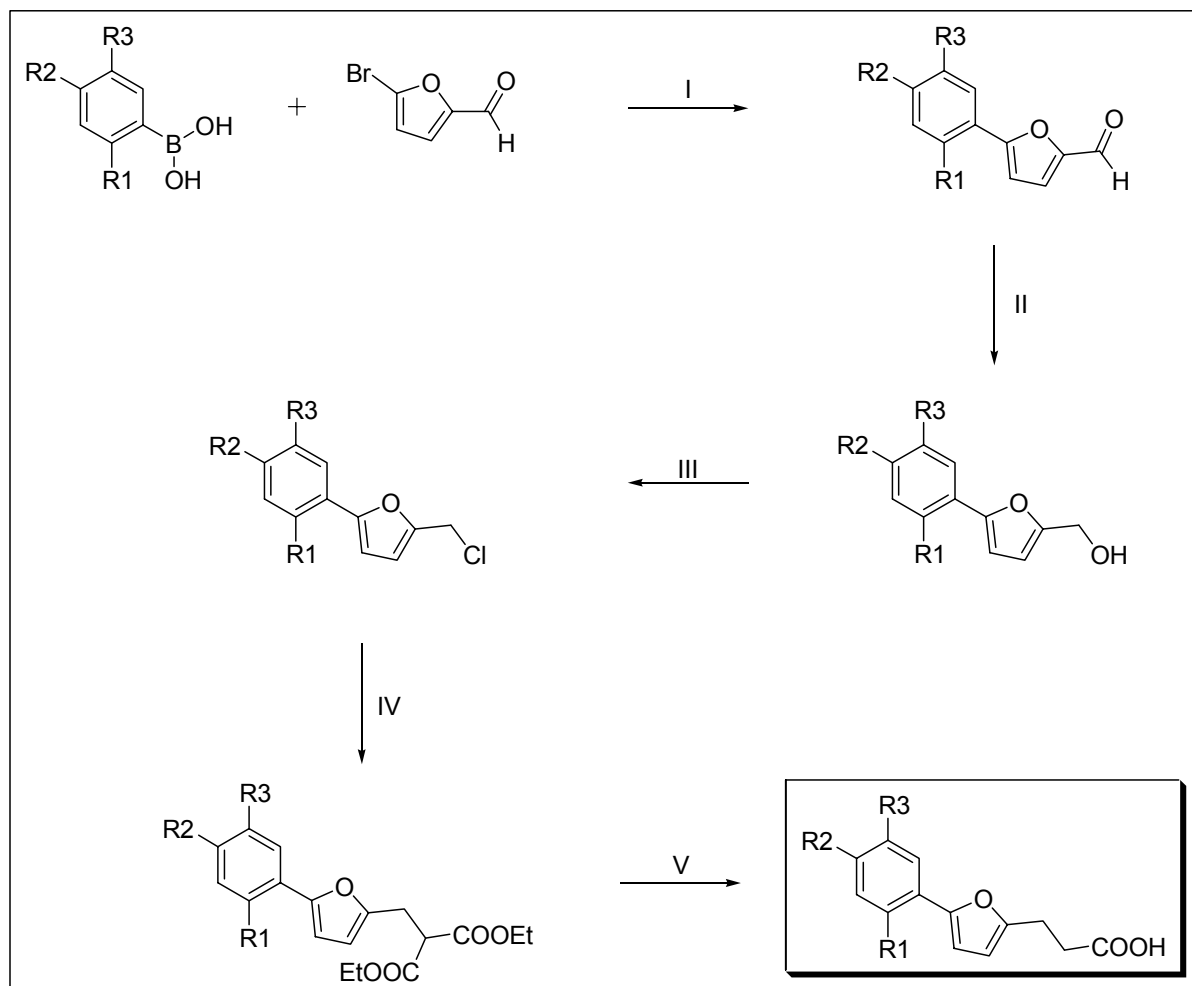
							
Bezeichnung	R1	R2	R3	Ausbeute in %	Bezeichnung	R	Ausbeute in %
Schl12003	H	H	H	51	Schl12009	H	17
Schl12006	H	H	CH ₃	29	Schl12012	CH ₃	60
Schl12018	H	H	OCH ₃	69	Schl12027	OCH ₃	72
Schl12024	H	H	CF ₃	40	Schl12033	CF ₃	45
Schl12113	H	H	NO ₂	51 ¹	Schl12134	NO ₂	62 ¹
Schl12021	H	H	COCH ₃	52			
Schl12126	H	H	CH ₃ SO ₂	41 ¹			
Schl12035	H	H	NH ₂	62			
Schl12094	F	H	H	89			
Schl12097	CH ₃	OCH ₃	H	91			
Schl12049	F	OCH ₃	H	95			

¹ wurde über Syntheseweg 2 synthetisiert

4.2.3 3-(5-Phenylfuran)propansäuren und 3-(5-Phenylthiophen)propansäuren

Schema 5: Syntheseweg 2 zur Darstellung nitrosubstituierter Biarylpropansäuren

- (I) in Wasser bzw. Wasser/Aceton, K_2CO_3 , $(Bu)_4N^+Br^-$, $Pd(OAc)_2$, 2 h, RT
- (II) in THF, $NaBH_4$, 4 h, RT
- (III) in DCM, $SOCl_2$, 30 min, RT
- (IV) in THF, Diethylmalonat, NaH , 18 h, RT
- (V) in 6M HCl, 6 h, Rückfluss



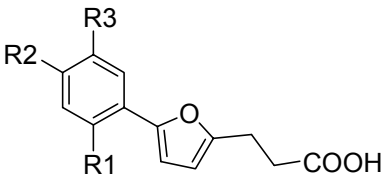
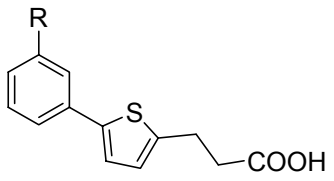
4.2.3.3 Testung der Aktivität und Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Testung der Aktivität

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse der biologischen Testung für die Propansäurederivate.

4.2.3 3-(5-Phenylfuran)propansäuren und 3-(5-Phenylthiophen)propansäuren

Tabelle 14: IC₅₀-Werte der Propansäurederivate

							
Bezeichnung	R1	R2	R3	IC ₅₀ in µM	Bezeichnung	R	IC ₅₀ in µM
Schl12003	H	H	H	16	Schl12009	H	5.3
Schl12006	H	H	CH ₃	5.7	Schl12012	CH ₃	4.9
Schl12018	H	H	OCH ₃	6.8	Schl12027	OCH ₃	5.4
Schl12024	H	H	CF ₃	2.0	Schl12033	CF ₃	1.9
Schl12113	H	H	NO ₂	0.26	Schl12134	NO ₂	0.17
Schl12021	H	H	COCH ₃	3.0			
Schl12126	H	H	CH ₃ SO ₂	4.0			
Schl12035	H	H	NH ₂	16			
Schl12094	F	H	H	6.2			
Schl12097	CH ₃	OCH ₃	H	5.4			
Schl12049	F	OCH ₃	H	2.1			

Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Wie weiter oben bereits erwähnt, zeigen die Propansäurederivate im Vergleich zu den entsprechenden Acrylsäurederivaten eine deutliche Aktivitätssteigerung (siehe Tabelle 11). Die flexiblere, gesättigte Alkylkette scheint eine bessere Einpassung in die AR-Bindetasche zu ermöglichen.

Interessanterweise zeigen die unsubstituierten Derivate (Schl12003: 16 µM und Schl12009: 5.3 µM) eine mit der JFD-Leitstruktur (IC₅₀ = 4.1 µM) vergleichbare Aktivität. Und das, obwohl die meisten Heteroatome entfernt wurden und die

Nitrogruppe ebenfalls fehlt. Dies unterstreicht die Annahme, dass die polaren Anteile der Leitstrukturen (Heteroatome) nicht zur Affinität der Liganden beitragen. Vielmehr scheinen die nicht abgesättigten polaren Molekülteile und die zusätzlich aufzubringende Desolvatationsenthalpie tatsächlich die Bindungsaffinität der Leitstrukturen zu verringern.

Der Vergleich der Aktivitäten der Liganden dieser Messreihe mit der BTB-Leitstruktur, gibt an dieser Stelle schon Hinweise auf den Einfluss der Länge des Alkylspacers. Eine verlängerte Alkylkette scheint bezüglich der Aktivität keine Vorteile zu bringen. Das bestätigt auch der Vergleich der synthetisierten Butansäurederivate mit der JFD-Leitstruktur (vergleiche 4.2.6.3).

Eine Methylsubstitution in *m*-Position (Schl12006 und Schl12012) zeigt ebenso wie die Methoxysubstitution (Schl12018 und Schl12027) eine geringfügige Verbesserung der Aktivität. Durch die Einführung eines Methoxysubstituenten sollten mutmaßliche H-Brücken-Donoren der Spezifitätstasche adressiert werden, wie z.B. Thr113-OH oder Leu300-NH. Allerdings zeigte sich keine Verbesserung der Aktivität im Vergleich zur Methylsubstitution. Von einer Beteiligung der Methoxygruppe an einer H-Brücke kann damit nicht ausgegangen werden.

Um auf eine etwaige Verschlechterung der Aktivität durch elektronenschiebende Substituenten (-OCH₃) mit einer daraus resultierenden Abnahme der Stapelwechselwirkungen (π - π -stacking) zwischen dem Trp111-Indolring und dem terminalen Phenylring des Liganden zu schließen, wurde die Methoxygruppe durch weitere H-Brücken-Akzeptoren, allerdings mit elektronenziehenden Eigenschaften, ersetzt (-COCH₃ (Schl12021), -SO₂CH₃ (Schl12126)). Beide Derivate zeigten eine geringfügige Verbesserung der Aktivität im Vergleich zu den unsubstituierten, methylsubstituierten und methoxysubstituierten Derivaten, vermutlich ausgelöst durch eine Verbesserung der angesprochenen Stapelwechselwirkung durch die elektronenziehenden Gruppen. Diese Vermutung wird auch unterstützt durch die Tatsache, dass sich für das aminosubstituierte Derivat (Schl12035), mit noch stärkerem elektronenschiebenden Charakter im Vergleich zur Methoxygruppe nochmals eine Verschlechterung der Aktivität ergibt.

Diese Ergebnisse veranlassten uns dazu eine Trifluormethylgruppe mit noch stärkeren elektronenziehenden Eigenschaften einzuführen (Schl12024 und Schl12033), was zu Inhibitoren mit einem IC₅₀-Wert von etwa 2 μ M führte, die damit in dieser Messreihe neben den nitrosubstituierten Derivaten die aktivsten waren.

Die AR-BTB-Kristallstruktur lässt auf die Ausbildung von H-Brücken zwischen der Nitrogruppe des Liganden und Leu300-NH und nicht-klassischen H-Brücken zwischen den aromatischen Tyr309-CH-Atomen schließen (siehe 4.1 und Abbildung 16 bzw. Abbildung 17). Da die Nitrogruppe elektronenziehende Eigenschaften und eine daraus resultierende Verbesserung der Stapelwechselwirkung mit der Möglichkeit der Ausbildung von polaren Wechselwirkungen vereint, erscheint die Einführung einer Nitrogruppe vergleichbar mit den Leitstrukturen sehr vielversprechend (siehe Abbildung 25). Tatsächlich zeigten beide nitrosubstituierten Derivate sowohl mit einem Furanring (Schl12113, $IC_{50} = 260$ nM) als auch mit einem Thiophenring (Schl12134, $IC_{50} = 170$ nM) die besten Aktivitäten der im Rahmen der vorliegenden Arbeit synthetisierten Verbindungen. Darüber hinaus waren diese beiden Inhibitoren aktiver als die potentere der beiden Leitstrukturen (BTB: $IC_{50} = 0.53$ μ M).

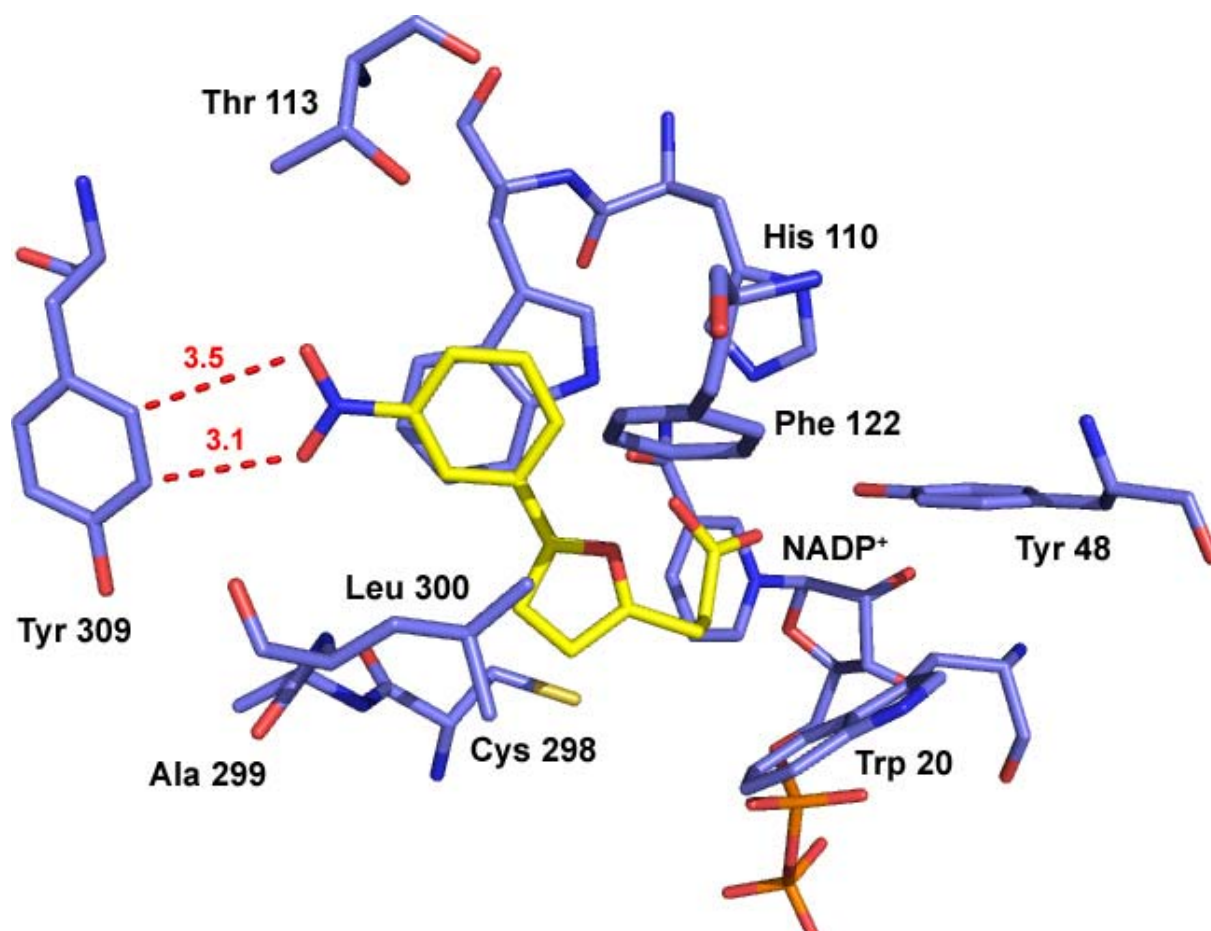


Abbildung 25: Docking-Lösung für das nitrosubstituierte Furanderivat in der AR-BTB-Kristallstruktur. Die Nitrogruppe orientiert sich in Richtung Tyr309 und legt eine Wechselwirkung mit dessen Ring-Kohlenstoffatomen nahe (Abstände als rot gestrichelte Linien in Å).

Um den Bindungsmodus der entworfenen Biarylpropansäurederivate zu überprüfen und um neue Erkenntnisse hierüber zu erhalten, wurde mit dem potentesten Liganden der Messreihe eine Kristallstrukturanalyse durchgeführt (siehe Kapitel 4.5). Bei den bisubstituierten Derivaten ist eine Verbesserung der Aktivität beim Austausch des Methyl- durch einen Fluorsubstituenten zu erwähnen (Schl12097 zu Schl12049). Dafür verantwortlich könnte eine verbesserte Stapelwechselwirkung des elektronenärmeren fluorsubstituierten Phenylringes mit Trp111 sein.

4.2.4 Pyridinderivate

4.2.4.1 Vorüberlegungen

Die IC_{50} -Werte der Propansäurederivate zeigten, dass ein elektronenziehender Substituent am Phenylring eine Aktivitätssteigerung zur Folge hat. Dafür sind wahrscheinlich verbesserte Stapelwechselwirkungen zwischen dem Phenylring des Inhibitors und dem Trp111-Indolring verantwortlich. Diese Annahme führte zur Entwicklung der Pyridinderivate, bei denen der endständige Phenylring durch ein Pyridinring ersetzt wurde (siehe Abbildung 26).

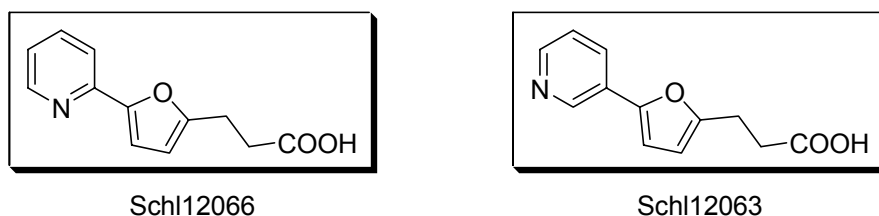


Abbildung 26: Strukturformeln der Pyridinderivate

Dieser sollte eine mit dem Nitrophenylrest vergleichbare Elektronendichte aufweisen, und eine Stapelwechselwirkung in vergleichbarem Maße begünstigen. Darüber hinaus ließen die Dockingergebnisse für das 2-Pyridinderivat (siehe Abbildung 27) auf eine Wechselwirkung zwischen dem Pyridin-N und dem Ala299-Leu300-backbone hoffen. Der gemessene Abstand der betreffenden Atome ist mit 3.8 Å für die Ausbildung einer H-Brücke zwar zu hoch, allerdings ist durchaus zu erwarten, dass eine Anpassung der Bindetasche eine solche H-Brücke ermöglichen könnte, gerade auch bei einem Enzym mit einer sehr hohen Flexibilität wie der AR.

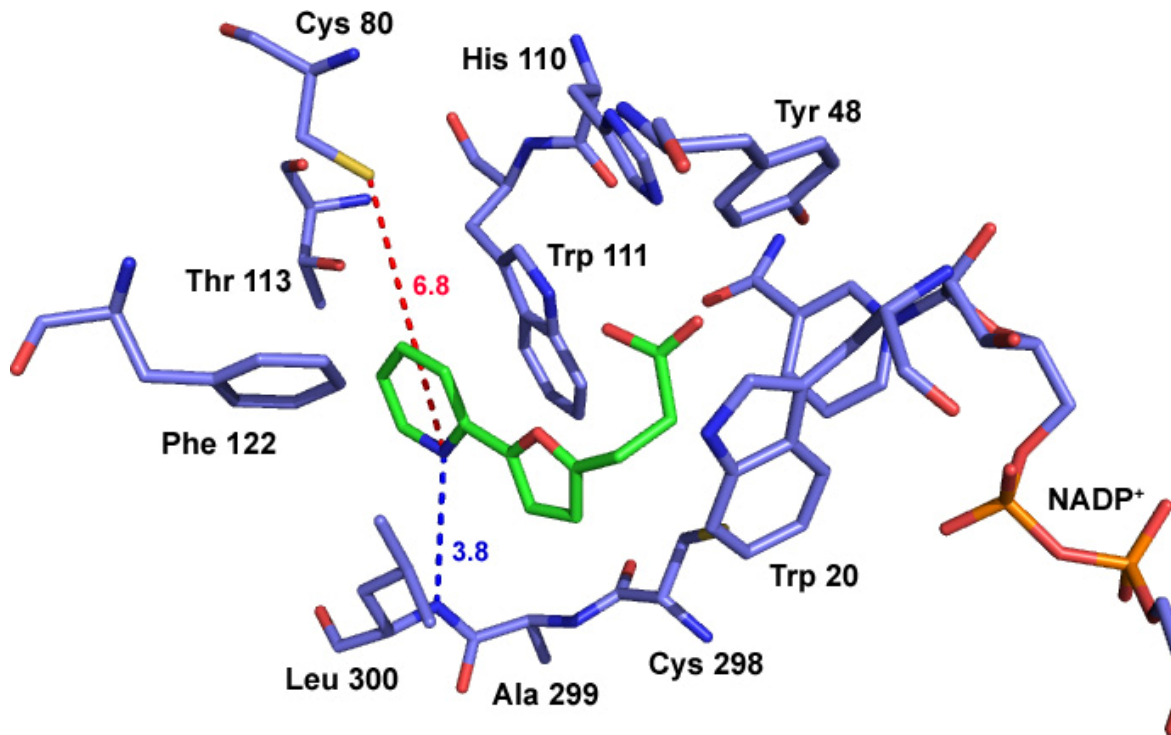


Abbildung 27: Schl12066 gedockt in die BTB-Kristallstruktur. Angegeben ist der Abstand zwischen dem Pyridin-N und dem Ala 299-Leu300-backbone in Å (blaue gestrichelte Linie) und Cys 80-S (rote gestrichelte Linie).

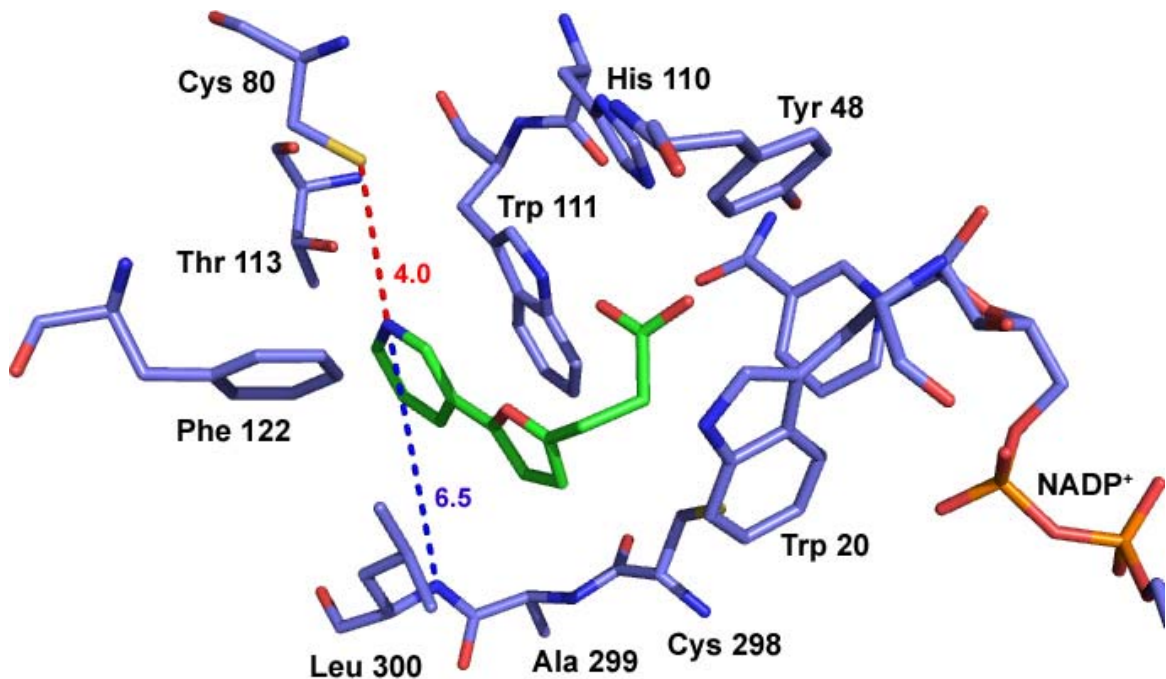


Abbildung 28: Schl12063 gedockt in die BTB-Kristallstruktur. Angegeben ist der Abstand zwischen dem Pyridin-N und dem Ala 299-Leu300-backbone in Å (blaue gestrichelte Linie) und Cys80-S (rote gestrichelte Linie).

4.2.4 Pyridinderivate

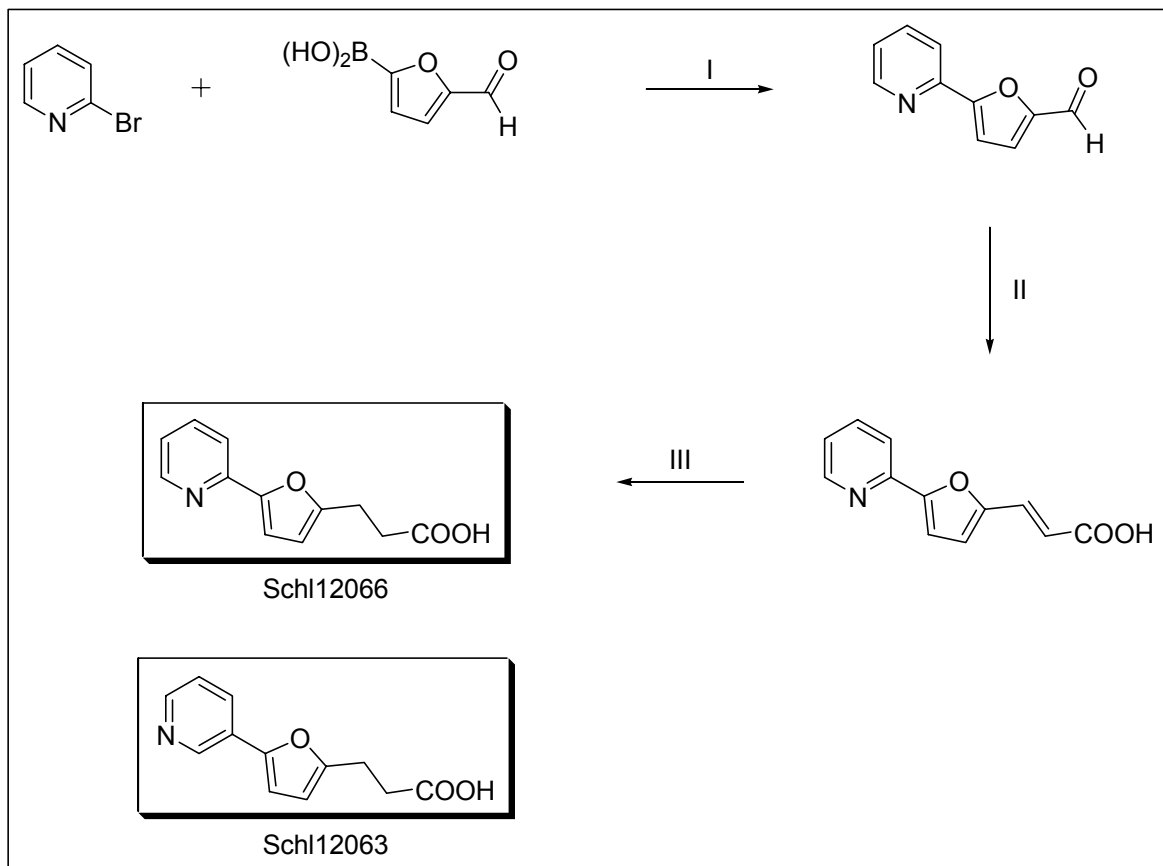
Die gleichen Überlegungen gelten für eine mögliche Wechselwirkung zwischen dem Pyridin-N des 3-Pyridinderivates und Cys80-S (Abstand 4.0 Å).

4.2.4.2 Synthese

Der Syntheseweg der beiden Pyridinderivate (Schl12063 und Schl12066) ist in Schema 6 dargestellt.

Schema 6: Synthese der Pyridinderivate am Beispiel von Schl12066

- (I) in DME/2M K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄/PdCl₂dppf, 6 h, Rückfluss (AAV1b)
- (II) in Pyridin/Piperidin, Malonsäure, 2 h, Rückfluss
- (III) in MeOH/EtOAc, Pd auf SrCO₃ H₂, RT



1.Schritt: Suzukikupplung

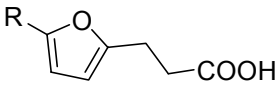
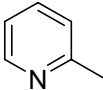
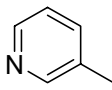
Zunächst erfolgte die Darstellung der Formylbiaryle mittels einer Suzukikupplung, allerdings liefert hier die Reaktion in einem Zweiphasensystem aus 1,2-Dimethoxyethan (DME) und 2M wässriger Kaliumcarbonatlösung mit zwei

Palladiumkatalysatoren (AAV1b) bessere Ausbeuten als die oben beschriebene Suzukikupplung in wässrigem Medium.

2.Schritt: Knoevenagel-Kondensation

Im zweiten Reaktionsschritt führt eine Knoevenagel-Kondensation der Pyridylfurylcarboxaldehyde mit Malonsäure zu den entsprechenden Acrylsäuren. Aufgrund des basischen Pyridinstickstoffs muss allerdings die Aufarbeitung des Reaktionsansatzes anders erfolgen als oben beschrieben. Ein Ausfällen in salzsaurer Lösung ist nicht möglich. Nach zweistündigem Erhitzen unter Rückfluss wird das überschüssige Lösungsmittel (Pyridin und Piperidin) durch dosiertes Anlegen von Vakuum in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Vorlage abdestilliert. Der verbleibende Feststoff wird mit *n*-Pentan, Diethylether und Ethylacetat gewaschen (Schl12065) bzw. mit *n*-Pentan und Diethylether gewaschen, in Ethylacetat gelöst und das saubere Produkt mit *n*-Pentan ausgefällt (Schl12062).

Tabelle 15: Ausbeuten für die Pyridinderivate

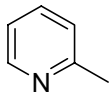
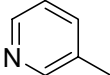
	Ausbeuten in %	
		
1. Suzukikupplung	44	65
2. Knoevenagel-Kondensation	87	80
3. katalytische Hydrierung	90	67

4.2.4.3 Testung der Aktivität und Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Testung der Aktivität

Die Ergebnisse der biologischen Testung zeigt Tabelle 16.

Tabelle 16: IC₅₀-Werte der Pyridinderivate

R	IC ₅₀ in μM
	19
	33

Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Die Aktivitäten der beiden Pyridinderivate sind deutlich geringer als zum Beispiel die der nitrosubstituierten Derivate, die der Pyridinring ursprünglich imitieren sollte. Damit ist die Substitution des Nitrophenylringes mit einem Pyridinring eindeutig nicht in der Lage gleichartige Wechselwirkungen nachzuahmen.

Die Pyridinderivate zeigen auch eine geringere Aktivität als die Propansäurederivate mit einem elektronenziehenden Substituenten, deren IC₅₀-Werte allesamt im einstelligen mikromolaren Bereich lagen. Andere Effekte scheinen die zu erwartende Verbesserung der Stapelwechselwirkung des Pyridinringes mit Trp111 im Sinne einer Abnahme der Bindungsenthalpie zu kompensieren. Ein Beitrag dazu wäre beispielsweise die aufzubringende Desolvatationsenthalpie für das Pyridin-Stickstoffatom, das darüber hinaus nicht abgesättigt wird und vermutlich keine ausgeprägten polaren Wechselwirkungen eingehen kann.

Auffallend ist aber eine beinahe um den Faktor 2 höhere Aktivität der 2-Pyridinverbindung. Dies könnte auf die Ausbildung einer zumindest schwachen polaren Wechselwirkung des 2-Pyridinderivates mit Leu300-Ala299-NH hindeuten.

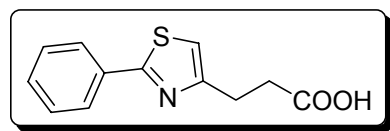
4.2.5 Thiazolderivate

4.2.5.1 Vorüberlegungen

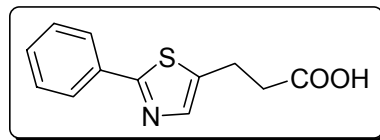
Eine weitere Strategie für eine Ligandenoptimierung basiert auf einer möglichen Adressierung der Leu300-NH-Gruppe mit passenden Akzeptoren. Dieselbe Strategie wurde auch erfolgreich verfolgt bei der Steigerung der Affinität von Fidarestat im

Vergleich zu Sorbinil (siehe 3.6, Fußnote C), was zugleich auch zu einer Steigerung der Selektivität im Vergleich mit der Aldehyd-Reduktase führte.

Durch die Einführung eines Stickstoffatoms in den fünfgliedrigen Heterozyklus sollte diese Wechselwirkung erreicht werden.



Schl12072



Schl12088

Abbildung 29: Strukturformeln der beiden Phenylthiazolderivate

Die Dockinglösungen der beiden Verbindungen zeigen eine bevorzugte Orientierung des Thiazol-S (SchI12072, siehe Abbildung 30) bzw. des Thiazol-N zum Ala299-Leu300-backbone (SchI12088, siehe Abbildung 31). Allerdings sind die Distanzen für eine H-Brücke zu groß. Unter Berücksichtigung der enormen Flexibilität der AR wäre aber eine Anpassung der Bindetasche nicht unwahrscheinlich.

4.2.5.2 Synthese

3-(2-Phenylthiazol-4-yl)propansäure

Die Darstellung der 3-(2-Phenylthiazol-4-yl)propansäure erfolgte zunächst über die Synthese des entsprechenden Formylthiazols nach einer modifizierten Vorschrift von Silberg et al.¹⁸⁷ Das erhaltene Aldehydderivat wurde dann wie bei der Darstellung anderer Propansäurederivate beschrieben (siehe Kapitel 4.2.2, 4.2.3) mit Malonsäure in einer Knoevenagel-Kondensation zur Acrylsäure umgesetzt, die dann wiederum katalytisch hydriert wurde.

Zur Synthese des Formylthiazols wird Thiobenzamid mit 1,3-Dichloraceton in Aceton zur Thioarylimidsäure umgesetzt, die dann mit konzentrierter Schwefelsäure über einen Ringschluss in das 4-Chlormethylthiazol übergeht. Der Ringschluss kann auch mit Thionylchlorid durchgeführt werden, lieferte aber entgegen der Literatur¹⁸⁸ eine geringere Ausbeute. Nach Silberg et al. wird das 4-Chlormethylthiazol dann in einer Finkelstein-Reaktion in das 4-Iodmethylthiazolderivat überführt, welches dann leichter nach der Sommelet-Reaktion in das Aldehyd übergeht.

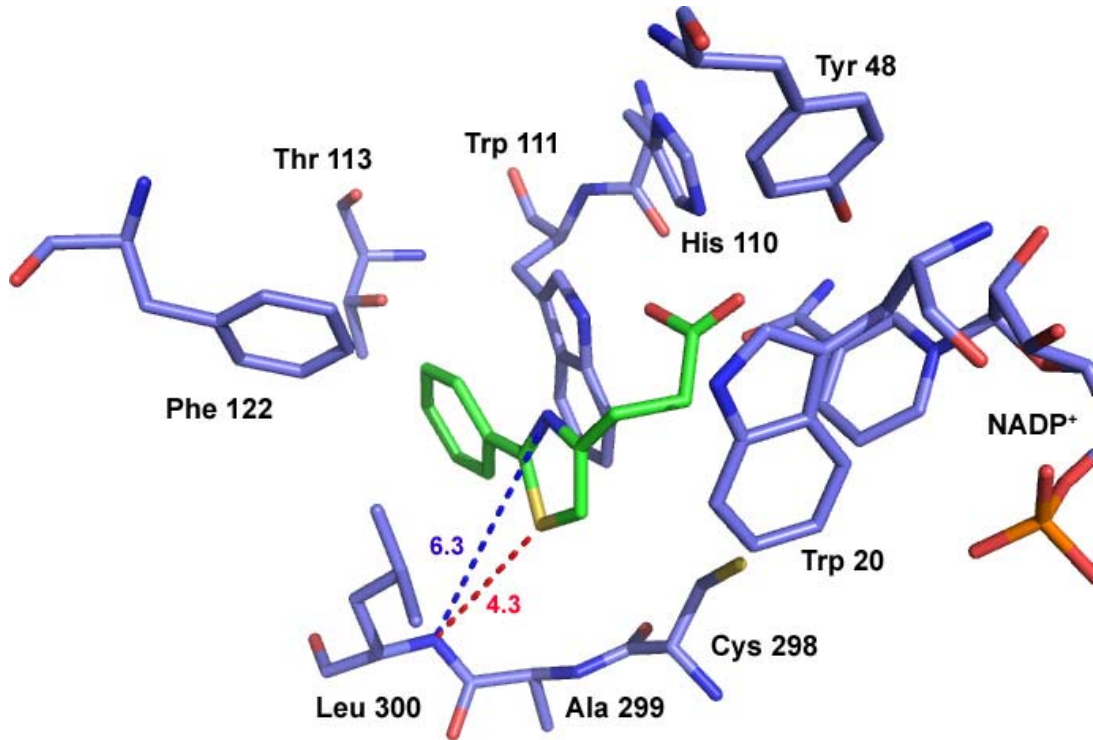


Abbildung 30: Schl12072 (grünes Grundgerüst) gedockt in die BTB-Kristallstruktur. Angegeben ist der Abstand zwischen dem Ala299-Leu300-backbone und dem Thiazol-N (blaue gestrichelte Linie) bzw. dem Thiazol-S (rote gestrichelte Linie) in Å.

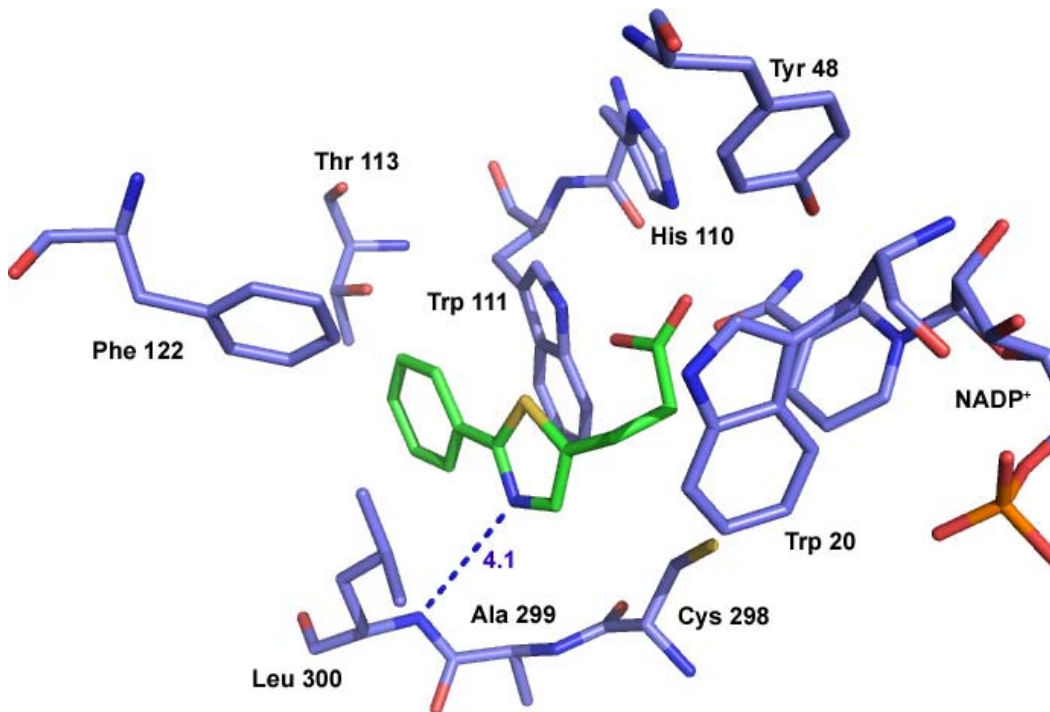


Abbildung 31: Schl12088 (grünes Grundgerüst) gedockt in die BTB-Kristallstruktur. Angegeben ist der Abstand zwischen dem Thiazol-N und dem Ala299-Leu300-backbone in Å (blaue gestrichelte Linie).

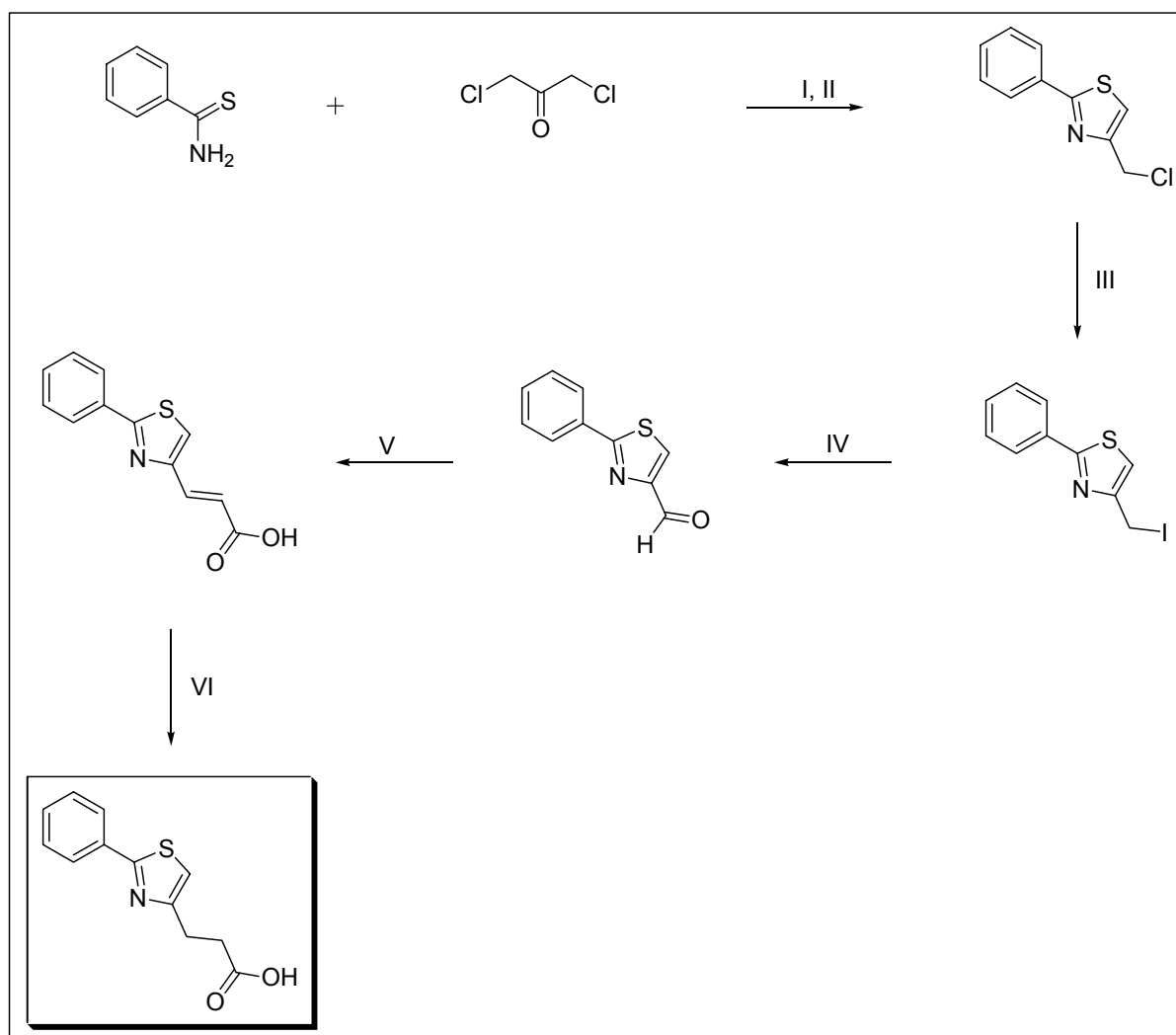
4.2.5 Thiazolderivate

(Angyal et al. beschreibt die Sommelet-Reaktion ausgehend von 4-Chlormethylthiazol¹⁸⁹). Die Sommelet-Reaktion wird modifiziert durchgeführt mit Urotropin und Paraformaldehyd in 50%iger-Essigsäure. Säulenchromatographie an Kieselgel liefert den gereinigten Carboxaldehyd.

Die Reaktionsbedingungen der einzelnen Syntheseschritte finden sich in Schema 7 wieder.

Schema 7: Darstellung von 3-(2-Phenylthiazol-4-yl)propansäure

- (I) in Aceton, 1 h rühren bei RT, über Nacht stehen lassen
- (II) H₂SO₄ konz., 15 min, RT
- (III) in Ethanol/Wasser, KI, 1h, Rückfluss
- (IV) in 50%iger Essigsäure, Urotropin, Paraformaldehyd, 1h, Rückfluss
- (V) in Pyridin/Piperidin, Malonsäure, 2h, Rückfluss
- (VI) in Methanol, Pd/Aktivkohle, H₂, RT

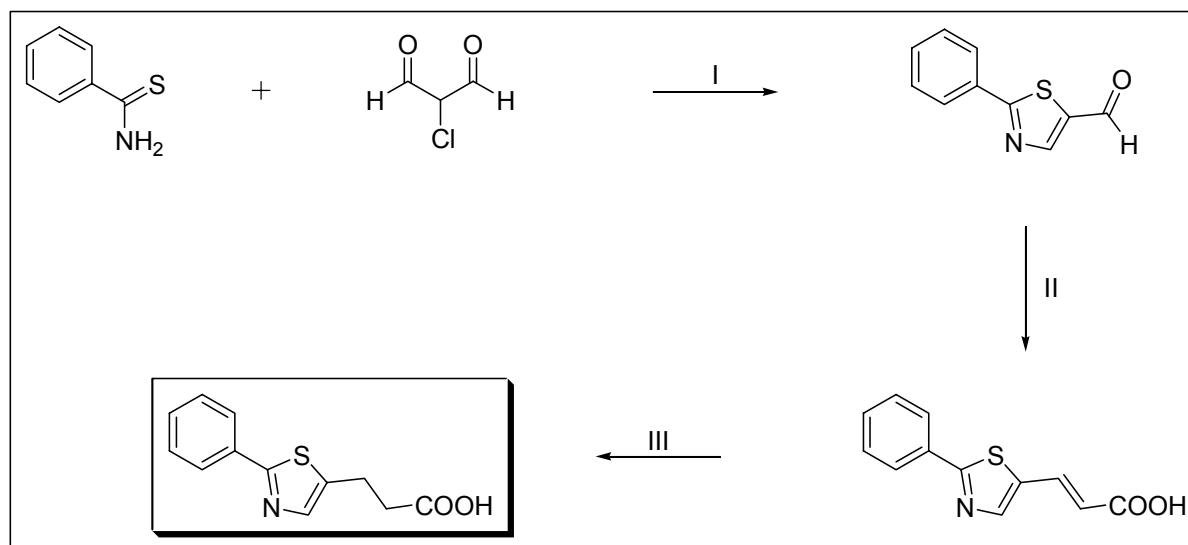


3-(2-Phenylthiazol-5-yl)propansäure

Das regioisomere Thiazolderivat wurde nach einer weiteren Vorschrift von Silberg et al. dargestellt.¹⁹⁰ In praktisch quantitativer Umsetzung ergibt Thiobenzamid mit 2-Chlormalonaldehyd in Aceton einen Ringschluss zum formylsubstituierten Thiazolderivat. Nachfolgende Knoevenagel-Kondensation mit Malonsäure liefert wieder das Acrylsäurederivat. Im Übrigen kann die Aufarbeitung der regioisomeren Thiazolacrylsäuren im Gegensatz zu den Pyridinderivaten (siehe Kapitel 4.2.4) durch Gießen in ein Salzsäuregemisch erfolgen. Die Basizität des Thiazolringes ($pK_b = 11.6$) im Vergleich zum Pyridinring ($pK_b = 8.8$) ist zu gering um protoniert zu werden und führt daher zum Ausfall im Salzsäuregemisch. Katalytische Hydrierung der Acrylsäure führt zum gewünschten Propansäurederivat.

Schema 8: Darstellung von 3-(2-Phenylthiazol-5-yl)propansäure

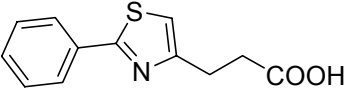
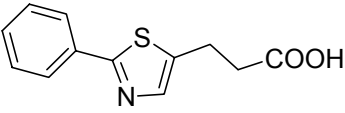
- (I) in Aceton, 10 min, Rückfluss
- (II) in Pyridin/Piperidin, Malonsäure, 2h, Rückfluss
- (III) in Methanol, Pd/Aktivkohle, H_2 , RT

**4.2.5.3 Testung der Aktivität und Struktur-Wirkungs-Beziehungen****Testung der Aktivität**

Die gemessenen IC_{50} -Werte sind in Tabelle 17 angegeben.

4.2.5 Thiazolderivate

Tabelle 17: IC₅₀-Werte der Phenylthiazolpropanäuren

Bezeichnung		IC ₅₀ in μM
Schl12072		22
Schl12088		14

Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Die gemessenen Aktivitäten der beiden Phenylthiazole legen den Schluss nahe, dass keine H-Brücke zwischen dem Thiazolring und dem Ala299-Leu300-backbone zustande kommt. Der Heteroaromat scheint jeweils zu weit entfernt zu sein für eine effiziente Wechselwirkung. Vielmehr sind, im Vergleich mit den entsprechenden Furan- bzw. Thiophenderivaten (Schl12003, Schl12009), die Aktivitäten der Thiazole sogar etwas geringer. Die aufzubringende Desolvatationsenthalpie der Heteroatome und deren mangelnde Absättigung durch die fehlende Möglichkeit zur Ausbildung effizienter polarer Wechselwirkung könnten hierfür ursächlich sein.

Die deutlich höhere Aktivität von Schl12088 im Vergleich zu dessen Regioisomer lässt vielleicht zumindest eine schwache polare Wechselwirkung des Thiazol-N mit der zu adressierenden Peptidbindung vermuten. Geht man davon aus, dass in Übereinstimmung mit den Dockinglösungen das Thiazol-S von Schl12072 mit derselben Peptidbindung wechselwirkt, so entsteht dennoch der polarere Kontakt mit dem Stickstoffatom, das im Vergleich zum Schwefelatom den besseren Akzeptor darstellt.

4.2.6 4-Oxobutansäuren und Butansäuren

4.2.6.1 Vorüberlegungen

Entsprechend den Propansäurederivaten ist auch für die um ein C-Atom längeren Butansäurederivate zu erwarten, dass sich die Carboxylgruppe in die Anionen-Bindetasche einpasst, während sich der Biarylteil in die hydrophobe Spezifitätstasche schiebt.

Durch den Austausch der Propansäure- durch die Butansäurekette sollte der Einfluss der Alkylkettenlänge auf die Aktivität überprüft werden.

Durch die Einführung eines zusätzlichen H-Brücken-Akzeptors in Form der Ketofunktion sollten H-Brücken-Donoren in deren Umgebung adressiert werden. In Frage dafür kommen z.B. Ala299-NH, Cys298-SH oder Trp20-NH (siehe Abbildung 32). Die Abstände sind in den Dockinglösungen für echte H-Bücken zu groß, aber auch in diesem Fall ist aufgrund der Flexibilität der Bindetasche eine Annäherung nicht unwahrscheinlich.

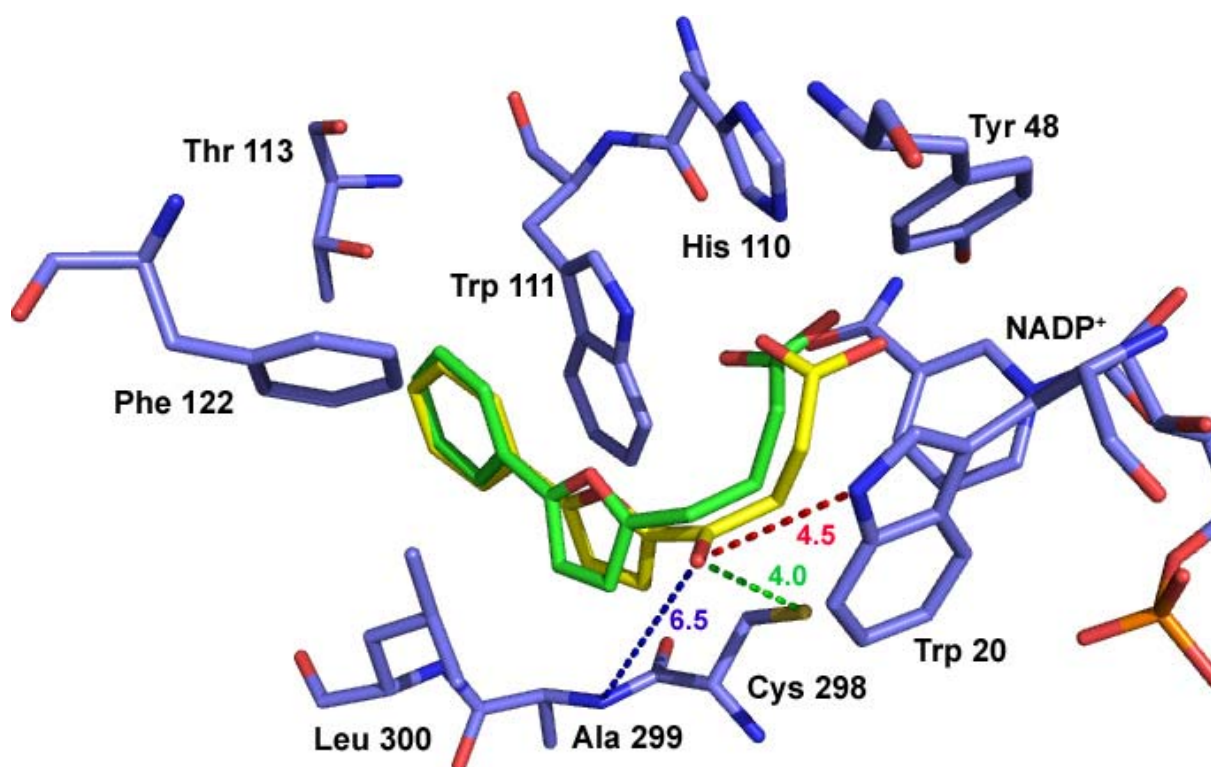


Abbildung 32: Das unsubstituierte Oxobutansäure- und Butansäurederivat gedockt in die BTB-AR-Kristallstruktur. Die Abstände der Carbonylgruppe zu H-Brücken-Donoren in der näheren Umgebung sind angegeben in Å (rote, grüne, blaue gestrichelte Linien).

4.2.6.2 Synthese

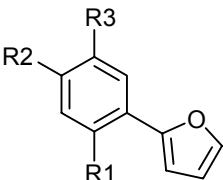
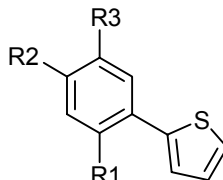
1.Schritt: Suzukikupplung

Die Synthese der AR-Inhibitoren mit einer Butylseitenkette startete einmal mehr mit einer Suzukikupplung. Als Ausgangssubstanzen dienten Thiophen-2-boronsäure

4.2.6 4-Oxobutansäuren und Butansäuren

bzw. Furan-2-boronsäure die mit den entsprechenden Bromphenylkomponenten zumeist in wässrigem Medium (AAV1a) zu den Biarylderivaten umgesetzt wurden. Die Ausbeuten der Suzukikupplung mit Heteroaryl-Boronsäuren und Phenylbromiden in wässrigem Medium fielen durchweg geringer aus als die der Kupplungen von 5-Bromfurfural (bzw. 5-Brom-thiophen-2-carboxaldehyd) mit Phenylboronsäuren. Veränderte Reaktionsbedingungen (siehe AAV1b: Zweiphasensystem aus Dimethoxyethan und 2M wässriger K_2CO_3 -Lösung, zwei Palladiumkatalysatoren) führten auch nur vereinzelt zu besseren Ausbeuten. Auch Versuche mit der „umgekehrten“ Substitution (Heteroarylbromid und Phenylboronsäure) führten nicht zu höheren Ausbeuten (vgl. Tabelle 18).

Tabelle 18: Ausbeuten der Suzukikupplung

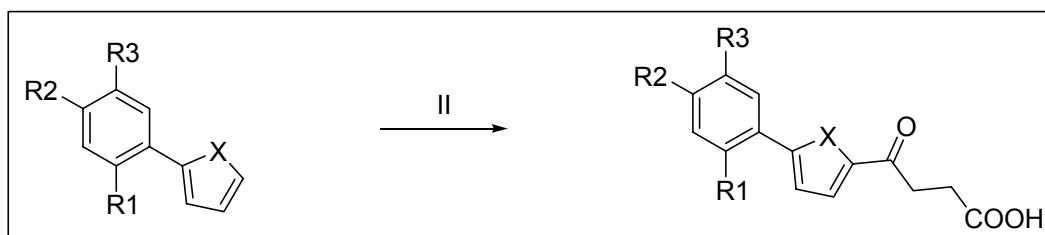
									
Bezeichnung	R1	R2	R3	Ausbeute In %	Bezeichnung	R1	R2	R3	Ausbeute In %
Schl12148	H	H	NO ₂	22	Schl12077	H	H	NO ₂	76
Schl12154	F	NO ₂	H	39	Schl12176	F	NO ₂	H	43
Schl12177	F	H	NO ₂	50	Schl12161	F	H	NO ₂	53
Schl12152	H	H	CH ₃ SO ₂	69	Schl12099	H	H	CH ₃	57
					Schl12081	H	H	CF ₃	66

2.Schritt: Friedel-Crafts-Acylierung

Eine Friedel-Crafts-Acylierung mit Bernsteinsäureanhydrid und Aluminiumchlorid lieferte direkt die gewünschten 4-Oxobutansäurederivate (siehe Schema 9).¹⁹¹

Schema 9: Friedel-Crafts-Acylierung

(I) in Nitrobenzol oder Dichlorethan; Bernsteinsäureanhydrid, AlCl_3 ; $-5^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$



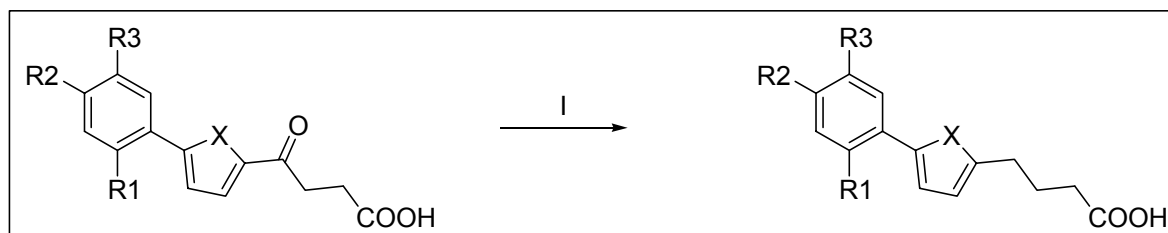
Die Ausbeuten der Reaktion sind in Tabelle 19 abzulesen.

Tabelle 19: Ausbeuten der Friedel-Crafts-Acylierung

Bezeichnung	R1	R2	R3	Ausbeute In %	Bezeichnung	R1	R2	R3	Ausbeute In %
Schl12204	H	H	NO_2	60	Schl12078	H	H	NO_2	74
Schl12165	F	NO_2	H	59	Schl12166	F	NO_2	H	79
Schl12203	F	H	NO_2	37	Schl12036	H	H	H	86
Schl12158	H	H	CH_3SO_2	25	Schl12101	H	H	CH_3	50
					Schl12082	H	H	CF_3	26

3.Schritt: Wolff-Kishner-Reduktion

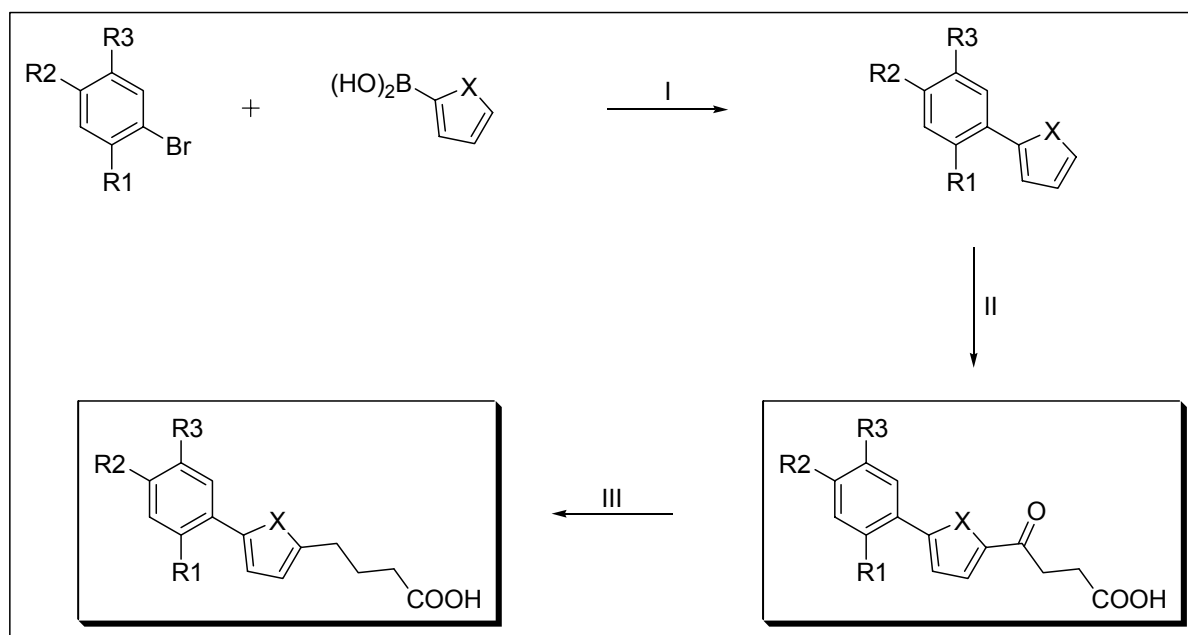
Eine Wolff-Kishner-Reduktion überführte die 4-Oxobutansäurederivate in die Butansäuren.¹⁹² Die Reduktion wurde in Diethylenglykol mit festem KOH bei 180°C durchgeführt (Variante nach Huang und Minlon¹⁹³ - siehe Schema 10).

Schema 10: Wolff-Kishner-Reduktion (Huang-Minlon-Variante)(I) in Diethylenglykol; KOH, H₂NNH₂; 180°C, 7 h

Schema 11 zeigt noch einmal den gesamten Syntheseweg.

Schema 11: Darstellung der 4-Oxobutansäuren und Butansäuren

- (I) in Wasser bzw. Wasser/Aceton, K₂CO₃, (Bu)₄N⁺Br⁻, Pd(OAc)₂, 2 h, RT oder in DME/2M K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄/PdCl₂-dppf, 6 h, Rückfluss
 (II) in Nitrobenzol oder Dichlorethan; Bernsteinsäureanhydrid, AlCl₃; -5°C → RT
 (III) in Diethylenglykol; KOH, H₂NNH₂; 180°C, 7 h



4.2.6.3 Testung der Aktivität und Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Testung der Aktivität

Tabelle 20 zeigt die Ergebnisse der biologischen Testung für die 4-Oxobutansäurederivate, Tabelle 21, die der Butansäuren.

Tabelle 20: IC₅₀-Werte der 4-Oxobutansäurederivate

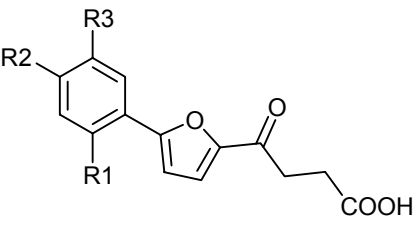
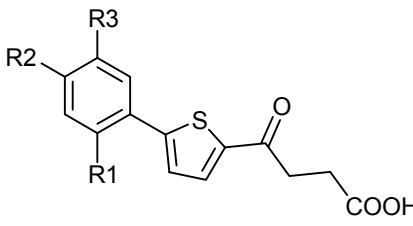
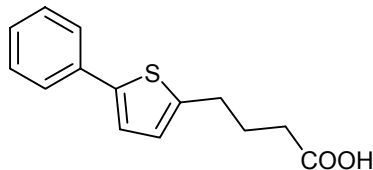
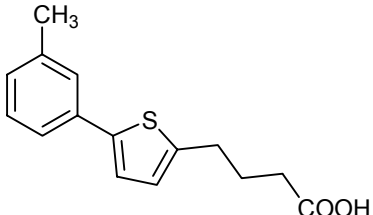
									
Bezeichnung	R1	R2	R3	IC ₅₀ in µM	Bezeichnung	R1	R2	R3	IC ₅₀ in µM
Schl12204	H	H	NO ₂	1.0	Schl12078	H	H	NO ₂	2.5
Schl12165	F	NO ₂	H	7.3	Schl12166	F	NO ₂	H	13
Schl12203	F	H	NO ₂	3.1	Schl12036	H	H	H	6.5
Schl12158	H	H	CH ₃ SO ₂	5.1	Schl12101	H	H	CH ₃	4.1
					Schl12082	H	H	CF ₃	n.m.
n.m.: aufgrund der Schwerlöslichkeit der Substanz im Testmedium war der IC ₅₀ -Wert nicht messbar									

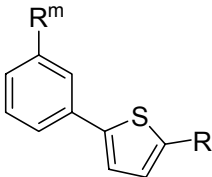
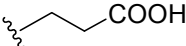
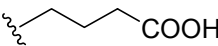
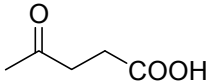
Tabelle 21: IC₅₀-Werte der Butansäurederivate

			
Bezeichnung	Schl12060	Bezeichnung	Schl12157
IC ₅₀ in µM	6.4	IC ₅₀ in µM	3.1

Struktur-Wirkungs-BeziehungenEinfluss der Alkylkettenlänge

Der Vergleich der Liganden mit einer dreigliedrigen Alkylkette mit den Liganden, die über eine Butansäurekette verfügen, erlaubt eine Aussage über den Einfluss der Länge der Carboxylgruppen tragenden Alkylkette zu treffen. Vergleicht man beispielsweise die Popansäurederivate SchI12036 und SchI12101 mit den butansäureanalogen Verbindungen SchI12060 und SchI12157, so lassen sich keine wesentlichen Unterschiede bei deren Aktivitäten erkennen (siehe Tabelle 22). Eine Verlängerung der Seitenkette um ein C-Atom bringt also keine signifikante Aktivitätssteigerung.

Tabelle 22: Vergleich der Aktivitäten von Inhibitoren mit dreigliedriger Kette und Butansäurekette

IC ₅₀ in μM				
				
R ^m	R			
H		5.3	6.4	6.5
CH ₃		4.9	3.1	4.1

Einfluss der Substituenten

Wiederum zeigen die beiden nitrosubstituierten Derivate die höchste Aktivität. Allerdings sind sie geringfügig weniger aktiv als die analogen Propansäurederivate. Ein Grund hierfür könnte die Ketogruppe sein, die wohl keine polare Wechselwirkungen eingeht und damit nicht „abgesättigt“ wird. Hinzu kommt die zusätzlich aufzubringende Desolvatationsenthalpie.

Ein zusätzlicher Fluorsubstituent zur Nitrogruppe verringert die Aktivität im Vergleich zur Mononitrosubstitution. Die Docking-Ergebnisse legen nahe, dass für das *o*-Fluor-*m*-nitroderivat (Schl12203) eine Orientierung der Nitrogruppe in Richtung Tyr309 erfolgt, woraus sich dann eine polare Wechselwirkung mit dessen Ring-CH-Atomen und mit Leu300-NH ergeben sollte (siehe Abbildung 33, links). Der Fluorsubstituent scheint keine gerichteten Wechselwirkungen einzugehen. Dessen elektronenziehender Effekt könnte allerdings die polaren Wechselwirkungen der Nitrogruppe abschwächen, womit sich dann die Aktivitätsminderung im Vergleich zum monosubstituierten Nitroderivat ergeben könnte. Für die noch weniger aktive *o*-Fluor-*p*-nitroverbindung zeigt das Docking, dass eine Orientierung der Nitrogruppe in Richtung Tyr309 nicht erfolgen kann und deshalb eine wie oben beschriebene Wechselwirkung der Nitrogruppe mit einer daraus resultierenden stärkeren Bindung ausbleibt (siehe Abbildung 33, rechts).

Vergleich der Butansäure- mit den Oxobutansäurederivaten

Die Aktivitäten der Butansäure- und Oxobutansäurederivate liegen etwa in derselben Größenordnung mit geringfügig größerer Aktivität der Butansäurederivate (siehe Tabelle 22). Allerdings nicht in dem Maße, dass die Synthese einer größeren Anzahl an weiteren Butansäurederivaten sinnvoll erscheint. Für die etwas geringere Aktivität der Derivate mit einer zusätzlichen Ketofunktion kann auch hier die Ursache in einer „Nicht-Absättigung“ derselbigen liegen. Die Oxobutansäuren scheinen nicht in der Lage zu sein, eine Konformationsänderung zu induzieren, die notwendig wäre um polare Wechselwirkungen der Ketogruppe mit umliegenden Aminosäuren zu erhalten.

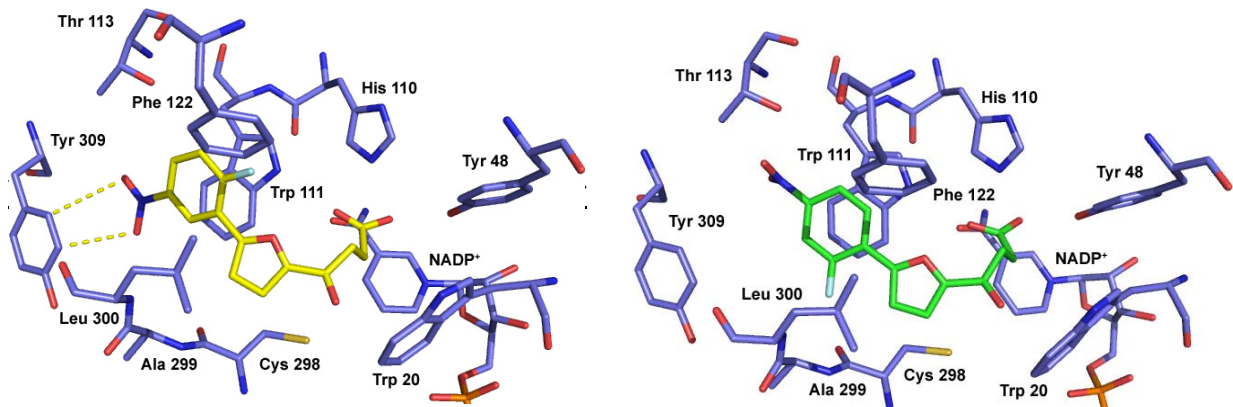


Abbildung 33: links: Schl12203 (gelb) gedockt in die AR-BTB-Kristallstruktur mit den möglichen Wechselwirkungen der Nitrogruppe mit Tyr309. rechts: Schl12165 gedockt in die AR-BTB-Kristallstruktur

4.2.7 Biarylmethoxyessigsäuren

4.2.7.1 Vorüberlegungen

Die Biarylmethoxyessigsäurederivate unterscheiden sich von den analogen Propansäurederivaten lediglich durch den Austausch eines Kohlenstoff-Atoms gegen ein Sauerstoff-Atom im Alkylspacer. Dadurch bleibt die Beweglichkeit der Seitenkette weitestgehend erhalten. Einer Anordnung in der Bindetasche entsprechend den Propansäurederivaten, Carboxylkopf in der Anionen-Bindetasche, Biarylteil in der Spezifitätstasche, sollte daher nichts im Wege stehen. Durch die Einführung einer Etherfunktion sollte eine Möglichkeit geschaffen werden H-Brücken-Donoren in der Bindetasche zu adressieren. Beim Docking befinden sich einige potentielle Aminosäurereste in der näheren Umgebung (Cys298, Trp20), allerdings wäre eine tatsächliche Ausbildung von H-Brücken nur bei einer geringfügigen Bewegung der Tasche möglich. Die Abstände des Liganden-Sauerstoffatoms zu den potentiellen Resten betragen 3.9 Å bzw. 4.5 Å.

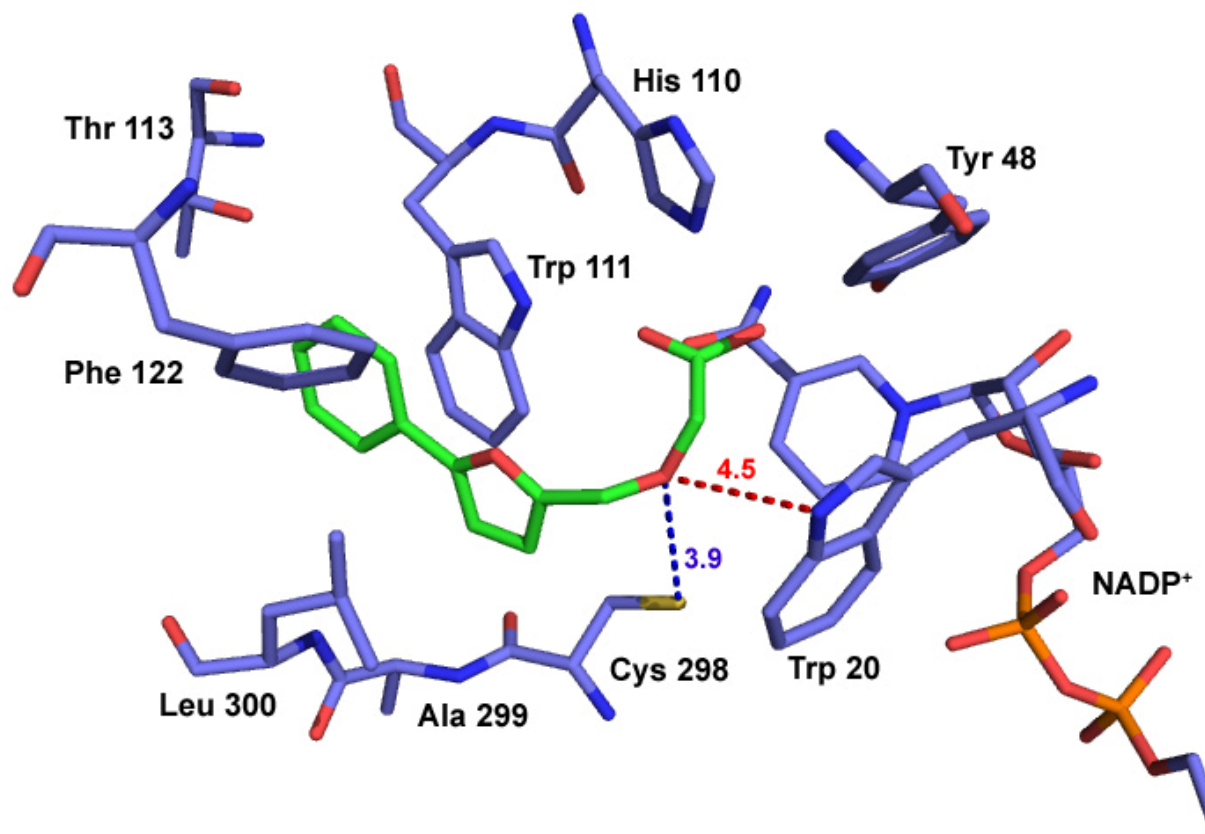
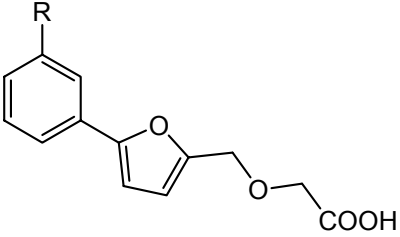


Abbildung 34: Das unsubstituierte Biarylmethoxyessigsäurederivat in der AR-BTB-Bindetasche. Angegeben sind die Abstände des Liganden-O-Atoms zu potentiellen H-Brücken-Donoren (rote und blaue gestrichelte Linien) in Å.

4.2.7.2 Synthese

Tabelle 23 zeigt zunächst eine Übersicht der synthetisierten Biarylmethoxyessigsäurederivate.

Tabelle 23: Synthetisierte Biarylmethoxyessigsäuren

				
R	H	Cl	CF ₃	NO ₂
Bezeichnung	Schl12215	Schl12214	Schl12209	Schl12185

1. Schritt: Suzukikupplung

Die Darstellung der benötigten Formylbiaryle wurde schon in Kapitel 4.2.2 beschrieben.

2. Schritt: Reduktion zum Alkohol

Die Reduktion der Formylbiaryle erfolgte analog der Darstellung der Alkohole in Kapitel 4.2.3 (alternativer Syntheseweg 2) standardmäßig mit NaBH₄ in THF.

3. Schritt: Williamson'sche Ethersynthese

Die Umsetzung der erhaltenen Alkohole mit Ethyl-2-bromacetat nach Deprotonierung mittels Natriumhydrid lieferte die Methoxyessigsäureethylester.

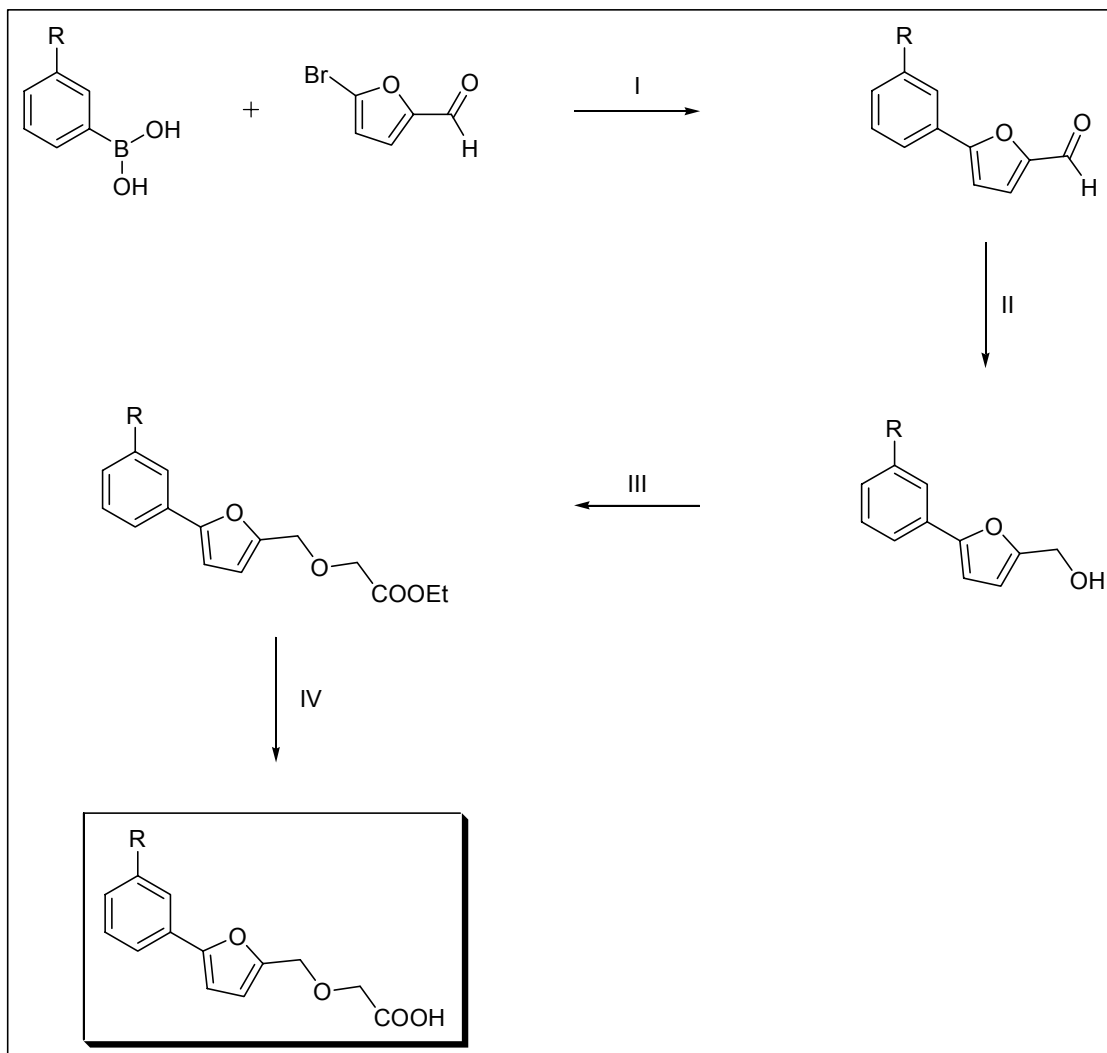
4. Schritt: Verseifung

Die Ethylester wurden glatt und vollständig zu den gewünschten Methoxyessigsäurederivaten hydrolysiert. Zum Einsatz kam dabei LiOH (2 Äquivalente) in einem Lösungsmittelgemisch aus MeOH/THF (1/1) plus Wasser (0.2 ml).

4.2.7 Biarylmethoxyessigsäuren

Schema 12: Syntheschema zur Darstellung der Biarylmethoxyessigsäurederivate

- (I) in Wasser bzw. Wasser/Aceton, K_2CO_3 , $(Bu)_4N^+Br^-$, $Pd(OAc)_2$, 2 h, RT
- (II) in THF, $NaBH_4$, 4 h, RT
- (III) in THF, NaH , $BrCH_2COOEt$, 7h, RT
- (IV) in THF/MeOH/ H_2O , $LiOH$, 12h, RT



4.2.7.3 Testung der Aktivität und Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Die Biarylmethoxyessigsäuren zeigen eine sehr schlechte Stabilität. Die Ursache hierfür ist in der Labilität der Etherfunktion zu suchen, die noch durch die Anwesenheit der sauren Carboxylgruppe begünstigt wird.

Alleine das nitrosubstituierte Derivat war ausreichend stabil um zur Testung zu gelangen. Dabei zeigte sich eine Aktivität von 2.3 μM . Damit ist dieser Ligand, der sich von dem potentesten Inhibitor der vorliegenden Arbeit nur durch den Ersatz

eines Kohlenstoff-Atoms durch ein Sauerstoff-Atom unterscheidet, deutlich schlechter als dieser (Faktor 10!). Dies lässt den Schluss zu, dass die Etherfunktion keinerlei gerichtete Wechselwirkung in der Bindetasche ausbildet. Das nicht abgesättigte polare Sauerstoffatom der Etherfunktion und zusätzlich aufzubringende Desolvatationsenthalpie desselben, könnten die schlechtere Aktivität des sauerstoffanalogen Derivates im Vergleich zum potentesten Liganden erklären.

4.3 Inhibitoren mit Triarylessigsäure-Grundstruktur

4.3.1 Vorüberlegungen

Beim Vergleich der beiden Leitstrukturen (BTB und JFD) mit IDD594 in dessen Bindetasche fiel auf, dass IDD594 einen Teil der Bindetasche in Anspruch nimmt, den sowohl die beiden Leitstrukturen, als auch die in dieser Arbeit daraus entworfenen optimierten Liganden nicht besetzen (siehe Abbildung 36). Dieser Teil wird vom fluorsubstituierten Phenylring des Phenoxyessigsäure-Strukturelementes von IDD594 besetzt. Es sollte also, basierend auf den bisher entworfenen Phenylheteroarylalkylsäuren, ein Ligand entworfen werden, der ebenfalls in der Lage ist in diesen Teil der Tasche zu binden. Letztlich resultierte aus diesen Überlegungen ein Triarylessigsäurederivat.

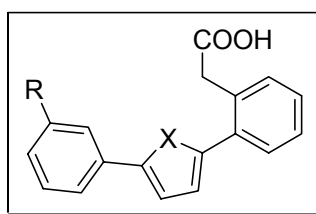


Abbildung 35: Triarylessigsäurederivate; X,R: siehe Text

Das Docking fand in diesem Falle nicht in die AR-BTB-Kristallstruktur statt, sondern folgerichtig in die AR-IDD594-Kristallstruktur, da auch ein Teil der AR-Bindetasche besetzt werden sollte, den der Ligand IDD594 einnimmt. Die Lösungen dieses Dockings waren durchaus erfolgversprechend (siehe Abbildung 37).

Um wiederum verschiedene Substituenteneinflüsse abzuschätzen wurden nach Abgleich mit den Docking-Ergebnissen insgesamt acht Derivate synthetisiert. Vier Furanderivate: unsubstituiert, methyl-, trifluormethyl-, nitrosubstituiert (jeweils in *meta*-Position) und die gleichen Substitutionen für vier Thiophenderivate.

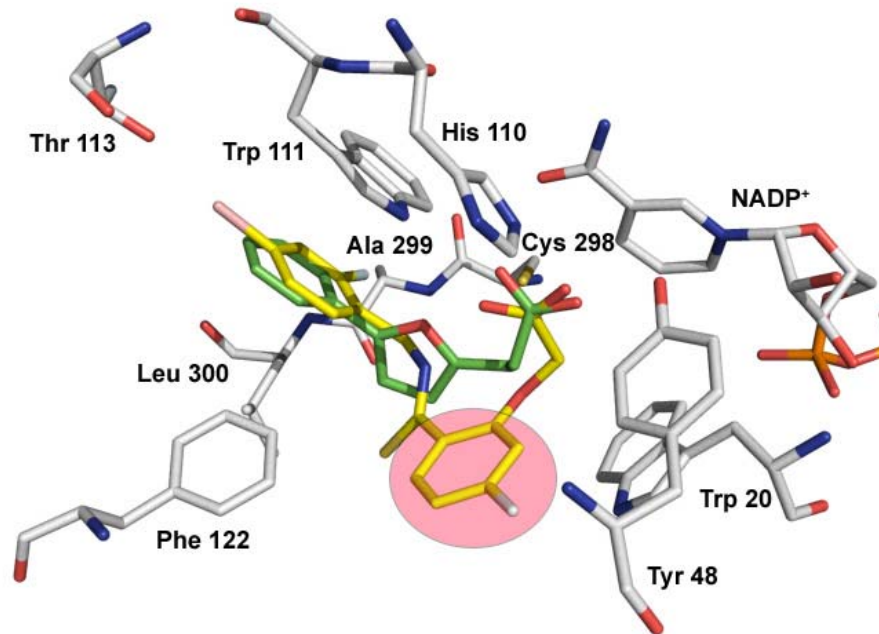


Abbildung 36: Die unsubstituierte Phenylfurylpropansäure (grün) gedockt in der AR-IDD594-Kristallstruktur mit dessen Ligand IDD594 (gelb). Rot hinterlegt der Bereich den IDD594 im Unterschied zur Propansäure einnimmt.

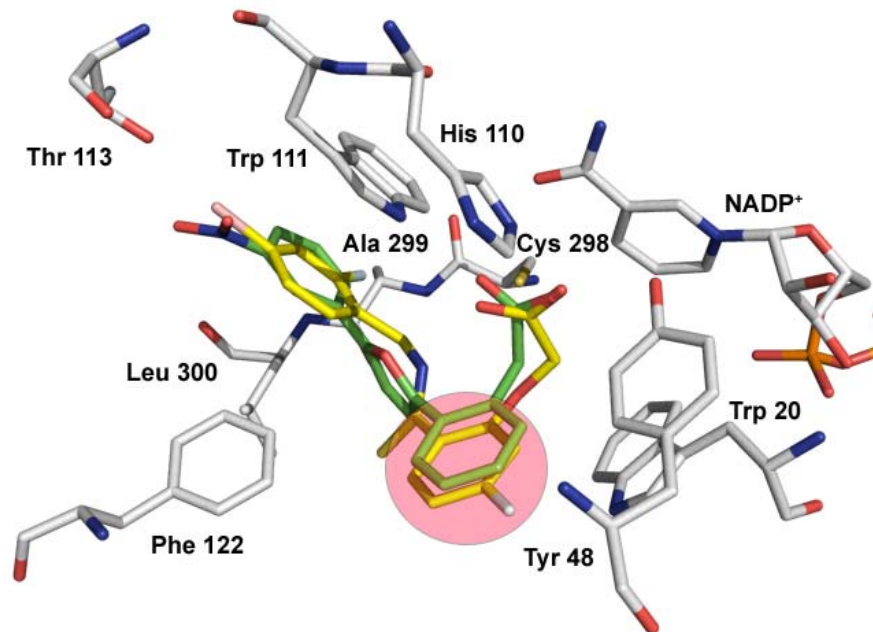


Abbildung 37: Das entworfene Triarylessigsäurederivat (grün) gedockt in der AR-IDD594-Kristallstruktur. Es ist gut zu erkennen, wie der Phenylring des Phenylelessigsäureteiles des Triarylderivates denselben Raum einnimmt wie der Phenylring des Phenoxyessigsäurestrukturelementes von IDD594. Da sinnvollerweise in die AR-IDD594-Kristallstruktur gedockt wurde ist die Nitrogruppe des Triaryls zu Thr113 orientiert.

4.3.2 Synthese

Literatur

Die Synthese von symmetrischen 2,5-Diphenylfuranen bzw. -thiophenen sind durchaus geläufig und werden dementsprechend auch häufig beschrieben. Bisamidino-2,5-diphenylfurane und einige weitere 2,5-Diphenylfurane zeigen beispielsweise antiprotozoische Eigenschaften und stellen als Untergruppe der Diamidine eine hoffnungsvolle Wirkstoffklasse dar (z.B. Furamidin, DB289).^{194, 195, 196, 197}

Bei der Synthese der symmetrischen 2,5-Diphenylfurane bzw. -thiophene werden im Allgemeinen zwei Strategien verfolgt. Der Aufbau der Triaryl-Struktur ausgehend von einem symmetrischen Furan- bzw. Thiophen-Baustein und die Synthese über die Zyklisierung eines symmetrischen 1,4-Diphenyl- γ -diketons (Paal-Knorr-Synthese).

Erst genannte Strategie lässt sich beispielsweise mittels einer Stille-Kupplung erfolgreich anwenden. Ausgangspunkt ist hierbei 2,5-Bis-(tributylstannyl)furan (-thiophen) welches mit zwei Äquivalenten einer Phenylbromidkomponenten gekuppelt wird.^{198, 199, 200} Ausgehend von 2,5-Dibromthiophen führt eine Suzukikupplung mit zwei Äquivalenten einer Phenylboronsäurekomponenten zum Erfolg.^{201, 202}

Bei der Paal-Knorr-Synthese wird der Heterozyklus neu aufgebaut. Die diphenyl-substituierten 1,4-Diketone werden standardmäßig mit Phosphor(V)-oxid, H_2SO_4 , $POCl_3$, $SOCl_2$ oder anderen wasserentziehenden Reagenzien zu Furanen,^{203, 204, 205} bzw. mit z.B. P_2S_5 oder Lawesson's Reagenz zu Thiophenen zyklisiert.^{206, 207}

Die Synthese unsymmetrischer 2,5-Diphenylfurane bzw. -thiophene stellt sich ungleich schwerer dar, kann aber auch erfolgreich durchgeführt werden. Die Darstellung der für eine Paal-Knorr-Synthese benötigten 1,4-Diketonverbindungen ist oft nicht ganz einfach. Falls deren Synthese aber möglich ist, kann aber wie oben beschrieben zum Triaryl zyklisiert werden.²⁰⁸ Häufiger findet man jedoch eine schrittweise Aryl-Verknüpfung. Dabei werden zwei Aryl-Aryl-Kupplungen nacheinander durchgeführt, beispielsweise zwei aufeinander folgende Suzuki- oder auch Negishi-Kupplungen.^{209, 210}

Doppelte Suzukikupplung

In dieser Arbeit führte eine doppelte Suzukikupplung zum gewünschten Ziel. Bei der Syntheseplanung standen verschiedene Optionen zur Verfügung. Schema 13 gibt einen Überblick über die denkbaren Strategien. Bei Strategie A wird zunächst der *meta*-substituierte Phenylfuranabschnitt aufgebaut, bei Strategie B zuerst der Phenyllessigsäure-Teil. In dieser Arbeit kam Strategie B zum Einsatz. Sie hat den Vorteil, dass der furylierte Phenyllessigsäureester als Vorstufe für alle gewünschten Triaryl-derivate dienen kann.

1. Schritt: Suzukikupplung

Nachdem 2-Bromphenyllessigsäure standardmäßig methylverestert wurde, konnte diese mit Furan-2-boronsäure (Thiophen-2-boronsäure) palladium-katalysiert mittels Suzuki gekuppelt werden. Die Durchführung der Kupplung in wässrigem Medium (AAV1a) führte nur zu geringen Ausbeuten. Selbst ein hoher Überschuss der Boronsäurekomponenten konnte die Ausbeuten nicht erhöhen. Zudem zeigten das erhaltene Produkt und der 2-Bromphenyllessigsäuremethylester auf Kieselgel ein nahezu identisches Laufverhalten, was eine säulenchromatographische Trennung schwierig machte. Bei Anwendung der Vorschrift im Zweiphasensystem (AAV1b) hingegen gelangte man zu höheren Ausbeuten. Bei einem Überschuss der Bromkomponente (1.5 Äquivalente) war deren quantitativer Umsatz zu beobachten und die säulenchromatographische Aufreinigung verlief problemlos.

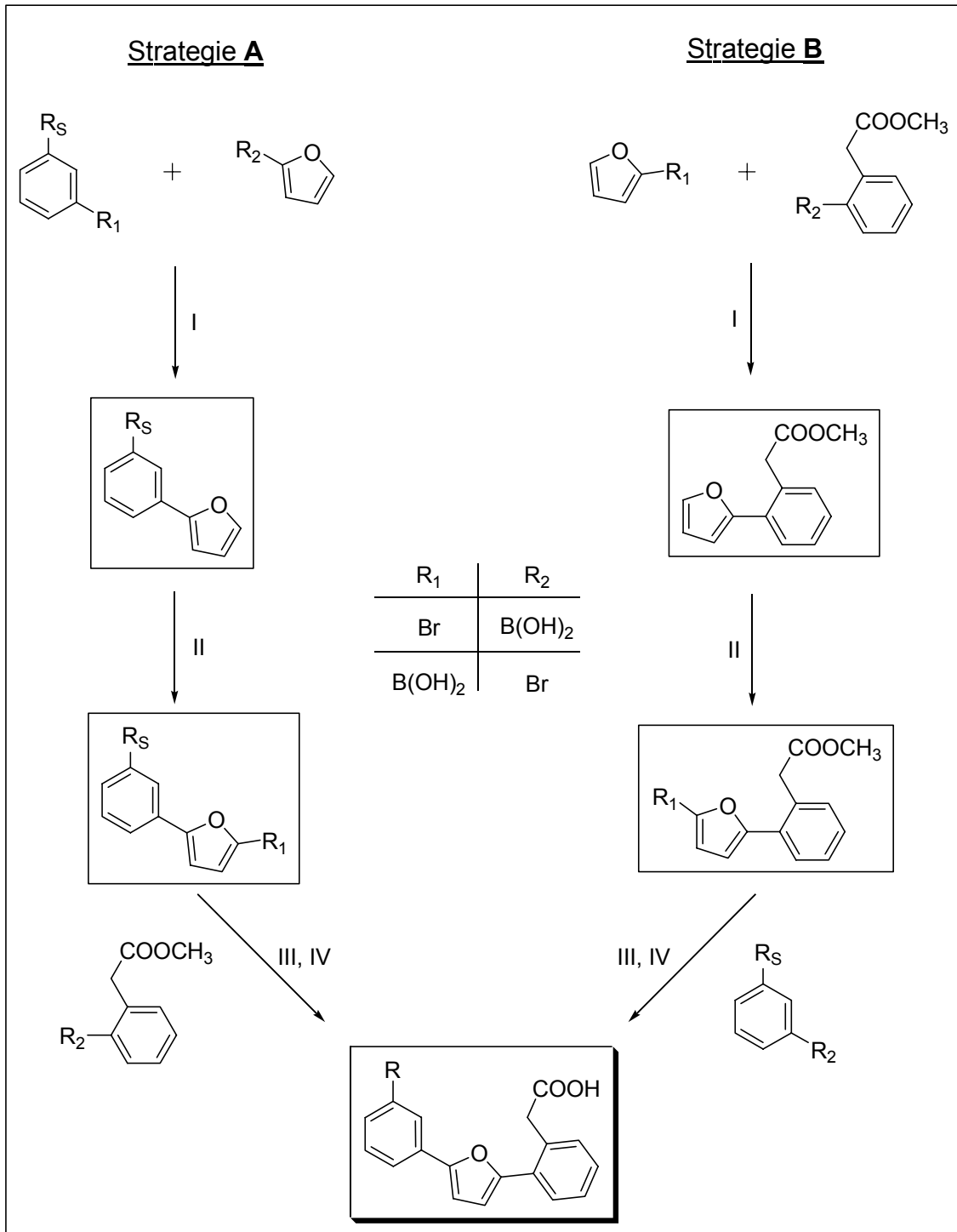
2. Schritt: Bromierung

Eine Bromierung der substituierten Phenylfurane bzw. -thiophene mit *N*-Bromsuccinimid in Dichlormethan führte regioselektiv zum 5-Bromderivat in nahezu quantitativer Ausbeute.

4.3 Inhibitoren mit Triarylessigsäure-Grundstruktur

Schema 13: Strategien zum Aufbau der Triarylessigsäurederivate (am Bsp. eines 2,5-Diphenylfurans)

- (I) Suzukikupplung mit Phenylbromid und Furan-2-boronsäure bzw. mit 2-Bromfuran und Phenylboronsäure
- (II) Bromierung bzw. Boronsäuresynthese
- (III) Suzukikupplung mit Phenylbromid und Furan-2-boronsäurederivat bzw. mit Phenylboronsäure und 2-Bromfuranderivat
- (IV) Verseifung zum Phenyllessigsäurederivat



3. Schritt: Suzukikupplung

Die Kupplung der 2-(2-(5-Bromheteroaryl-2-yl)phenyl)essigsäuremethylester mit den gewünschten *meta*-substituierten bzw. unsubstituierten Phenylboronsäuren über Suzuki wurde wiederum im Zweiphasensystem (AAV1b) durchgeführt. Die Reaktion im wässrigen Medium (AAV1a) führte zwar zu vergleichbaren Ausbeuten, allerdings konnte auch bei hohem Überschuss der Boronsäurekomponenten kein vollständiger Umsatz des Eduktes beobachtet werden. Auch Versuche mit bis zu fünf Äquivalenten der Boronsäurekomponenten, zusätzlicher Addition des Katalysators, Verlängerung der Reaktionszeit oder Erhöhung der Reaktionstemperatur führten zu keiner nennenswerten Verbesserung. Das eingesetzte Edukt war allerdings wiederum sowohl auf Kieselgel als auch auf einer RP-18-Umkehrphase (DC) nur schwer vom Produkt zu trennen. Bei der Reaktion im Zweiphasensystem mit 2.5 Äquivalenten der Boronsäurekomponenten kam es zwar zur Bildung eines nicht weiter charakterisierten unpolaren Nebenprodukts, dafür reagierte allerdings das Edukt vollständig ab und das Nebenprodukt konnte ohne weiteres säulenchromatographisch vom gewünschten Produkt abgetrennt werden.

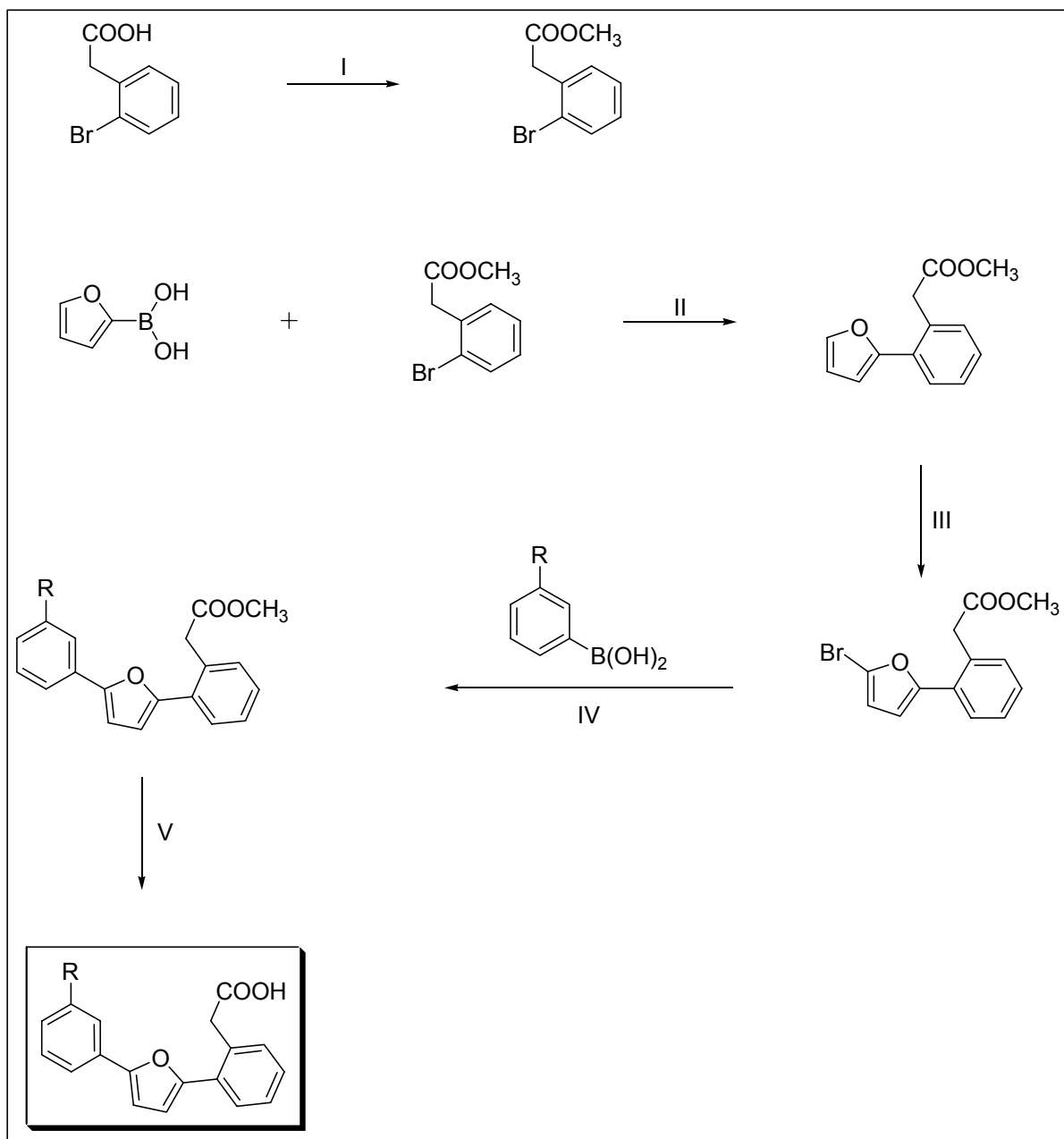
4. Schritt: Verseifung

Der vermeintlich einfachste Schritt der Reaktion, die Abspaltung der Methyl-Schutzgruppe, stellte sich, insbesondere bei den nitrosubstituierten Derivaten, zunächst schwieriger dar als erwartet. Erstmalige Versuche mit dem Nitroderivat in Methanol mit Kaliumcarbonat führten nicht zur Hydrolyse. Bei drastischeren Verseifungsversuchen (KOH, LiOH) kam es schon bei Raumtemperatur (LiOH) bzw. bei 35°C (KOH) zur Zersetzung des Eduktes. Auch die Verseifung mit Hilfe einer Esterase („pig liver esterase“) führte nicht zum Erfolg (Isolierung des unveränderten Eduktes). Schließlich führte eine Hydrolyse mit Kaliumcarbonat in einem Methanol/Wasser-Gemisch zum Erfolg. Dabei war insbesondere bei den nitrosubstituierten Derivaten der Volumenanteil an Wasser entscheidend. Optimale Reaktionsgeschwindigkeiten wurden erzielt mit einer „Maximalmenge“ an Wasser. D.h. der Ester wurde in wenig Methanol gelöst, Kaliumcarbonat wurde zugegeben und zur gerührten Lösung wurde solange Wasser zugegeben bis sich der beim Eintropfen gebildete Niederschlag gerade noch auflöst. Die Hydrolyse der anderen Triarylessigester wurde mit der gleichen Methode durchgeführt.

4.3 Inhibitoren mit Triarylessigsäure-Grundstruktur

Schema 14: Syntheschema zur Darstellung der Triarylessigsäuren

- (I) in MeOH, H₂SO₄; 12h, Rückfluss
- (II) in DME/2M K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄/PdCl₂·dppf, 6 h, Rückfluss
- (III) in DCM; NBS, 0 °C → RT, 36 h
- (IV) in DME/2M K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄/PdCl₂·dppf, 6 h, Rückfluss
- (V) in MeOH/H₂O; K₂CO₃, 36h, RT

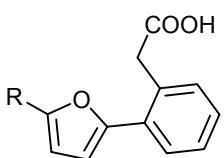
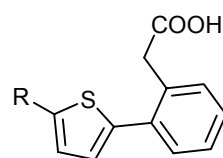
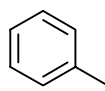
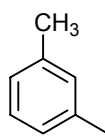
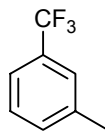
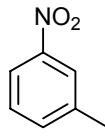


4.3.3 Testung der Aktivität und Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Testung der Aktivität

In Tabelle 24 sind die IC_{50} -Werte der Triarylessigsäurederivate dargestellt.

Tabelle 24: IC_{50} -Werte der Triarylessigsäuren

				
R	Bezeichnung	IC_{50} in μM	Bezeichnung	IC_{50} in μM
	Schl12230	11	Schl12054	3.6
	Schl12235	5.8	Schl12240	6.9
	Schl12241	13	Schl12243	30
	Schl12221	0.34	Schl12242	1.2

Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Vergleicht man diese Messreihe mit der Propansäuremessreihe, so verhalten sich beide weitestgehend gleichartig. In der Tat ist keine Verbesserung der Aktivität im Vergleich zu den Propansäuren zu erkennen. Die unsubstituierten und methylsubstituierten Derivate zeigen etwa vergleichbare Aktivitäten. Die

nitrosubstituierten Derivate sind auch innerhalb dieser Messreihe die besten, allerdings nicht ganz so wirksam wie die nitrosubstituierten Propansäuren. Es ist anzunehmen, dass sich die Nitrogruppe auch bei den Triarylen in Richtung Tyr309 orientiert und dort die gleichen Wechselwirkungen eingeht wie in der Kristallstruktur von BTB im Komplex mit AR zu vermuten. Eventuell lässt allerdings die veränderte Geometrie der Triaryle keine optimale Wechselwirkung der Nitrogruppe zu. Die Aktivitätssteigerung der nitrosubstituierten Derivate zu den unsubstituierten Derivaten fällt nicht so deutlich aus wie bei den Propansäuren.

Überraschend sind die unerwartet geringen Aktivitäten der Trifluormethyl-derivate. Hier hätte man analog zu den Propansäuren eine Aktivitätssteigerung im Vergleich zu den unsubstituierten Derivaten, aufgrund der verbesserten Stapelwechselwirkung durch den Elektronenzug der CF₃-Gruppe, erwartet. Eine Erklärung für die verminderten Aktivitäten können wohl erst etwaige Kristallstrukturen dieser Verbindungen im Komplex mit der AR liefern.

4.4 Inhibitoren mit Benzodiazepin-Grundstruktur

4.4.1 Vorüberlegungen

Auf der Suche nach alternativen Konformationen

Um den für die AR zugänglichen Konformationsraum weiter abzudecken fanden im Arbeitskreis von Prof. Dr. Klebe in Marburg eingehendere Untersuchungen statt (Abbildungen 38-43 und 45 sind daraus zusammengestellt, die nachfolgenden Seiten 105 bis 111 stellen eine Zusammenfassung dieser Untersuchungen dar):^{40, 211}

Eine neue Erweiterung der Bindetasche – „Untertasche Phe122“

Eine Überlagerung aller öffentlich zugänglichen AR-Kristallstrukturen zeigte nur eine geringe Variationsbreite in der Region von Phe121 und Phe122 (links: blau dargestellt).

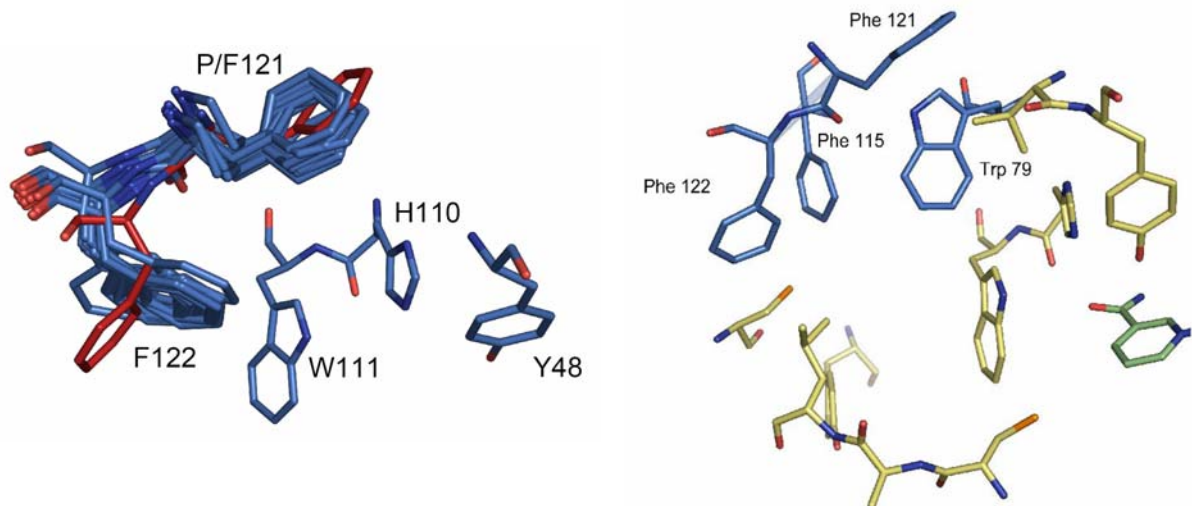


Abbildung 38: links: Überlagerung aller Kristallstrukturen (blau), Phe122-Seitenketten-Flip in MD-Simulationen (rot), rechts: Bindetasche mit offener Konformation und Phe122-Seitenketten-Flip. Die drei Reste, die die kleine hydrophobe Erweiterung der Bindetasche begrenzen sind in blau dargestellt, der Kofaktor in grün, alle anderen Reste in gelb.

Eine MD Simulation mit 10 verschiedenen Komplexen der AR (Holo (Sorbinil), Holo (Tolrestat), Holo (IDD594), Sorbinil, Tolrestat, IDD594, Pfizer (PFZ1), Zopolrestat, „47d“, JFD) allerdings offenbarte, dass Phe122 in allen Simulationen einen Seitenketten-Flip eingeht, der den oberen Teil der Spezifitätstasche aufweitet und eine weitere hydrophobe Tasche öffnet (siehe Abbildung 38, links rot dargestellt und

rechts). Unter Kristallisationsbedingungen wird dieser Flip wohl aufgrund von Kristallpackungs-Effekten verhindert.

Dabei stellt sich nun die Frage, ob dieser Flip von Phe122 nur ein Artefakt darstellt oder tatsächlich relevant ist. Um darüber weitere Erkenntnisse zu erlangen, wäre es sinnvoll einen Liganden mit einem Rest zu entwerfen, der sich so zum Phe122 orientiert, dass die postulierte geflippte Konformation stabilisiert wird.

Eine geeignete Variation eines schon bekannten Liganden wäre die eleganteste Lösung.

Eine neue Erweiterung der Bindetasche – „Untertasche Leu300“

2005 publizierte Pfizer eine Reihe von AR-Inhibitoren mit einer 2*H*-Pyridazin-3-on-Grundstruktur²¹². Der potenteste Inhibitor war ein Benzofuran-2-yl-sulfonyl-2*H*-pyridazin-3-on (PFZ1), der in Position 3 des Benzofurans methylsubstituiert ist (Abbildung 39, Struktur 1). Eine Kristallstruktur des im mikromolaren Bereich aktiven PFZ-Inhibitors (Abbildung 40) zeigte, dass diese Methylgruppe in Richtung Leu300 gerichtet ist. Weitere Derivate mit ähnlich guter Wirksamkeit unterscheiden sich von PFZ nur durch den Ersatz der Methylgruppe durch eine Phenylgruppe, Isopropylgruppe oder Ethylgruppe. Diese sperrigeren Reste würden allerdings in einer Bindetasche mit gleicher Konformation (der AR-PFZ-Kristallstruktur) mit dem Leu300-backbone kollidieren. Es ist somit anzunehmen, dass mehrere weitere Konformationen existieren, in der Leu300 für die sperrigeren Phenyl- bzw. Isopropyl-, Ethylsubstituenten Platz macht. Ohnehin zeigt die Schleifenregion im Bereich des Leu300-Restes in MD-Simulationen eine breite strukturelle Variationsbreite, sowohl für die Seitenkette als auch für den backbone.

In MD-Simulationen mit dem AR-PFZ-Komplex erweitern Bewegungen im Leu300-Bereich die Bindetasche derart, dass Konformationen entstehen in die die sperrigeren Pfizer-Liganden beim Docking eingepasst werden können (Abbildung 41, links). In diesem Snapshot aus einer MD-Simulation trifft man darüber hinaus Phe122 in seiner geflippten Seitenketten-Konformation an (Abbildung 41, rechts).

4.4 Inhibitoren mit Benzodiazepin-Grundstruktur

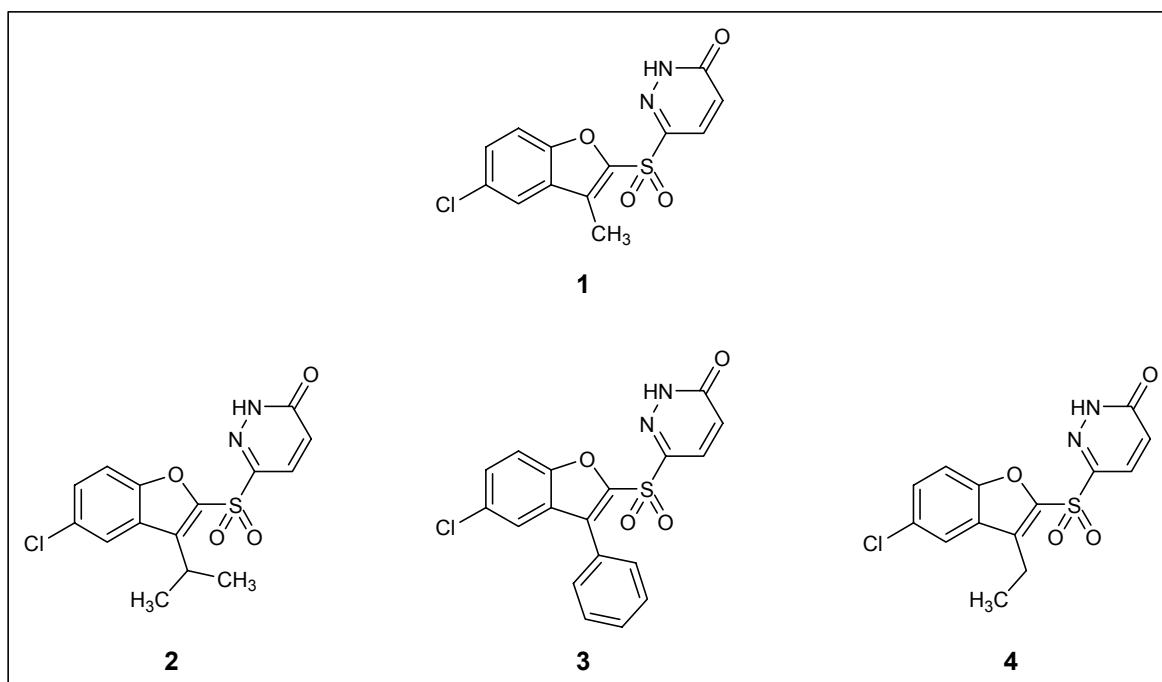


Abbildung 39: AR-Inhibitoren von Pfizer

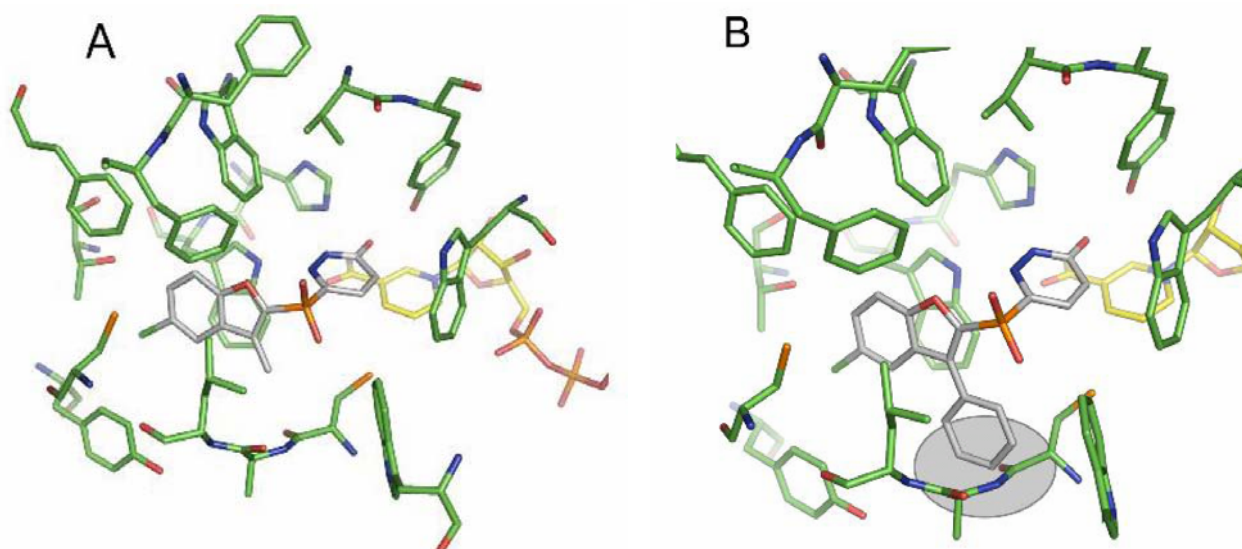


Abbildung 40: A: Kristallstruktur des Pfizer-Inhibitors 1

B: Pfizer-Inhibitor 3 in der AR-PFZ1-Kristallstruktur, Bereiche in dem der hypothetische Bindungsmodus mit dem Protein kollidiert sind grau hinterlegt.

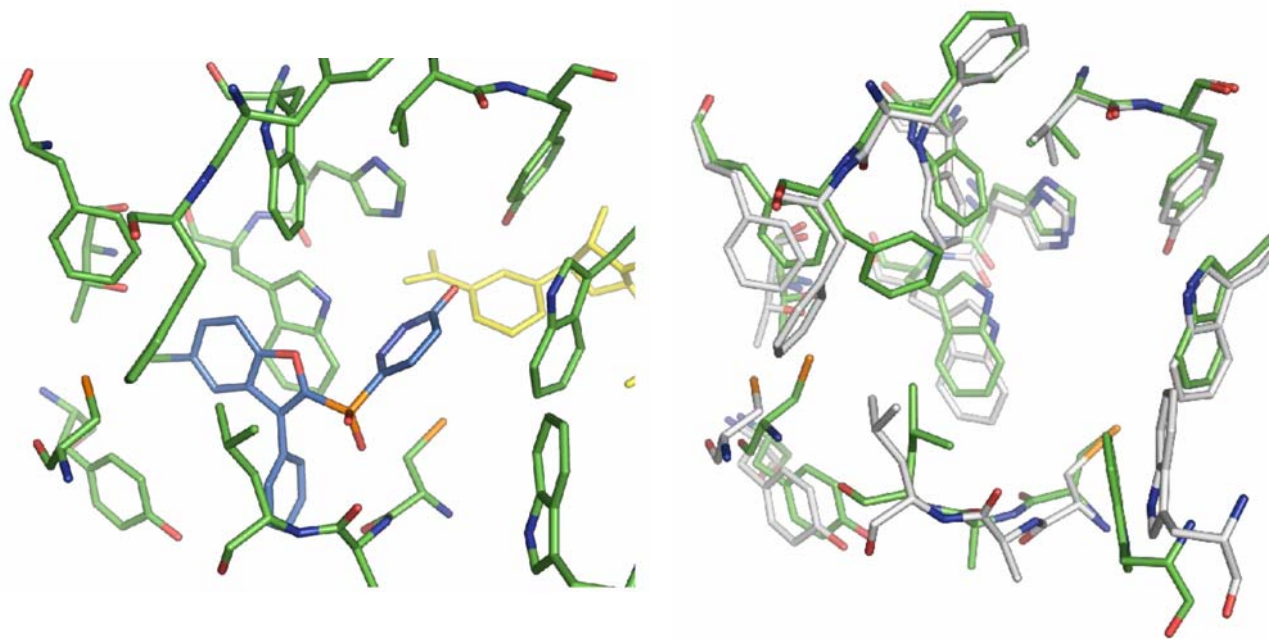


Abbildung 41: links: Pfizer-Inhibitor 3 gedockt in einen Snapshot der MD-Simulation der AR-PFZ1-Kristallstruktur, rechts: ursprüngliche AR-PFZ1-Kristallstruktur (grün) überlagert mit dem MD-Snapshot (weiß), darin ist Phe122 geflippt und der Abstand zwischen Tyr309 und Leu300/Ala299 vergrößert.

Entwicklung passender Strukturen

Am Computer wurden nun Strukturen entworfen, die theoretisch in der Lage sein sollten eine Konformation zu stabilisieren, in der durch einen Phe122-Seitenketten-Flip eine weitere hydrophobe Tasche aufgestoßen wird und gleichzeitig eine Vergrößerung der Tasche im Bereich von Leu300 erfolgt (wie in obigem MD-Snapshot vorhergesagt). Bis dato wurden in der Literatur noch keine Strukturen als AR-Inhibitoren beschrieben, die diese Voraussetzungen erfüllen.

Das Design basierte zunächst auf den schon synthetisierten und getesteten Biarylpropansäuren (siehe 4.2.3).²¹¹

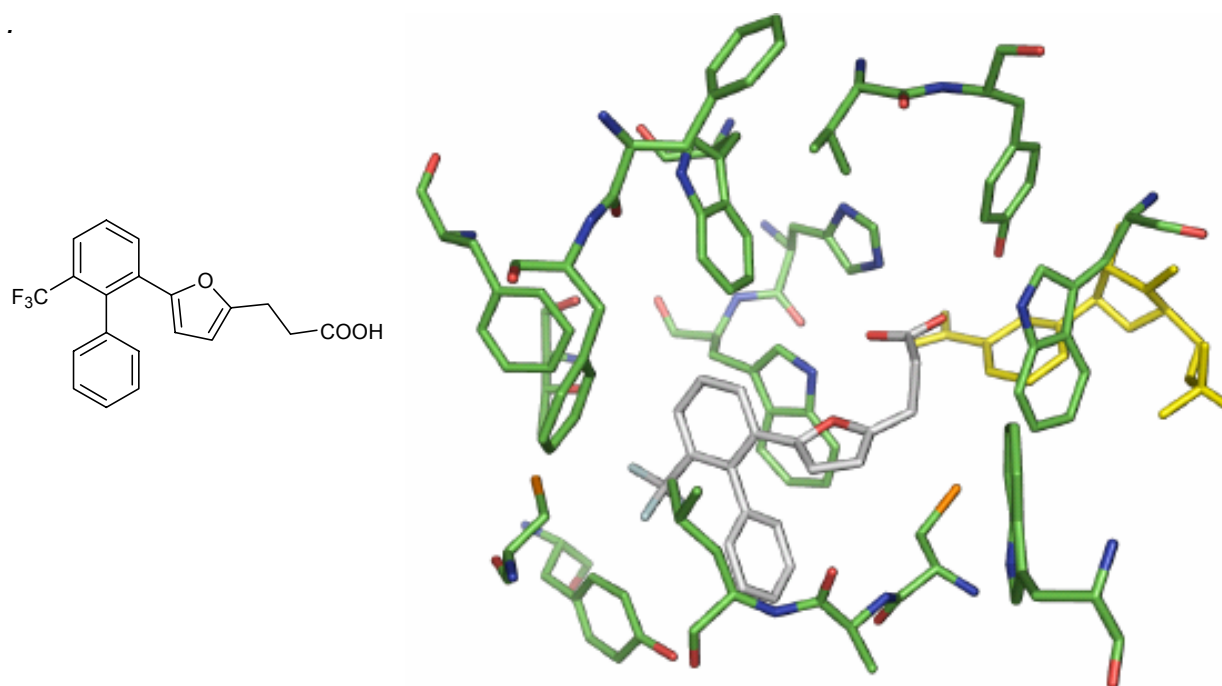


Abbildung 42: Zusätzlicher Phenylrest in *ortho*-Position zum Furanring soll die Bindetasche im Bereich von Leu300 erweitern.

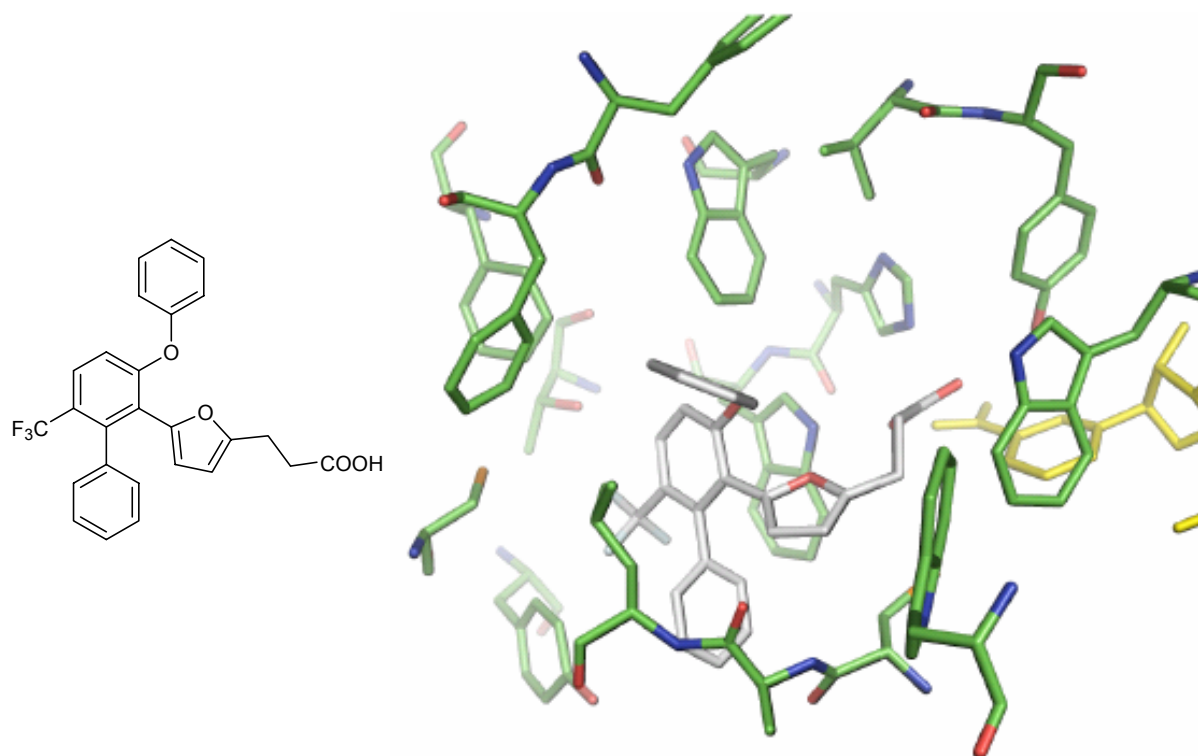


Abbildung 43: Plus zusätzlicher Phenoxyrest in *ortho*-Position zum Furanring soll zusätzliche Tasche durch Phe122-Seitenketten-Flip aufstoßen.

Beide potentiellen Liganden lieferten gute Dockingergebnisse (gedockt in den MD-Snapshot des AR-PFZ-Komplexes, Abbildung 41). Von der synthetischen Seite her betrachtet sind diese Strukturen aber eher als problematisch zu bewerten. Eine Synthese auf ähnlichem Wege wie die bereits dargestellten Verbindungen erscheint schwierig. Die etablierte Synthese der Phenylheteroaryl-Teilstruktur erfolgte durch eine Suzukikupplung. Diese wird aber erschwert durch die raumerfüllenden Substituenten in *ortho*-Position. Eine spätere Einführung dieser Substituenten scheidet wohl aufgrund gleicher Überlegungen.

Ein Einbeziehen der synthetischen Machbarkeit unter Berücksichtigung der hier entscheidenden wechselwirkenden Gruppen, führte uns schließlich zu verschiedenen Liganden, basierend auf einer Benzodiazepinstruktur. Diese erlaubt es verschiedene Substitutionsmuster in den Positionen einzuführen, die die vermeintlichen, neuen „Untertaschen“ adressieren. Tatsächlich haben in vorangegangenen Studien Benzodiazepine schon einmal moderate AR-Inhibition gezeigt.²¹³

Sieben verschiedene Benzodiazepine, die auch synthetisch zugänglich erschienen, wurden von uns auf dem Papier entworfen und dann der Modellierung-Abteilung übergeben (Abbildung 44).

Alle Verbindungen wurden sowohl in die AR-PFZ-Kristallstruktur als auch in den entsprechenden MD-Snapshot gedockt. Für das Docking in die Kristallstruktur konnte keine passende Docking-Lösung gefunden werden, wohingegen das Docking in den MD-Snapshot zu vielversprechenden Ergebnissen führte (Abbildung 45).

4.4 Inhibitoren mit Benzodiazepin-Grundstruktur

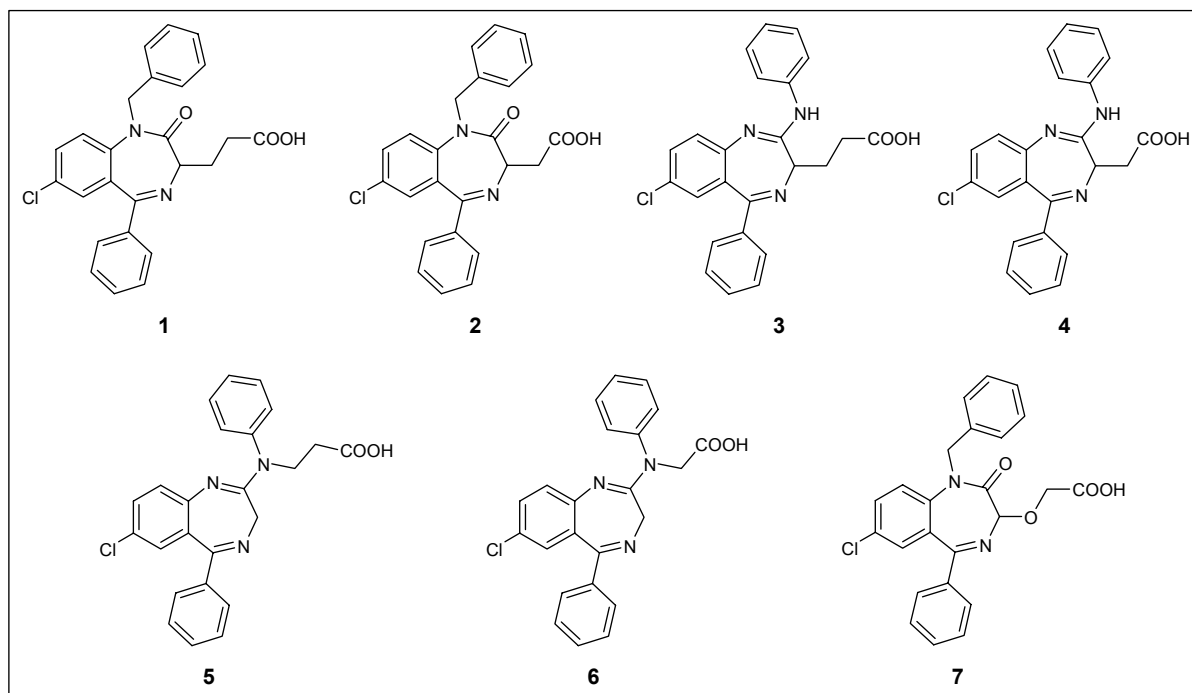


Abbildung 44: vorgeschlagene Strukturen mit Benzodiazepin-Grundstruktur

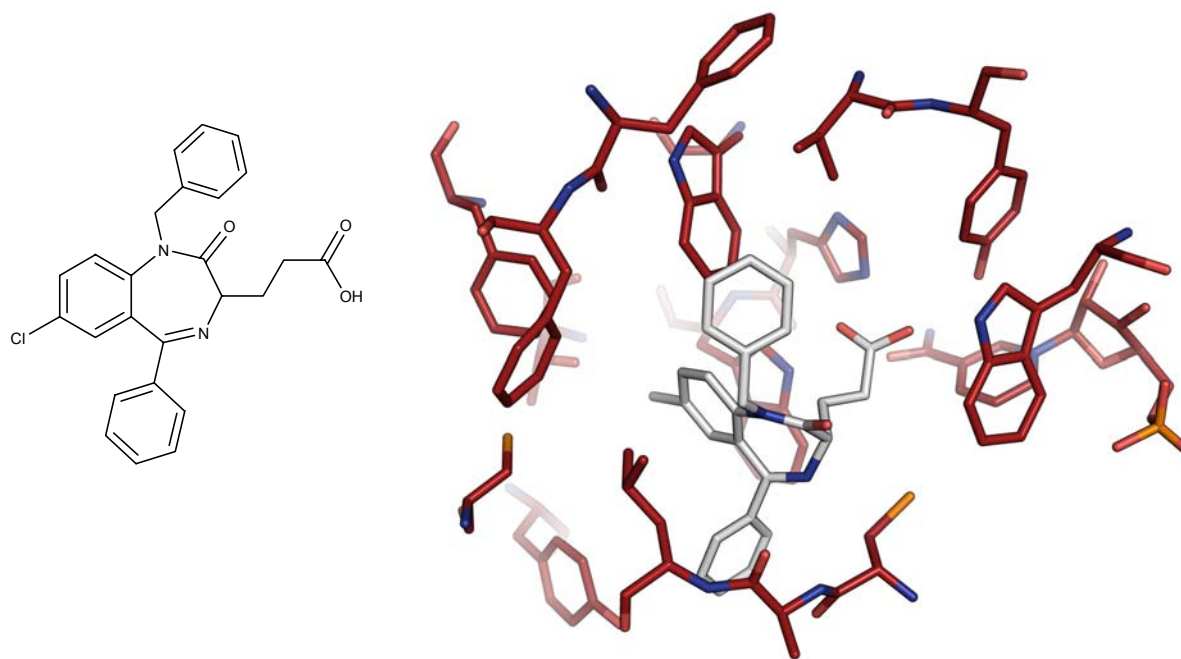


Abbildung 45: Benzodiazepinstruktur 1 mit zwei raumerfüllenden Resten gedockt in den MD-Snapshot

Interpretation der Docking-Lösungen und Strategie

Die Verbindungen mit dem kürzeren Methylen-Spacer zwischen Carboxylfunktion und Benzodiazepin-Ringsystem (**2**, **4**, **6**) sind beim Docking und bei der anschließenden visuellen Inspektion deutlich schlechter als die entsprechenden Propansäure-Derivate (**1**, **3**, **5**). Beim Scoring schnitt Verbindung **3** am schlechtesten ab. Weder passt sie sterisch optimal, noch zeigt der Seitenketten-Stickstoff eine gerichtete Wechselwirkung. Die Verbindung **5** lag an zweiter Stelle, allerdings erfolgt aus sterischen Gründen wohl keine Wechselwirkung des *N*-Phenylringes mit Phe122/123. Verbindungen **1** und **7** lieferten die besten Ergebnisse ohne eine Präferenz für eine der beiden. Da die beiden sich lediglich durch das Sauerstoffatom im Spacer unterscheiden, waren zwischen diesen beiden auch keine großen Unterschiede zu erwarten. Verbindung **7** mit der Etherfunktion war deswegen auch von Interesse, weil die synthetische Zugänglichkeit über das gut bekannte Oxazepam gegeben war. Verbindung **1** verfügt über ein Stereozentrum in Position 3 des Benzodiazepins. Beim Docking schnitten die (*S*)-Enantiomere deutlich besser ab.

In Abbildung 45 ist die Dockinglösung für das (*S*)-Enantiomer der Verbindung **1** im MD-Snapshot dargestellt. Die Carboxylgruppe platziert sich in die Anionen-Bindetasche, das Benzodiazepin-Gerüst bindet in die Spezifitätstasche und die beiden Reste in Position 1 (Benzylsubstituent) und 5 (Phenylring) adressieren die neuen „Untertaschen“.

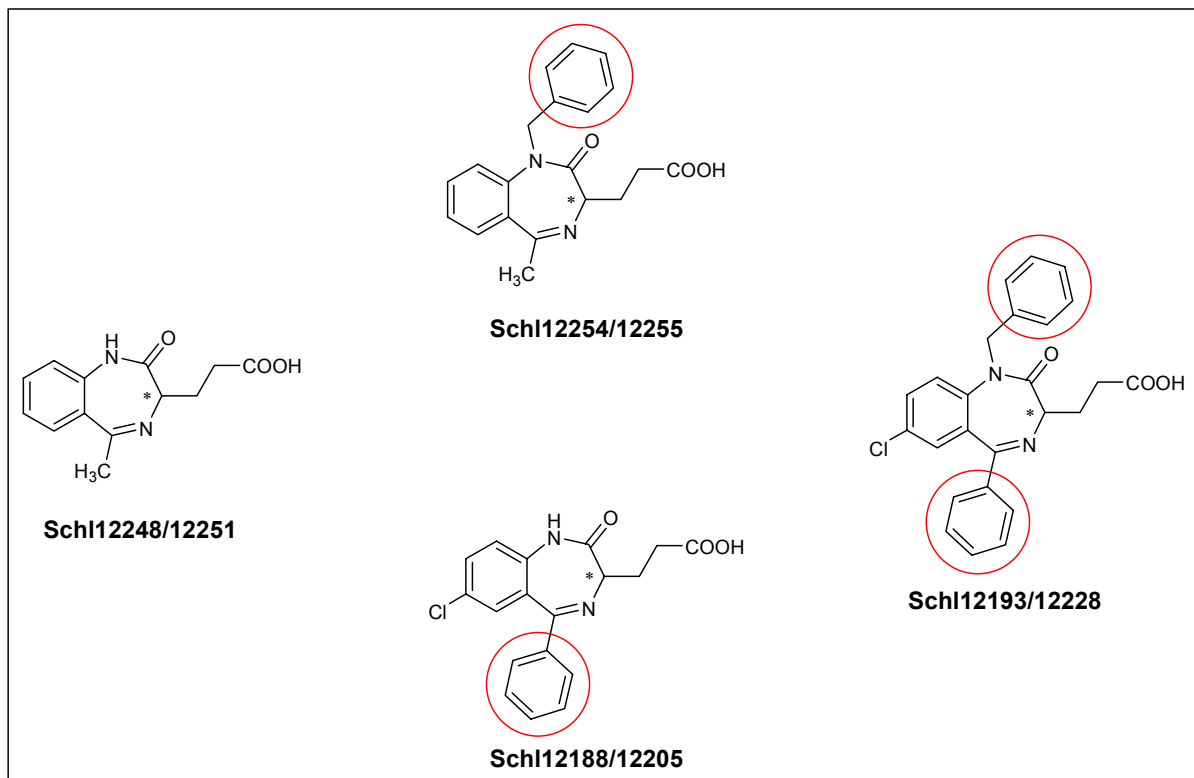
Wir entschieden uns schließlich für die Synthese von Strukturen basierend auf Verbindung **1**.

In Abbildung 46 sind die Verbindungen dargestellt, die letztlich auch synthetisiert wurden, dabei wurden jeweils beide Enantiomere gewonnen. Sch12248/Sch12251 repräsentiert das Grundgerüst, das, vergleichbar mit den zuvor synthetisierten Biarylpropansäuren die Anionen-Bindetasche sowie die Spezifitätstasche besetzen soll. Sch12254/Sch12255 besitzt einen zusätzlichen Benzylrest an N1, der die postulierte Tasche um Phe122 adressieren soll, während Sch12188/Sch12205 die erweiterte Bindetasche um Leu300 einnehmen soll. Sch12193/Sch12228 sind schließlich die für das Docking vorgeschlagenen Verbindungen, die beide neuen „Untertaschen“ besetzen soll. Sch12248/Sch12251 und Sch12254/Sch12255 sind im Gegensatz zu den anderen vier Verbindungen in Position 7 nicht chloresubstituiert. Von einem Substituenten, möglichst auch mit elektronegativem Charakter, sind

4.4 Inhibitoren mit Benzodiazepin-Grundstruktur

durchaus Aktivitätssteigerungen zu erwarten (siehe auch die weiter vorne ausgeführten Betrachtungen zu den Biarylpropansäuren). Allerdings kann in diesem frühen Stadium des Inhibitor-Designs, wo zuallererst die Richtigkeit der vermuteten Hypothesen und der erlangten Docking-Ergebnisse verifiziert werden muss, auch zunächst auf eine 7-Substitution verzichtet werden. Davon wurde hier auch aus Gründen der Verfügbarkeit der Edukte (siehe Syntheseteil) Gebrauch gemacht.

Abbildung 46: Verbindungsreihe der Benzodiazepine



4.4.2 Synthese der 1,3-Dihydro-1,4-benzodiazepin-2(2H)-one

Literatur

Die 1,3-Dihydro-1,4-benzodiazepin-2(2H)-one bilden eine Strukturklasse, die schon sehr ausführlich untersucht wurde. Nicht zuletzt deswegen, weil sich zahlreiche Benzodiazepine dieser Klasse als Wirkstoffe in der Pharmakotherapie etabliert haben.

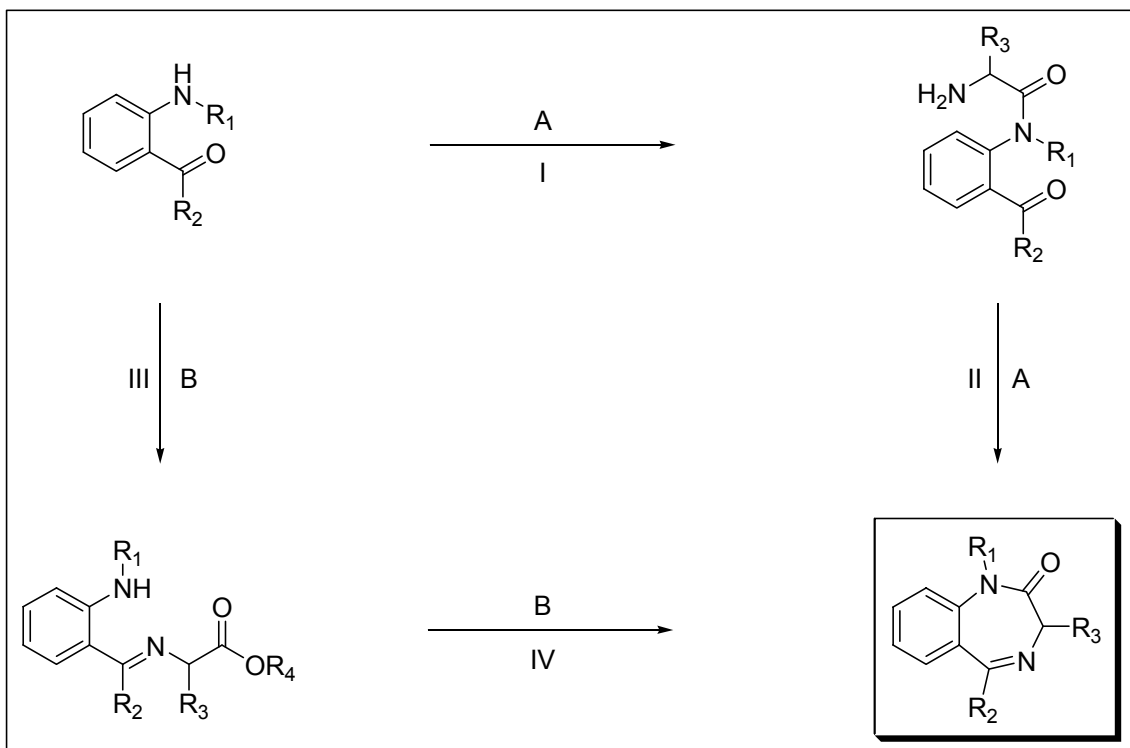
4.4 Inhibitoren mit Benzodiazepin-Grundstruktur

Eine Vielzahl von Synthesen lassen sich in der Literatur finden. Die meisten gehen aus von einem 2-Aminophenylcarbonylderivat und (1) α -Aminosäurederivaten (siehe Schema 15) oder (2) α -Halogencarbonsäurederivaten (siehe Schema 16).

(1) Bei Reaktionen mit N-geschützten Aminosäuren wird zunächst die Amidbindung geknüpft um anschließend den Ring nach Entfernen der Schutzgruppe durch Bildung des 4,5-Imins zu schließen (A). Mit α -Aminosäureestern wird der umgekehrte Weg beschritten; auf die Iminbildung folgt der Ringschluss durch Knüpfung der Amidbindung (B). Auch die direkte Umsetzung mit einer α -Aminosäure ist beschrieben worden.

Schema 15: Synthesestrategien für 1,3-Dihydro-1,4-benzodiazepin-2(2H)-one (1)

- I: Umsetzung mit N-geschützten Aminosäuren
- II: Ringschluss
- III: Umsetzung mit α -Aminosäureestern
- IV: Ringschluss

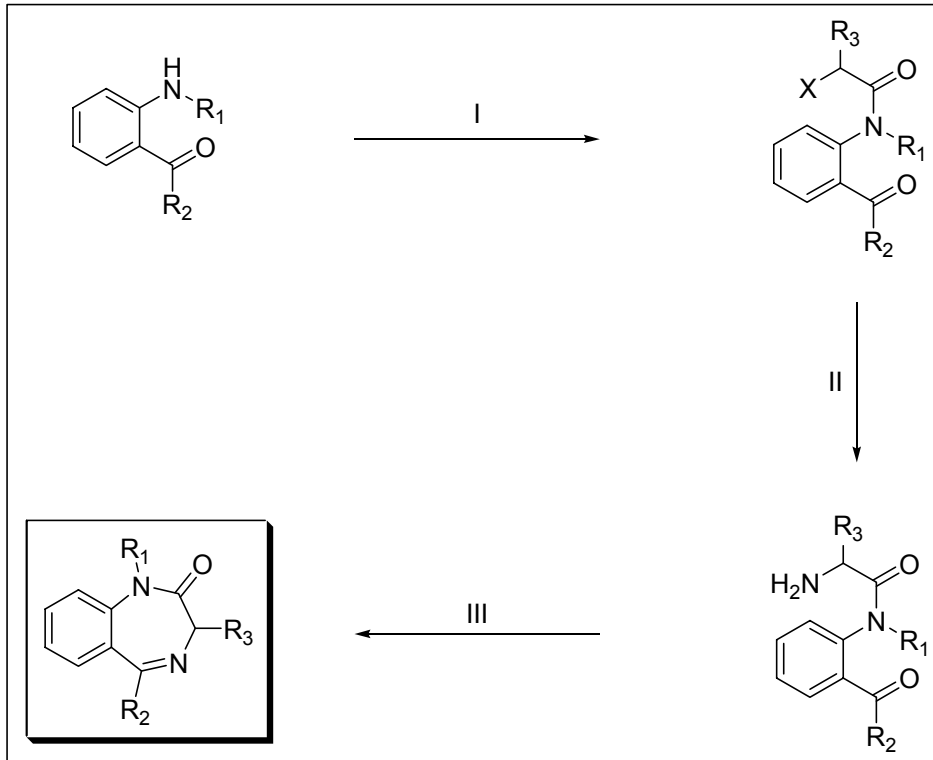


(2) Weit verbreitet sind auch Synthesen über 2-Halogenacetanilide ebenfalls ausgehend von 2-Aminophenylcarbonylderivaten. Diese werden acyliert durch eine Reaktion mit α -Halogencarbonsäurederivaten. Im Anschluss wird das Halogen durch

eine Reaktion mit Ammoniak durch eine Aminfunktion ersetzt, welches dann durch Iminbildung zum Ringschluss führt (Schema 16).

Schema 16: Synthesestrategien für 1,3-Dihydro-1,4-benzodiazepin-2(2H)-one (2)

- I: α -Halogencarbonsäure
 II: NH_3
 III: Ringschluss



Weitere Synthesestrategien die in der Literatur beschrieben wurden:²¹⁴

- Oxidative Spaltung der 2,3-Doppelbindung von substituierten Indolen zu acylierten 2-Aminophenylcarbonylen und anschließendem Ringschluss
- Ringerweiterung von 2-Chlormethylchinazolinen im basischen zu den 4-Oxiden der 1,3-Dihydro-1,4-benzodiazepin-2(2H)-one
- Oxidation von „ungesättigteren“ Benzodiazepinen
- Elimination und Umlagerung von 4-substituierten 1,3,4,5-Tetrahydro-1,4-Benzodiazepin-2(2H)-onen
- Hydrolyse von 3H-1,4-Benzodiazepinen mit Abgangsgruppe in 2-Position
- Zahlreiche weitere Synthesen

Synthese im Rahmen der vorliegenden Arbeit

In diesem Fall kam eine Synthesestrategie zur Anwendung, die von den kommerziell, preisgünstig erhältlichen 2-Amino-5-chlorbenzophenon bzw. 2-Aminoacetophenon ausgeht. Eine besondere Schwierigkeit stellt die Tatsache dar, dass im gewünschten Zielmolekül eine Carbonsäurefunktion enthalten sein soll, die für eine eventuelle AR-Inhibitoraktivität unerlässlich ist. Eine Umsetzung des Benzophenonderivates mit dem Fmoc-geschützten Glutaminsäure-5-*tert*-butylester führte über das unten abgebildete Syntheschema zu den gewünschten Produkten (siehe Schema 17).

Zur Umsetzung der Amino- und γ -Carboxyl-geschützten Aminosäure muss die freie α -Carboxylgruppe aktiviert werden. Die Carbonsäurefunktion wird gängigerweise aktiviert als gemischtes Anhydrid, mit DCCI oder als Säurechlorid. Ausgezeichnet verlief die hier durchgeführte Aktivierung als gemischtes Anhydrid mit Isobutylchloroformiat.

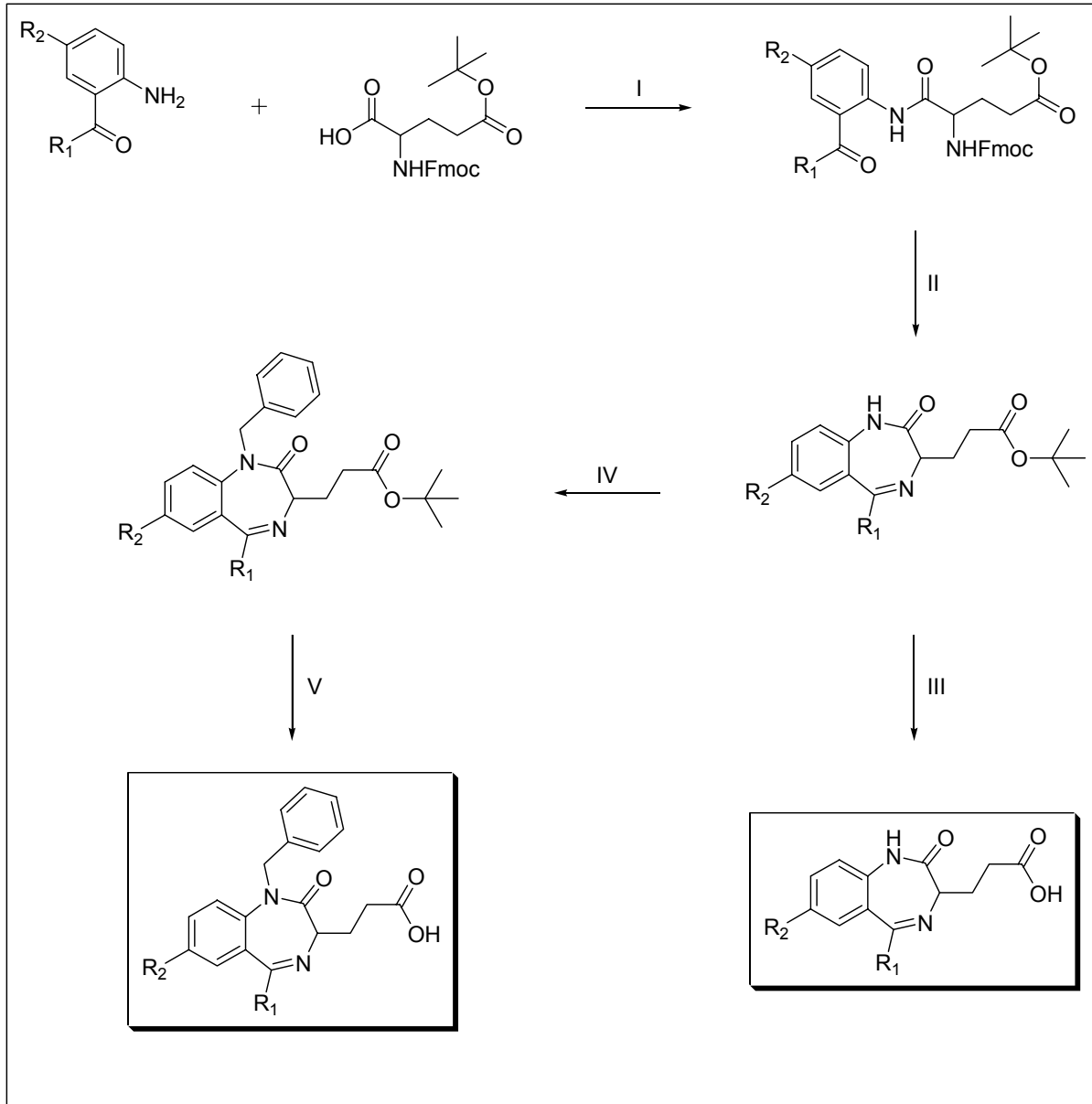
Das anfallende Acylanilid-Zwischenprodukt kann auf dieser Stufe problemlos säulenchromatographisch gereinigt werden. Die Gesamtsynthese liefert aber höhere Ausbeuten mit gleicher Reinheit, wenn das Zwischenprodukt ohne weitere Aufreinigung direkt umgesetzt wird und dann erst nach der Zyklisierung eine säulenchromatographische Trennung erfolgt.

Nach der Acylierung des Aminobenzophenons wird die Fmoc-Schutzgruppe unter Abgang von Dibenzofulven in 20%igem Piperidin in DMF abgespalten. Die vollständige Zyklisierung erfolgt bei pH 8 in Methanol. Die verbleibende *tert*-Butyl-Schutzgruppe wird in 4M HCl in Dioxan abgespalten.

4.4 Inhibitoren mit Benzodiazepin-Grundstruktur

Schema 17: Synthese der 1,3-Dihydro-1,4-benzodiazepin-2(2*H*)-one; R₁, R₂ siehe Tabelle 25

- (I) in THF; NMM, Isobutylchloroformiat; 18h; -15°C → RT
- (II) in Piperidin/DMF 12h; mit NaOH auf pH=8 in MeOH, 3h, RT
- (III) in 4M HCl in Dioxan, 2h, RT
- (IV) in THF; NaH, BnBr; 18h, 0°C → RT
- (V) in 4M HCl in Dioxan, 2h, RT



Die Benzilylierung des N1-Stickstoffes funktioniert in hohen Ausbeuten durch Deprotonierung des betreffenden N1-Stickstoffes mit Natriumhydrid und anschließender Umsetzung mit Benzylbromid (2.5 Äquivalente). Abbildung 47 zeigt die mesomeren Grenzformeln des Benzodiazepins, die die erhöhte Azidität des N1-

4.4 Inhibitoren mit Benzodiazepin-Grundstruktur

Stickstoffs aufgrund der Struktur eines *N*-acylierten phenylogenen Amidins deutlich machen.

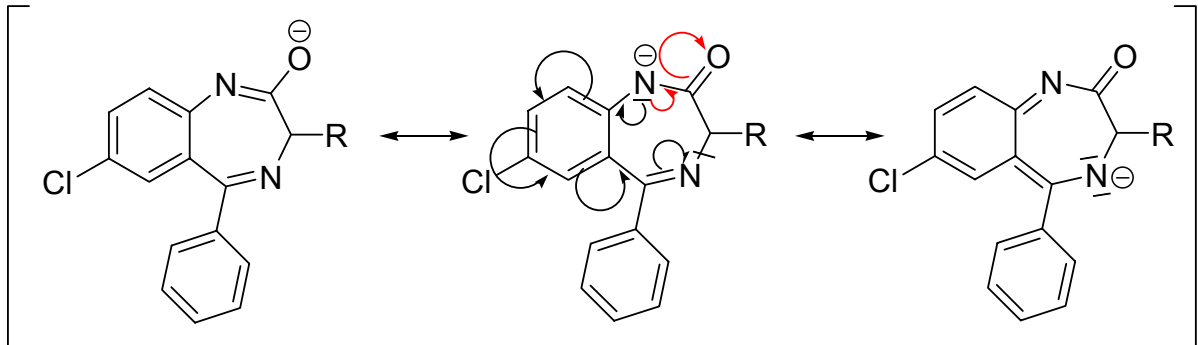


Abbildung 47: mesomere Grenzformeln des *N*-acylierten phenylogenen Amidins

Die beiden Protonen der Methylengruppe des *N*-Benzylrestes in Nachbarschaft des phenylogenen Amidin-Stickstoffs sind aufgrund des Stereozentrums in Position 3 chemisch nicht äquivalent und weisen folgerichtig im ^1H -NMR-Spektrum eine unterschiedliche chemische Verschiebung auf. Beeindruckend ist allerdings, das Ausmaß der unterschiedlichen chemischen Verschiebung von ungefähr einem ppm (Abbildung 48).

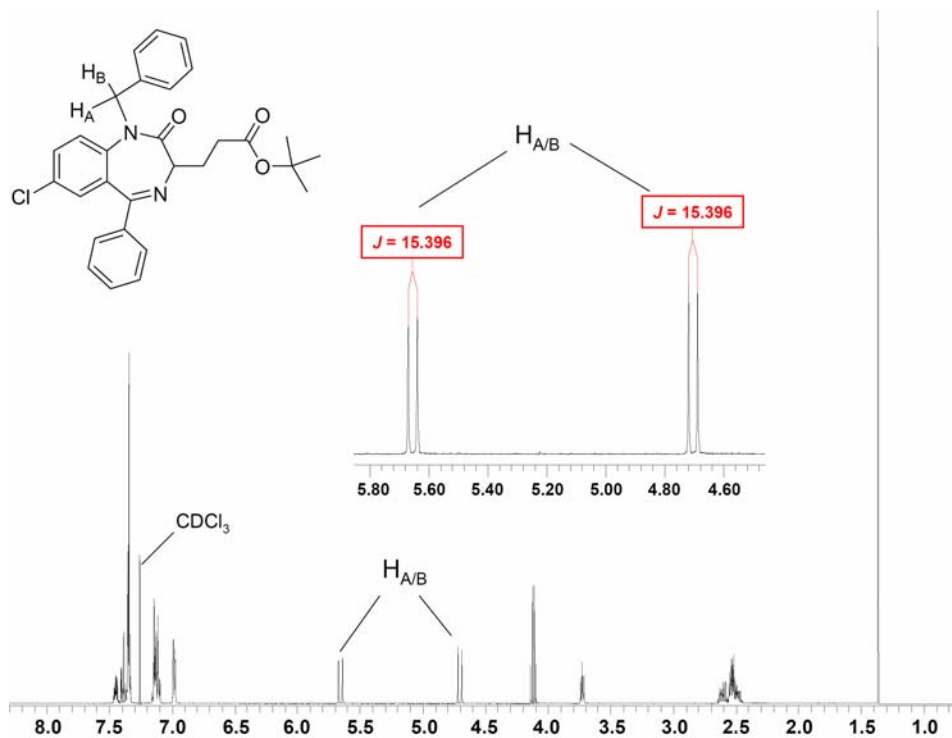


Abbildung 48: ^1H -NMR von Sch12226

Bei der Untersuchung der ^{13}C -NMR-Spektren der Benzodiazepin-Endstufen (also der entschützten Carbonsäurederivate) fiel eine Besonderheit auf. Die Signale der ^{13}C -Atome (Spektrum aufgenommen bei Raumtemperatur) stellten sich nicht „lanzenförmig“ dar, sondern zeigten eine „aufgespaltene“ Struktur. Bei Erhöhung der Temperatur nahm das Phänomen zunehmend ab bis dann wieder ab einer Temperatur von 60°C nicht „aufgespaltene“, „normale“ Signale im ^{13}C -Spektrum erhalten wurden. Diese Aufspaltung (oder auch mehrfacher Signalensatz) war allerdings nur zu sehen bei den Endstufen, die nicht N1-benzilyliert waren. Auch bei allen *tert*-Butylestergeschützten Vorstufen trat diese Aufspaltung niemals in Erscheinung. Nach Umsetzung der betreffenden N1-unsubstituierten Carbonsäurederivate mit einem Äquivalent KOH verschwand ebenfalls die Aufspaltung im ^{13}C -NMR-Spektrum. Dies bestätigte die Vermutung, dass die Ursache dieses Phänomens direkt in der vorhandenen (freien) Carbonsäurefunktion zu suchen war.

Eine mögliche Erklärung wäre die Ausbildung zweier verschiedener stabiler Konformationen der betreffenden Endstufen in Lösung. Der Sieben-Ring des Benzodiazepins ist in der Lage eine „Pseudo-Boot“ Konformation auszubilden (siehe Abbildung 49).²¹⁵

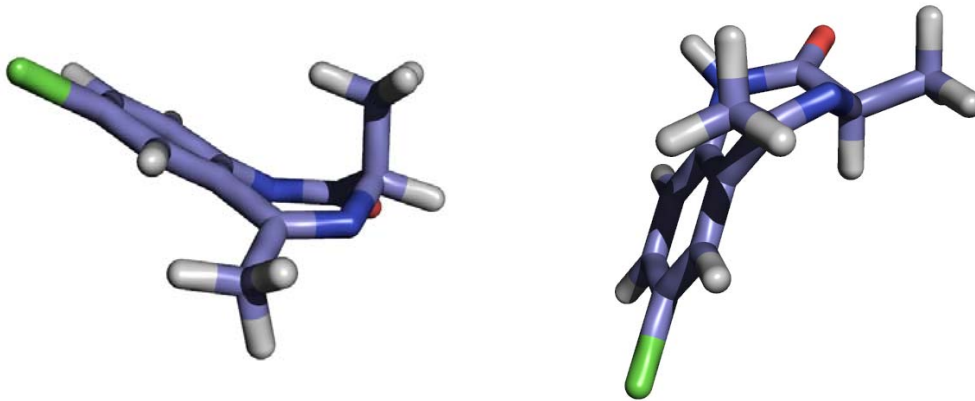


Abbildung 49: Der Siebenring des Benzodiazepins bildet eine Pseudo-Boot-Konformation aus. Zur Vereinfachung ist das 3,5-Dimethylsubstituierte 1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2(2*H*)-on dargestellt. Links steht der 3-Methylrest in der axialen Position, rechts in der äquatorialen.

Durch Ringinversion kann der sperrigere Propansäurerest an C3 sich entweder äquatorial oder axial anordnen. Aus sterischen Gründen würde man den sperrigen Substituenten im Normalfall in äquatorialer Position vermuten.²¹⁶ Bei den

vorliegenden Verbindungen wäre es aber durchaus vorstellbar, dass beide Konformationen über eine ausreichende Stabilität verfügen, um dann tatsächlich (in Lösung) NMR-spektroskopisch erfasst zu werden. Der Grund dafür könnte die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen der Lactam-Carbonylfunktion (H-Brücken-Akzeptor) und der Propansäure-Carboxylfunktion (OH-Gruppe als H-Brücken-Donor) sein (siehe Abbildung 50). Die Übergangsenergie zwischen den beiden Konformationen könnte dann so hoch sein, dass diese bei Raumtemperatur noch nicht erreicht wird, während bei höherer Temperatur (ab 60°C), das Gleichgewicht sich so schnell einstellen könnte, dass keine diskreten Konformationen NMR-spektroskopisch mehr erfasst werden können. Die Ausbildung der H-Brücken und damit die Stabilisierung der Konformationen wären nicht mehr möglich bei einer veresterten oder auch einer deprotonierten Carboxylfunktion. Bei einem gleichfalls sperrigen Rest in Position N1, ergäbe sich wieder ein energetischer Nachteil für eine Position, was dann jeweils nur eine Konformation präferiert. Insoweit wäre diese Erklärung kohärent mit den erhaltenen Versuchsergebnissen. Für eine vollständige Verifizierung sind allerdings noch weitere Untersuchungen notwendig.

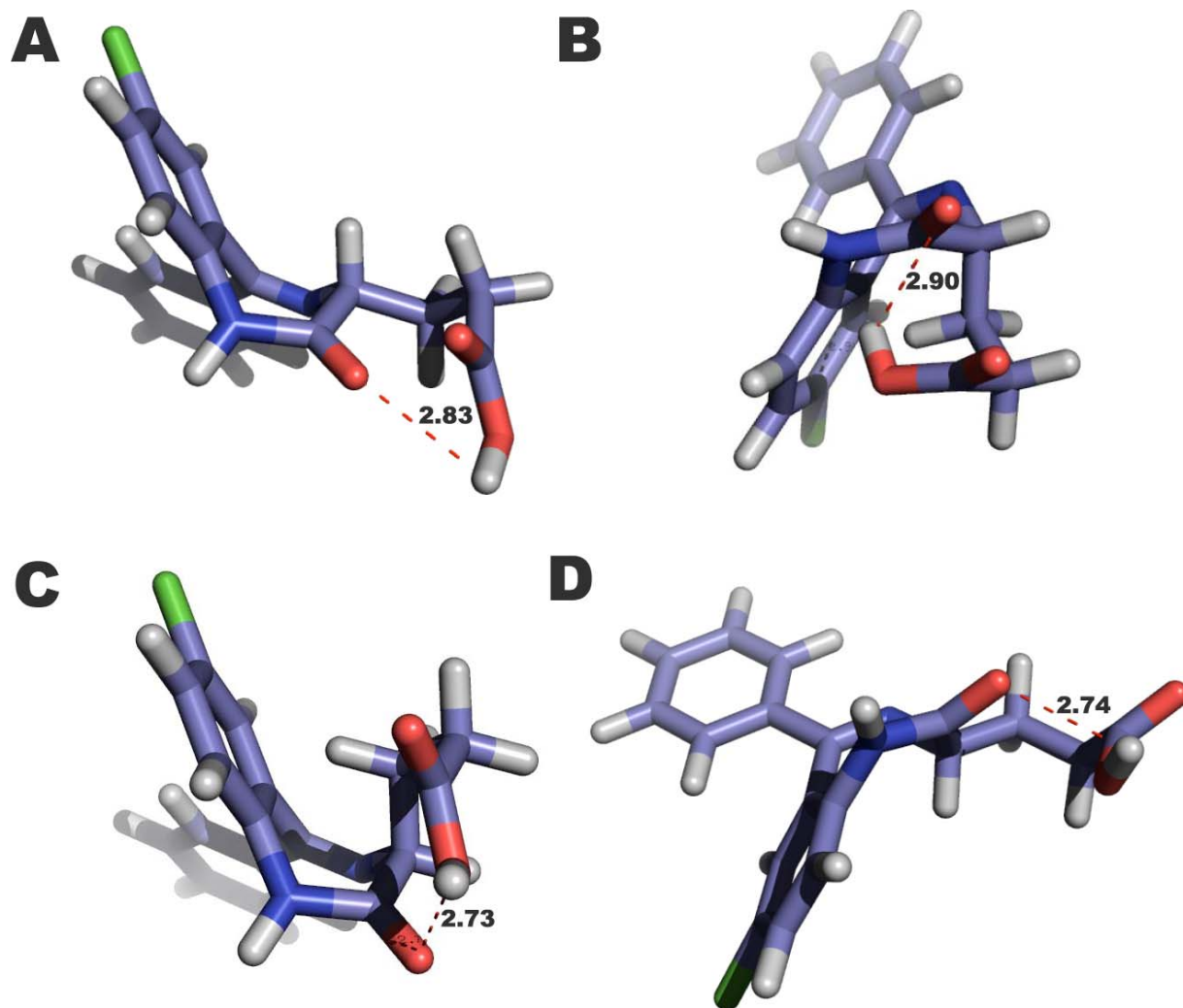


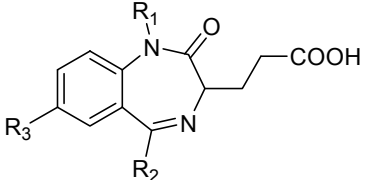

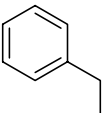
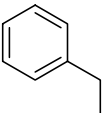

Abbildung 50: Mögliche Konformere der N1-unsubstituierten Benzodiazepin-Endstufen. Dargestellt sind das (*R*)-Enantiomer (A+B) und das (*S*)-Enantiomer jeweils in den beiden Konformationen mit dem Propansäurerest in axialer bzw. in äquatorialer Position. Der Propansäurerest ist jeweils so orientiert, dass sich das Proton der Carboxylfunktion in H-Brücken-Reichweite zum Lactam-Carbonyl-Sauerstoff befindet (in Klammer die Abstände C=O...O-H in Å).

4.4.3 Testung der Aktivität und Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Testung der Aktivität

Tabelle 25 zeigt die gemessenen IC_{50} -Werte der Benzodiazepinderivate.

Tabelle 25: IC_{50} -Werte der Benzodiazepinderivate

					
Bezeichnung (R)/(S)	R_1	R_2	R_3	IC_{50} in μM	
				(S)	(R)
Schl12248/ Schl12251	H	CH ₃	H	> 800	> 800
Schl12188/ Schl12205	H		Cl	79	50
Schl12254/ Schl12255		CH ₃	H	> 800	> 800
Schl12193/ Schl12228			Cl	n.m.	n.m.

Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Bei der Testung der Benzodiazepine waren zwei der acht synthetisierten Derivate nicht im Testmedium löslich (Schl12193 und Schl12228). Dies waren die Derivate, die in der 2-Position einen Benzylrest und in 5-Position einen Phenylrest tragen, und damit schon „auf dem Papier“ als eher hydrophob zu bezeichnen sind. Leider hat sich dies dann bei der Testung bestätigt. Damit ist natürlich auch eine solche Verbindung in dieser Form nicht als potentieller Wirkstoff/Arzneistoff geeignet.

Auch die restlichen Testergebnisse konnten die Erwartungen nicht erfüllen. Die einzigen Verbindungen, die eine geringe Aktivität im zweistelligen mikromolaren

Bereich zeigten, waren die 5-Phenylderivate ohne N1-Substitution (Schl12188/Schl12205). Die N1-benzylierten und 5-methylierten Derivate (Schl12254 und Schl12255) zeigten eine noch schlechtere, bzw. sogar in unserem Testsystem keinerlei Aktivität.

Überraschend erscheint zunächst die Tatsache, dass die am wenigsten substituierten Derivate (N1-unsubstituiert, 5-methylsubstituiert: Schl12254/Schl12255) ebenfalls eine schlechtere (bzw. keine Aktivität) zeigen als die höher bzw. sperriger substituierten Verbindungen. Dabei sollte man allerdings in Betracht ziehen, dass letztere neben dem Phenylrest in Position 5, einen zusätzlichen Chlorsubstituenten in 7-Position tragen. Dieser könnte durchaus eine polare Wechselwirkung beispielsweise mit Thr113 eingehen und aufgrund dessen eine bessere Bindung zeigen.

Trotzdem ist festzustellen, dass selbst die Verbindungen mit einer geringen Aktivität nicht die Erwartungen erfüllen.

Für Konformationen der AR, die nicht über die postulierten Subtaschen (durch Phe122-flip und Erweiterung um Leu300) verfügen, lassen die Docking-Lösungen vermuten, dass keine optimale Einpassung der Benzodiazepinderivate in die Bindetasche erfolgt. Nur bei einer induzierten Anpassung des Enzyms, z.B. im Sinne der Subtaschen-Erweiterungen, scheint eine ausreichende Bindung der Benzodiazepine möglich. Allerdings zeigen die Aktivitäten, dass die Benzodiazepinderivate offensichtlich nicht in der Lage sind eine solche neue Konformation zu generieren. Lediglich für die im zweistelligen mikromolaren Bereich aktiven Verbindungen scheint eine (zumindest teilweise) induzierte Konformationsänderung möglich. Um abzuschätzen, ob in diesem Falle tatsächlich die Bindetasche um Leu300 erweitert wurde, sind weitere Untersuchungen notwendig.

Gleichfalls sollte die Idee dieser neuen Konformation nicht fallen gelassen werden. Die Entwicklung weiterer Strukturen, die eventuell in der Lage sind diese neue Konformation zu stabilisieren, verbleiben als zukünftige Ziele in Folgearbeiten dieses Projektes. Nach der Auswertung dieser Messreihe erscheint es sinnvoll in Folgestrukturen wieder eine erhöhte Flexibilität einzuführen, um speziell die Beweglichkeit zwischen dem Carboxyl-Anker und dem hydrophoben Teil des Liganden, der in die Spezifitätstasche binden soll, zu ermöglichen.

4.5 Kristallstrukturanalyse des aktivsten AR-Inhibitors

Die Interpretation der Bindungsverhältnisse aller entworfenen und auch der tatsächlich synthetisierten AR-Liganden in dieser Arbeit mit Biaryl- bzw. Triarylalkylsäurestruktur basieren auf der Annahme, dass denn auch tatsächlich, so wie für die Kristallstrukturen der Leitstrukturen gezeigt, der Biarylteil der Verbindungen die Spezifitätstasche besetzt, während die Carboxylgruppe in die Anionen-Tasche bindet.

Um diesen angenommenen Bindungsmodus zu verifizieren und gleichzeitig einen Design-Zyklus zu schließen, wurde vom aktivsten Liganden der vorliegenden Messreihe (Schl12134) im Arbeitskreis von Prof. Dr. Klebe eine Kristallstrukturanalyse durchgeführt.

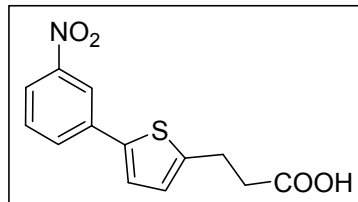


Abbildung 51: Aktivster Ligand aller Messreihen: Schl12134

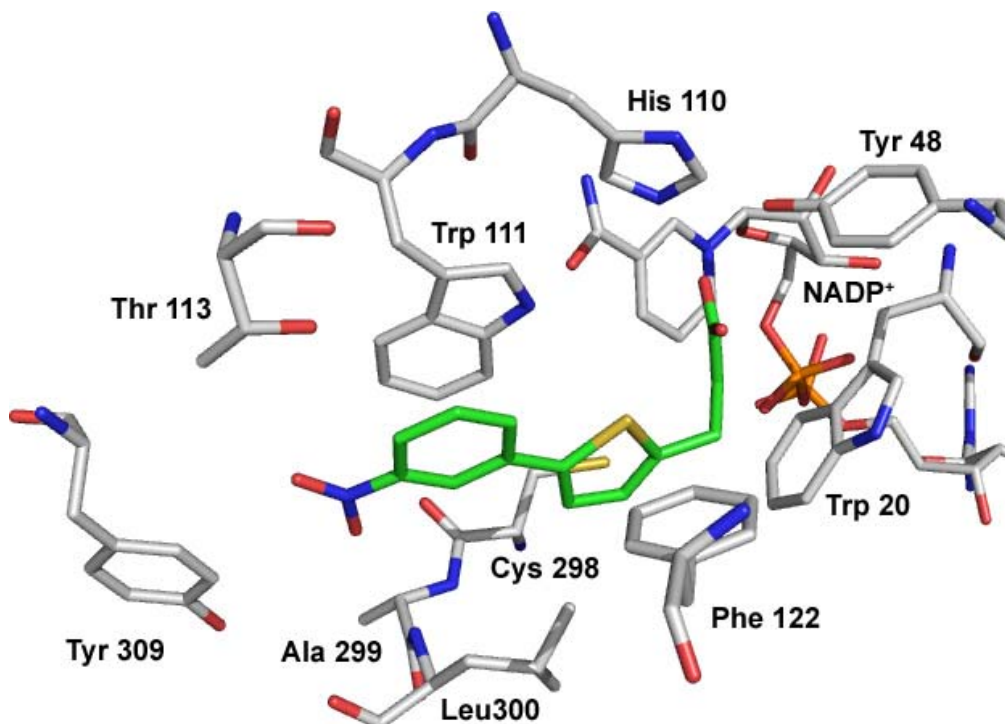


Abbildung 52: Kristallstruktur von Schl12134 (grün) im Komplex mit der AR

4.5 Kristallstrukturanalyse des aktivsten AR-Inhibitors

In der Tat konnte für die Kristallstruktur von Schl2134 im Komplex mit der AR der angenommene Bindungsmodus bestätigt werden.

Gleichfalls orientiert sich die Nitrogruppe in Richtung Tyr309. Auch für die Verbindung Schl2134 lässt sich damit eine Wechselwirkung der Nitrogruppe mit den Tyr309-Phenyl-Wasserstoffatomen über nicht-klassische H-Brücken annehmen.

5 Zusammenfassung

Diabetes mellitus ist mit etwa 180 Millionen Erkrankten weltweit eine der bedeutendsten chronischen Erkrankungen. Vorsichtige Schätzungen der WHO gehen von einer Verdopplung dieser Zahl innerhalb der nächsten 20 Jahre aus. Drei Millionen Tote direkt aufgrund des DM und weitaus mehr noch, aufgrund von DM-Folgeerkrankungen hauptsächlich im kardiovaskulären Bereich, machen die Tragweite der „DM-Epidemie“ deutlich.

In den letzten Jahren und Jahrzehnten gab es zwar weitreichende Erkenntnisse um den Benefit gezielter Lebensstiländerungen, Ernährung und Bewegung in Hinsicht auf eine „Diabetesprophylaxe und –kontrolle“. Ebenso wurden auch, nachdem 1921 Insulin in die Diabetes-Therapie eingeführt wurde, weitere wichtige Fortschritte in der medikamentösen Therapie erzielt.

Trotz alledem ist es aber immer noch nicht möglich den Blutglukosespiegel bei Diabetes-Patienten mit der gleichen Präzision zu regulieren, wie es die Bauchspeicheldrüse eines Gesunden vermag. Temporäre Hyperglykämien sind daher unvermeidbar. Genau diese Hyperglykämie stellt aber den Hauptrisikofaktor für die Entwicklung von sogenannten Diabetes-Spätschäden dar, wie es die richtungsweisende DCCT-Studie (1983-1993) erstmals wissenschaftlich belegen konnte. Die Diabetes-Spätschäden, die nicht nur ein enormes Leidenspotential für Diabetes-Kranke bedeuten, sondern darüber hinaus auch eine immense sozio-ökonomische Belastung für die Gesellschaft darstellen, lassen sich wie folgt einteilen:

- Makroangiopathie: koronare Herzkrankheit (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAV) und zerebrovaskuläre Insuffizienz
- Mikroangiopathie: renales-retinales Syndrom mit diabetischer Retinopathie und diabetischer Nephropathie
- Diabetische Neuropathie: Erkrankung der peripheren Nerven (somatisch, autonom) – die Mikroangiopathie wird als ätiopathogenetischer Faktor diskutiert.

Die Diabetes-Spätschäden sind die primäre Ursache für die erhöhte Morbidität und Mortalität von Diabetikern.

Daraus wird ersichtlich, wie wichtig eine Therapieoption wäre, die eben diese Spätschäden vermeiden oder aber deren Fortschreiten zumindest verlangsamen könnte. Die Erforschung der Zusammenhänge zwischen erhöhten Blutglukosespiegeln und Diabetes-Spätschäden lieferte interessante Angriffspunkte für eine mögliche medikamentöse Intervention. Dabei tat sich insbesondere das

Enzym Aldose-Reduktase, welches eine wichtige Rolle im Sorbitol-Stoffwechselweg spielt, hervor.

Bei Normoglykämie wird der Großteil der Glukose über die Hexokinase verstoffwechselt. Unter hyperglykämischen Bedingungen steigt die Glukosekonzentration in Zellen, deren Glukoseaufnahme insulinunabhängig erfolgt, auf Werte an, die eine Sättigung der Hexokinase zur Folge haben. Bis zu einem Drittel des gesamten Glukose-Umsatzes läuft dann über den Sorbitol-Stoffwechselweg, in dem Glukose über die AR und die Sorbitol-Dehydrogenase in Fruktose umgewandelt wird.

Ausgelöst durch die Aktivierung des Sorbitol-Stoffwechselweges kommt es in den Zellen deren Glukoseaufnahme insulinunabhängig erfolgt, zu vielfältigen Veränderungen der metabolischen Stoffwechsellage, die wiederum entscheidend für die Pathogenese der Diabetes-Spätschäden zu sein scheinen.

Die Blockade des Sorbitol-Stoffwechselweges durch eine Inhibition der AR stellt damit ein aussichtsreiches Ziel dar.

Die AR, ein Enzym bestehend aus 315 Aminosäuren, reduziert verschiedenste Aldehyde durch Übertragung eines Hydridions des Kofaktors NADPH und anschließendem Transfer eines Protons einer Aminosäure im katalytischen Zentrum zum entsprechenden Alkohol. Die physiologische Funktion der AR konnte bis dato noch nicht vollständig aufgeklärt werden. Eine Bedeutung in der Regulation des osmotischen Druckes in verschiedenen Zellen, im Steroid- und Catecholamin-Metabolismus und auch bei der Entgiftung von toxischen Aldehyden scheint allerdings gesichert.

In der vorliegenden Arbeit war aber die potentielle Prävention von Diabetes-Spätschäden durch Inhibitoren der AR im Fokus.

Warum ist denn nun ausgerechnet die AR prädestiniert für ein struktur-basiertes Wirkstoffdesign von Inhibitoren derselbigen?

Zunächst einmal stehen zahlreiche zum Teil hochaufgelöste Kristallstrukturen der AR sowohl im Komplex mit verschiedensten Inhibitoren als auch ohne zur Verfügung. Dies ist keine absolute Voraussetzung für ein „Molecular Modelling“, auch über ein Homologie-Modelling oder ein Pharmakophormodell basierend auf einer Ligandenserie kann zurückgegriffen werden, aber es ist die direkteste Variante und auch die, die der Wirklichkeit am nächsten kommt.

Darüber hinaus verfügt die AR über eine ausgeprägte Rezeptorflexibilität. Dadurch ergibt sich überhaupt erst die Fähigkeit der AR, ihre zahlreichen verschiedenartigsten physiologischen Substrate zu binden, und auch die Variationsbreite an strukturell unterschiedlichsten Inhibitoren lässt sich darauf zurückführen. Bei genauerer Untersuchung der AR-Kristallstrukturen lassen sich drei bisher beschriebene Hauptkonformationen herausarbeiten. Dabei ist besonders erwähnenswert die Möglichkeit, je nach bindendem Liganden über einen „induced-fit-Mechanismus“ eine sogenannte Spezifitätstasche zu öffnen.

Für das rationale Wirkstoffdesign wiederum stellt die Rezeptorflexibilität zum einen eine besondere Herausforderung dar, zum anderen bietet sie aber auch außerordentliche Möglichkeiten.

Im ersten Teil der Arbeit wurde von einer konkreten Konformation des Enzyms ausgegangen, die in einer bestimmten Enzym-Ligand-Kristallstruktur gegeben war. Dazu wurde in einer vorangegangenen Arbeit ein virtuelles Screening, basierend auf der Struktur der humanen AR im Komplex mit dem potenten Inhibitor IDD594, durchgeführt. Diese Kristallstruktur ist mit einer Auflösung von 0.66 Å für einen Protein-Ligand-Komplex dieser Größenordnung die bislang am besten aufgelöste Kristallstruktur überhaupt. Daher gelangte man an dieser Stelle zu wertvollen Erkenntnissen hinsichtlich der Bindetasche und Enzym-Ligand-Wechselwirkungen.

Der Ligand platziert sich mit seiner Carboxylgruppe in die sogenannte „Anionen-Bindetasche“, wobei er H-Brücken zu den Aminosäureresten Tyr48, His110 und Trp111 ausbildet. Darüber hinaus öffnet IDD594 die schon erwähnte Spezifitätstasche, begrenzt durch Trp111, Thr113, Phe122, Ala299 und Leu300. Der aromatische 4-Brom-2-fluorphenylring kommt zwischen Trp111 und Leu300 zu liegen.

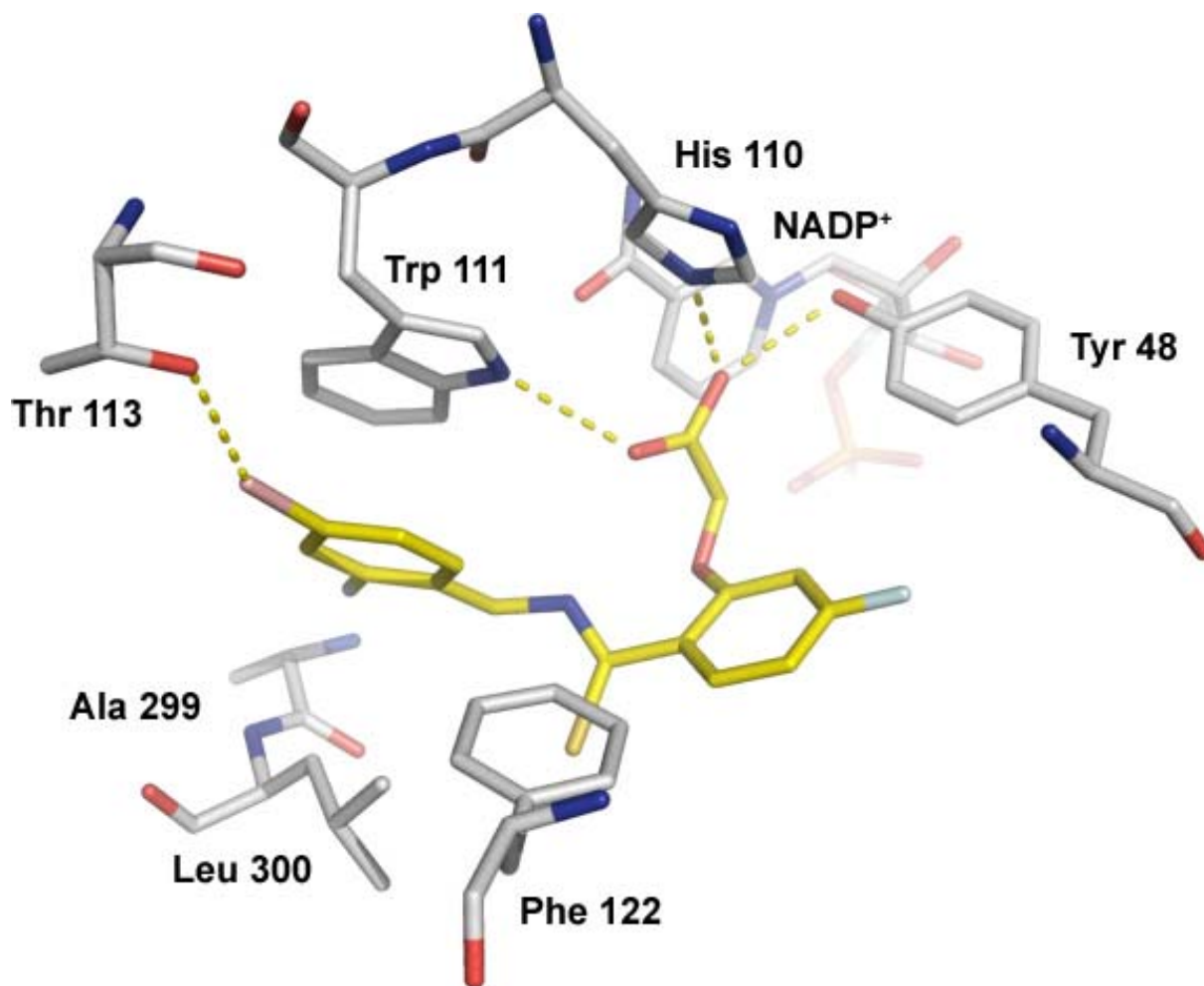


Abbildung 53: IDD594 im Komplex mit der AR. Polare Wechselwirkungen werden durch gelbe gestrichelte Linien dargestellt.

Über verschiedene Selektionsschritte wurden aus einer Datenbank von 260000 kommerziell erhältlichen Substanzen neun herausgefiltert, wovon sechs Inhibitoraktivitäten im submikromolaren bis mikromolaren Bereich zeigten. Die beiden aktivsten Inhibitoren dienten uns als Leitstrukturen für die struktur-basierte Optimierung und Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen.

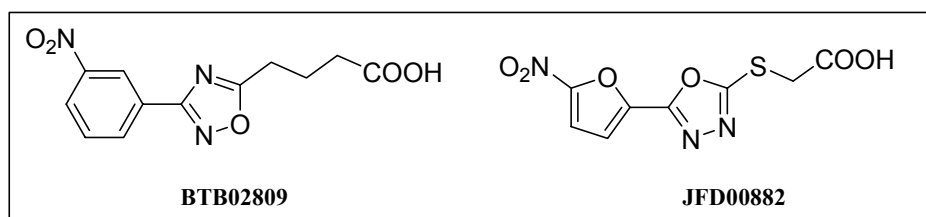


Abbildung 54: Leitstrukturen für das struktur-basierte Wirkstoffdesign

In einem ersten Schritt der vorliegenden Arbeit wurde ein einfaches Pharmakophormodell erstellt, unter Beachtung sowohl der Geometrie als auch der ausschlaggebenden Wechselwirkungen der Liganden mit den Aminosäuren der Bindetasche. Das Modell beinhaltet eine polare Kopfgruppe in Form einer Carboxylfunktion, die eine Einpassung in die Anionen-Bindetasche ermöglichen soll. Über einen Alkylspacer, der eine ausreichende Flexibilität ermöglicht, ist ein lipophiles Biarylelement verknüpft, das in der Lage sein soll, die Spezifitätstasche zu öffnen, um dort zu binden. Weitere verschiedene Substituenten am terminalen Phenylring sollten zum einen H-Brücken-Akzeptoren oder auch -Donoren der Bindetasche adressieren und/oder auch durch einen Elektronenzug Stapelwechselwirkungen des terminalen Phenylringes mit Trp111 verbessern.

Vom Ersatz des Oxadiazolringes der Leitstrukturen durch einen Furan- bzw. Thiophenring versprochen wir uns eine direkte Aktivitätssteigerung. Die Docking-Lösungen und später erhaltene Kristallstrukturen zeigten keine gerichteten Wechselwirkungen der Heteroatome. Die fehlende Absättigung und die aufzubringende Desolvatationsenthalpie für die polaren Ringatome bewirken eine Abnahme der Bindungsenthalpie.

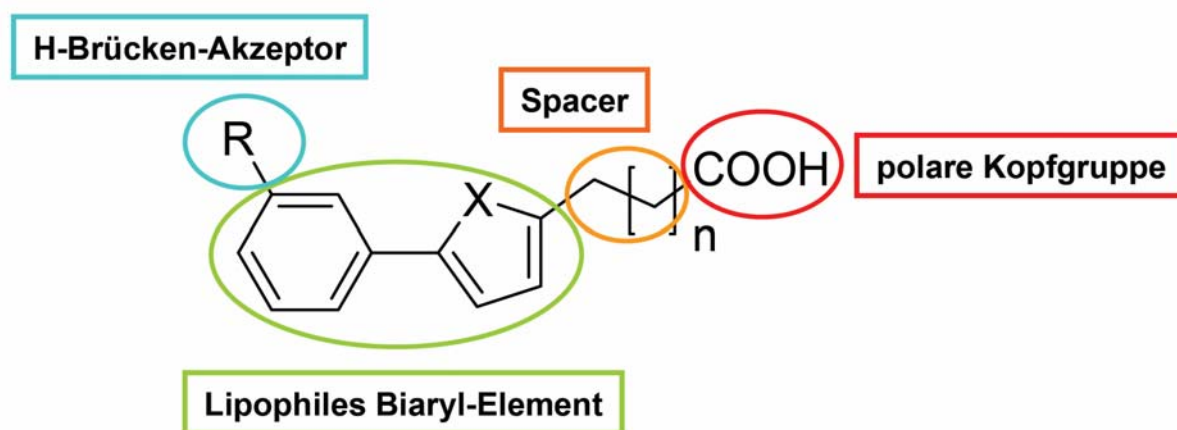


Abbildung 55: Erstelltes Pharmakophormodell

Im Einzelnen wurden synthetisiert, getestet und Struktur-Wirkungs-Beziehungen abgeleitet aus verschiedenartig substituierten (1) Acrylsäuren, (2) Propansäuren auch als (3) Pyridin- und (4) Thiazolanaloga, (5) Butansäuren und 4-Oxobutansäuren und (6) Methoxyessigsäuren, allesamt basierend auf dem Pharmakophormodell.

(1) Acrylsäuren

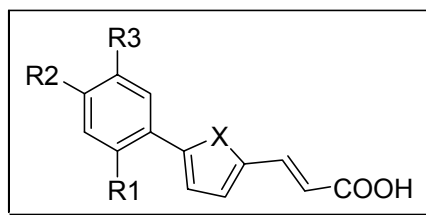


Abbildung 56: Strukturformel der Acrylsäurederivate (R, X siehe Text)

Die Acrylsäuren wurden in zwei Schritten über eine palladium-katalysierte Suzuki-Kupplung und eine Knoevenagel-Kondensation in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten.

Die Docking-Lösungen ließen vermuten, dass die Acrylsäurederivate nicht in der Lage sind, sich optimal in die Bindetasche einzupassen. Die verminderte Flexibilität durch die (*E*)-konfigurierte Doppelbindung im Unterschied zu den Propansäuren verhindert eine ideale Platzierung der Carboxyl-Kopfgruppe in der Anionen-Bindetasche. Zwar legten die Docking-Ergebnisse die Ausbildung von H-Brücken der Carboxylgruppe mit Tyr48 und His110 nahe, allerdings kommt die polare Wechselwirkung mit Trp111 nicht zustande. Zudem ergibt sich ein recht ungünstiger Kontakt der Carboxylfunktion zu Trp20, welches in diesem Falle ausweichen müsste. Die Testung der Aktivitäten der Acrylsäurederivate sollte Aufschluss darüber geben, ob die Vorhersagen der Docking-Studien zutreffen. Tatsächlich waren alle Aktivitäten der Acrylsäuren deutlich geringer, von Faktor 2.4 bis zu mehr als sieben Zehnerpotenzen, als die der entsprechenden Propansäurederivate.

(2) Propansäuren

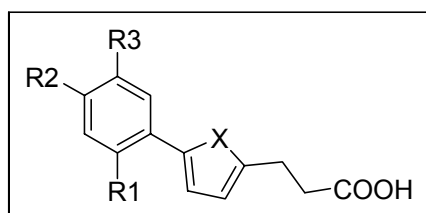


Abbildung 57: Strukturformel der Propansäurederivate (R, X siehe Text)

Durch katalytische Hydrierung der oben erhaltenen Acrylsäurederivate wurden die entsprechenden Propansäuren dargestellt. Für die Hydrierung der Furanverbindungen eignete sich Palladium auf Strontiumcarbonat als Katalysator,

wodurch die Doppelbindung selektiv unter Erhalt des Furanringes reduziert werden konnte. Die Hydrierung der Thiophenderivate erfolgte mit Palladium auf Aktivkohle, unter Kontrolle des Wasserstoffverbrauches.

Die Nitroderivate wurden alternativ ausgehend von der Nitrophenylboronsäure und 5-Bromfurfural (bzw. 5-Bromthiophen-2-carboxaldehyd) über das erhaltene 5-Phenylfurfural (bzw. 5-Phenylthiophen-2-carboxaldehyd) synthetisiert. Reduktion des Phenylfurfurals mit Natriumborhydrid zum Alkohol, anschließende Überführung mit Thionylchlorid in das Chlorderivat und eine Malonestersynthese mit Diethylmalonat mit nachfolgender Hydrolyse und Decarboxylierung führten zur Propansäure mit der gewünschten Nitrogruppe.

Die Docking-Lösungen für die Propansäurederivate sahen sehr gut aus. Das Biarylelement passt sich in die Spezifitätstasche ein, während die Carboxylgruppe, auch aufgrund der flexiblen Alkylkette, in der Lage ist in die Anionen-Bindetasche zu binden und dort polare Wechselwirkungen mit Tyr48, Trp111 und His110 nahe legt.

Um zu weiteren Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu gelangen, wurden zahlreiche Derivate mit verschiedenen *m*-Substituenten (H-Brücken-Donoren/-Akzeptoren, elektronenziehend/-schiebend, neutral) synthetisiert und getestet.

Alle Propansäurederivate waren aktiver als die entsprechenden Acrylsäurederivate, was die Erwartungen aus den Docking-Ergebnissen bestätigen konnte.

Die unsubstituierten Derivate zeigten eine mit der JFD-Leitstruktur vergleichbare Aktivität, obwohl diese eine aktivitätssteigernde Nitrogruppe enthält. Das bestätigte die Annahme, die schon beim Erstellen des Pharmakophormodells gemacht wurde. Die polaren Heteroatome der Leitstrukturen mindern demnach die Affinität der Liganden.

Elektronenziehende *m*-Substituenten erhöhten, elektronenschiebende verminderten die Aktivität der Liganden ($\text{NH}_2 < \text{OCH}_3 < \text{CH}_3\text{SO}_2/\text{COCH}_3 < \text{CF}_3$). Dadurch ließ sich der wichtige Einfluss der Stapelwechselwirkung des terminalen Phenylringes der Liganden mit Trp111 untermauern, der umso stärker ausfällt, je elektronenärmer der Ring ist.

Die Testreihe ließ nicht darauf schließen, dass durch die *m*-Substituenten Aminosäuren adressiert wurden, um polare Wechselwirkungen auszubilden.

Eine Ausnahme waren die nitrosubstituierten Derivate, die zugleich die besten Liganden aller Messreihen waren. Diese herausragende Stellung konnte nicht alleine durch den Elektronenzug der Nitrogruppe erklärt werden.

Die Kristallstrukturanalyse des besten Liganden der vorliegenden Arbeit bestätigte die Erkenntnisse, die sich auch aus den Kristallstrukturen der beiden Leitstrukturen im Komplex mit der AR ergaben, die im Laufe dieser Arbeit durch den Arbeitskreis von Prof. Dr. Klebe aufgeklärt werden konnten: Alles deutet darauf hin, dass die Nitrogruppe sowohl eine klassische H-Brücke mit Leu300-NH als auch „nicht-klassische“ H-Brücken mit den aromatischen Tyr309-CH-Atomen ausbildet. Diese Wechselwirkungen unterscheiden sich signifikant von allen zuvor beschriebenen in AR-Ligand-Komplexen.

(3) Pyridinderivate

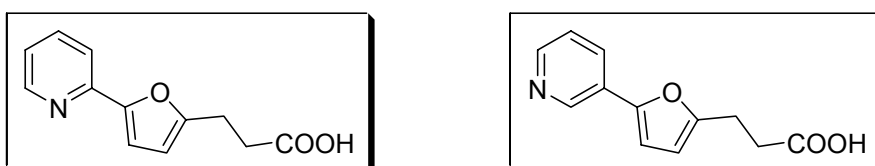


Abbildung 58: Strukturformel der Pyridinderivate

Die Synthese der Pyridinderivate startete wie die der anderen Propansäuren im ersten Schritt mit einer Suzuki-Kupplung, allerdings ausgehend von 5-Formylfuran-2-boronsäure und den beiden regioisomeren Brompyridinen. Knoevenagel-Kondensation und eine katalytische Hydrierung führten zu den gewünschten Endstufen.

Der Ersatz des terminalen Phenylringes durch einen Pyridinring, sollte eine Aromaten-Elektronendichte, vergleichbar dem Nitrophenylring, imitieren. Dadurch sollte man eine ähnlich günstige Ausbildung der Stapelwechselwirkung mit Trp111 erwarten. Das Docking zeigte weiterhin eine mögliche polare Wechselwirkung des Pyridin-N mit dem Ala299-Leu300-backbone. Bei Bestätigung dieser Annahmen ließen sich weitere substituierte Derivate ableiten mit der potentiellen Aussicht auf Aktivitätssteigerung.

Allerdings zeigten die Pyridinderivate eine geringere Aktivität als die Propansäurederivate mit einem elektronenziehenden Substituenten. Geht man von einer vorhandenen Stapelwechselwirkung aus, so müssen andere Effekte die Bindungsenthalpie der Pyridinderivate verringern; beispielsweise die aufzubringende Desolvatationsenthalpie für den Pyridin-N, der darüber hinaus vermutlich keine ausgeprägten polaren Wechselwirkungen eingeht und damit nicht abgesättigt ist.

Von einer weiteren Modifikation der Pyridinderivate wurde daher abgesehen.

(4) Thiazolderivate

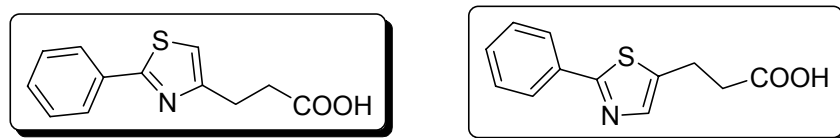


Abbildung 59: Strukturformel der Thiazolderivate

Die Darstellung der Thiazolderivate erfolgte ab den Phenylthiazolcarboxaldehyden analog den oben beschriebenen Propansäuren. Zu den Carboxaldehyden gelangte man zum einen über Thiobenzamid und 1,3-Dichloraceton, anschließend Ringschluss mit konzentrierter Schwefelsäure und der Sommelet-Reaktion nach vorhergehender Finkelstein-Reaktion (3-(2-Phenylthiazol-4-yl)propansäure); zum anderen direkt über einen Ringschluss von Thiobenzamid mit 2-Chlormalonaldehyd (3-(2-Phenylthiazol-5-yl)propansäure).

Die Thiazolderivate verfolgten die Strategie über das Thiazol-N die Leu300-NH-Gruppe zu adressieren. Solch eine Wechselwirkung versprach nicht nur eine Aktivitätssteigerung, sondern auch eine Selektivitätssteigerung gegenüber der Aldehyd-Reduktase.

Die gemessenen IC_{50} -Werte im unteren zweistelligen mikromolaren Bereich allerdings legten nahe, dass zumindest von keiner effizienten Wechselwirkung des Thiazol-N auszugehen ist.

(5) 4-Oxobutansäurederivate und Butansäurederivate

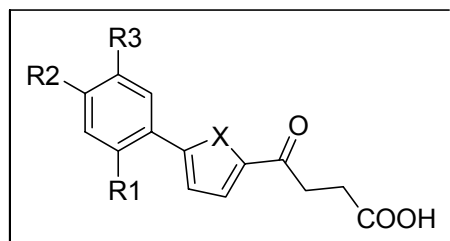


Abbildung 60: Strukturformel der 4-Oxobutansäurederivate (R, X siehe Text)

Die Darstellung der 4-Oxobutansäurederivate erfolgte über eine Suzuki-Kupplung und anschließende Friedel-Crafts-Acylierung. Die darauf folgende Wolff-Kishner-Reduktion führte zu den Butansäuren.

Drei Fragestellungen ergaben sich:

1. Welchen Einfluss hat die Alkylkettenlänge auf die Aktivitäten? Tatsächlich ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den entsprechenden Propan- und Butansäurederivaten erkennen. Wie auch schon bei der Analyse der Docking-Lösungen anzunehmen, bieten beide Alkylketten die Möglichkeit für die Carboxylgruppe in die Anionen-Bindetasche zu binden, bei gleichzeitiger Einpassung des Biarylteiles in die Spezifitätstasche.
2. Welchen Einfluss üben die verschiedenen Substituenten aus? Die nitrosubstituierten Derivate zeigten wiederum die größte Aktivität. Eine zusätzliche Fluor-Substitution hatte eine Aktivitätsminderung zur Folge. Die Docking-Lösungen legten dabei nahe, dass das *o*-Fluor-*m*-nitroderivat in der Lage sein sollte polare Wechselwirkungen mit Tyr309 und dem Leu300-NH-backbone auszubilden, der zusätzliche elektronenziehende Fluorsubstituent diese Wechselwirkungen aber schwächt. Dahingegen lassen die Docking-Ergebnisse für das noch weniger aktive *o*-Fluor-*p*-nitroderivat vermuten, dass diese Wechselwirkungen der Nitrogruppe aus sterischen Gründen überhaupt nicht möglich sind.
3. Welchen Einfluss hat die 4-Oxogruppe? Diese Funktion sollte etwaige H-Brücken-Donoren in deren Umgebung adressieren (Ala299-NH, Cys298-SH, Trp20-NH). Allerdings liegen die Aktivitäten der Oxobutansäuren in der gleichen Größenordnung wie die der Butansäuren. Damit kann nicht von einer gerichteten Wechselwirkung der Ketofunktion ausgegangen werden.

(6) Methoxyessigsäuren

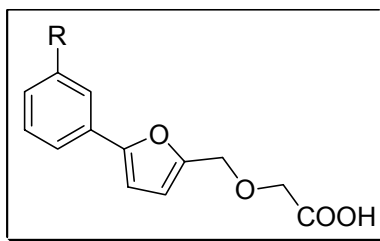


Abbildung 61: Strukturformel der Methoxyessigsäuren (R, siehe Text)

Die Synthese der Methoxyessigsäurederivate startete analog den Propansäureverbindungen im ersten Schritt mit der Darstellung des entsprechenden

5-Phenylfurfurals über eine Suzuki-Kupplung, welches dann, nach Reduktion zum Alkohol, mittels der Williamson'schen Ethersynthese mit 2-Bromessigsäureethylester und anschließender Verseifung zum Produkt führte.

Mit der zusätzlichen Etherfunktion sollte den Verbindungen die Möglichkeit gegeben werden, umgebende H-Brücken-Donoren in der Bindetasche zu adressieren (Cys298-SH, Trp20-NH).

Allerdings zeigten die Methoxyessigsäurederivate aufgrund der Labilität der Etherfunktion, die durch die Anwesenheit der sauren Carboxylfunktion begünstigt wurde, eine sehr geringe Stabilität. Nur das nitrosubstituierte Derivat gelangte zur Testung, zeigte allerdings eine geringere Aktivität als die nitrosubstituierten Propan- und Butansäurederivate. Von einer zusätzlichen polaren Wechselwirkung der Etherfunktion kann daher nicht ausgegangen werden.

Das rationale Wirkstoffdesign, das auf dem vereinfachten Pharmakophormodell basierte, ging aus von einer festen Konformation des Enzymes, die durch die Leitstrukturen induziert wurde und über Kristallstrukturanalyse zugänglich war. Vor allem Struktur-Wirkungs-Untersuchungen bezüglich der Spezifitätstasche waren dabei von Interesse.

In einem weiteren Schritt zogen wir zusätzlich noch die Kristallstruktur der AR im Komplex mit IDD594 hinzu. Es war zu erkennen, dass IDD594 einen Teil der Bindetasche in Anspruch nimmt, den sowohl die Leitstrukturen als auch die daraus entwickelten Liganden nicht besetzten. Ziel war es deshalb eine Grundstruktur zu entwerfen, die sowohl die Erfordernisse des zuvor erarbeiteten Pharmakophormodells erfüllte und zugleich den bisher nicht besetzten Teil der IDD594-Bindetasche einnimmt. Damit sollten zu den für das Pharmakophormodell beschriebenen Wechselwirkungen, zusätzliche hydrophobe Wechselwirkungen des neuen Liganden mit diesem Teil der Bindetasche und daraus resultierend Aktivitätssteigerungen erzielt werden.

Vollauf erfüllen konnten diese Voraussetzungen in den Docking-Ergebnissen die entwickelten Triarylessigsäurederivate.

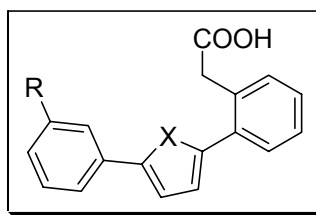


Abbildung 62: Strukturformel der Triarylessigsäurederivate (R, X siehe Text)

Deren Synthese begann ein weiteres Mal mit einer Suzuki-Kupplung von Furan-2-boronsäure mit 2-Bromphenylelessigsäuremethylester. Das Kupplungsprodukt wurde in 2-Position des Furanringes bromiert und wiederum suzuki-gekuppelt mit verschiedenartig substituierten Phenylboronsäuren. Anschließende Verseifung führte zu den gewünschten Produkten.

Bei der Testung zeigte sich keine Verbesserung der Aktivität. Wiederum waren die nitrosubstituierten Derivate die potentesten dieser Messreihe, allerdings geringfügig schwächer als die nitrosubstituierten Propansäurederivate. Dies machte deutlich, dass die Liganden von einem zusätzlichen Phenylring nicht profitieren konnten. Ein Grund dafür könnte die veränderte Geometrie mit der einhergehenden verminderten Flexibilität der Triaryle sein, die eventuell eine optimale Einpassung in die Spezifitätstasche verhindern und damit die polaren Wechselwirkungen der Nitrogruppe schwächen.

Die trifluormethylsubstituierten Derivate zeigen überraschend geringe Aktivitäten, die sogar niedriger waren als die der unsubstituierten und methylsubstituierten Verbindungen. Die Gründe hierfür aufzuklären (z.B. über entsprechende Kristallstrukturen), verbleibt für Folgeprojekte.

Ein dritter struktur-basierter Ansatz ging aus von einer neuen Bindetaschen-Konformation der AR, die aufgrund von molekulardynamischen Untersuchungen postuliert wurde. Diese Konformation wurde im Arbeitskreis von Prof. Dr. Klebe bei einer Arbeit erhalten, die zum Ziel hatte, den für die AR zugänglichen Konformationsraum weiter abzudecken. Dazu wurden zehn Molekulardynamik-Simulationen durchgeführt, bei denen insbesondere Konformationsänderungen von Phe122 auffielen, die eine kleine Subtasche öffneten und sich zudem konzertierte Bewegungen von Tyr309 und der Schleifenregion um Leu300 zeigten, die zusätzlichen Raum im „unteren“ Teil der Bindetasche erzeugten. Ziel war es nun zunächst geeignete Liganden zu entwerfen, welche eine oder beide neue

Bindetaschenkonformationen stabilisieren und damit zugänglich machen können. Der theoretische Entwurf neuer Liganden ging zunächst aus von den im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Biarylpropansäuren. Ein zusätzlicher Phenylrest in *ortho*-Position zum Furanring sollte die Bindetasche im Bereich von Leu300 erweitern, ein flexibler Phenoxyrest in der anderen *ortho*-Position die „Phe122-Tasche“. Die potentiellen Liganden lieferten gute Dockingergebnisse. Darauf basierend entwarfen wir unter Berücksichtigung aller entscheidenden wechselwirkenden Gruppen ein neues Grundgerüst, welches synthetisch gut zugänglich war und Raum ließ für weitere chemische Modifikationen, nämlich ein Benzodiazepin-Grundgerüst.

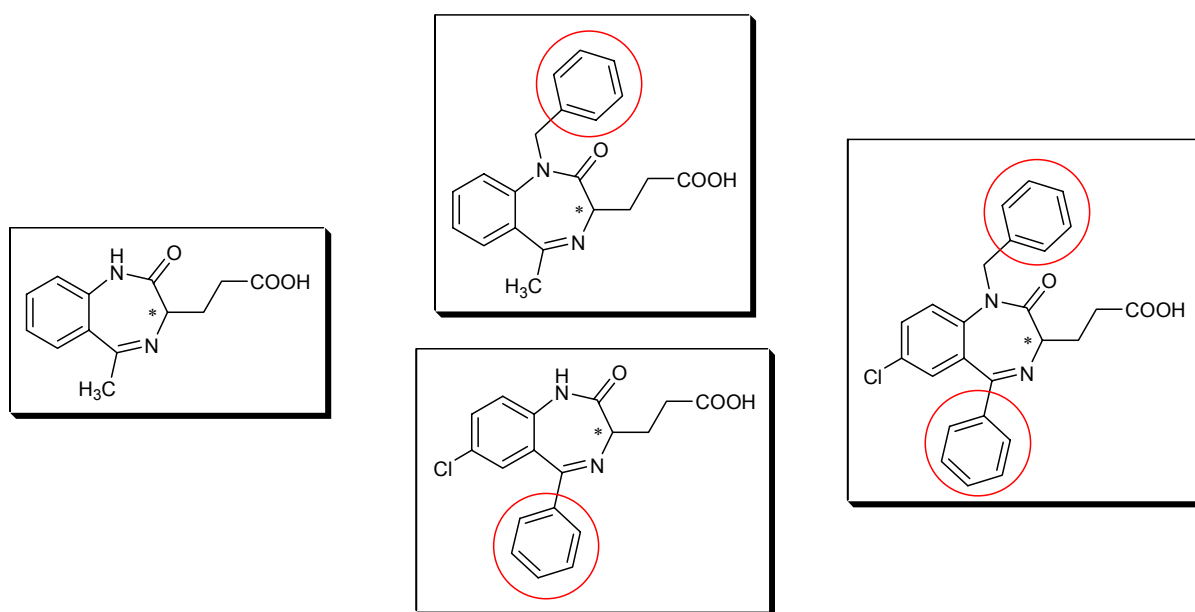


Abbildung 63: Strukturformeln der synthetisierten Benzodiazepine

Die Synthese von insgesamt acht Derivaten erfolgte ausgehend von 5-Chlor-2-aminobenzophenon bzw. 2-Aminoacetophenon und dem jeweils enantiomerenreinen Fmoc-geschützten Glutaminsäure-5-*tert*-butylester durch Ringschluss zum Benzodiazepin. Abspaltung der *tert*-Butylschutzgruppe nach etwaiger N1-Benzilyerung ergab die gewünschten Produkte.

Bei der Testung waren die zwei Enantiomere mit einem 2-Benzyl- und 5-Phenylrest nicht im Testmedium löslich.

Lediglich die beiden Enantiomere mit der phenylsubstituierten 5-Position zeigten moderate Aktivitäten. Die anderen vier Verbindungen zeigten keine Aktivität in unserem Testsystem. Damit scheinen die Benzodiazepinderivate nicht in der Lage zu

sein eine Anpassung im Sinne der Subtaschen-Erweiterungen zu induzieren. Lediglich für die moderat aktiven Liganden scheint eine Konformationsänderung im Bereich von Leu300 möglich.

Nach der Auswertung dieser Messreihe erscheint es sinnvoll in Folgestrukturen wieder eine erhöhte Flexibilität einzuführen, um speziell die Beweglichkeit zwischen dem Carboxyl-Anker und dem hydrophoben Teil des Liganden, der in die Spezifitätstasche binden soll, zu ermöglichen.

Die Entwicklung solcher Strukturen, die dann eventuell in der Lage sind die neue(n) Konformation(en) zu stabilisieren, erscheint aber nach wie vor interessant und verbleibt als zukünftiges Ziel für Folgearbeiten dieses Projektes.

C) Experimenteller Teil

6 Experimentelle Daten

6.1 Allgemeine Angaben zu Geräten und Arbeitstechniken

Dünnschichtchromatographie:

Es wurden DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ der Firma Merck bzw. Fluka verwendet und DC-Alufolien RP-18 F_{254s} der Firma Merck. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht bei 254 nm und 365 nm.

Säulenchromatographie:

Bei der säulenchromatographischen Reinigung der Rohprodukte kam Kieselgel 60, Korngröße 0.040 – 0.063 mm der Firma Merck als Sorbens zum Einsatz. Die jeweils eingesetzte mobile Phase findet sich in der Beschreibung der einzelnen Verbindungen. Bei den angegebenen Mischungsverhältnissen handelt es sich um Volumenanteile.

Schmelzpunkte (Fp.):

Die Schmelzpunkte wurden mit Schmelzpunktbestimmungsgeräten der Firma Büchi (B-540) ermittelt und wurden unkorrigiert angegeben.

NMR-Spektren:

Die Spektren wurden mit dem Spektrometer JEOL Eclipse plus aufgenommen (¹H-NMR: 500 MHz oder 400 MHz, ¹³C-NMR: 125 MHz oder 100 MHz). Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben und beziehen sich auf die δ -Skala. Als interne Standards bei ¹H- und ¹³C-Spektren dienten die undeuterten Lösungsmittelanteile (CDCl₃ bei δ = 7.26 (¹H-NMR) und δ = 77.00 (¹³C-NMR), CD₃OD auf δ = 3.30 (¹H-NMR) und δ = 49.05 (¹³C-NMR), (CD₃)₂CO auf δ = 2.05 (¹H-NMR) und δ = 29.84 (¹³C-NMR), (CD₃)₂SO auf δ = 2.50 ppm (¹H-NMR) und δ = 39.52 (¹³C-NMR)).²¹⁷ Bei den ¹⁹F-Spektren wurde die geräteinterne Kalibrierung auf CFCI₃ herangezogen.

Die Kopplungskonstanten *J* werden in Hz angegeben. Zur Charakterisierung der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, b = Breit, d = Dublett, dd = Dublett vom Dublett, t = Triplett, tt = Triplett vom Triplett, q = Quartett, m = Multipllett.

Falls nicht anders angegeben, erfolgten die Messungen bei Raumtemperatur.

IR-Spektren:

Die Aufnahmen wurden an einem Perkin Elmer Paragon 1000 Infrarot-Spektrometer durchgeführt. Die Verbindungen wurden als KBr-Presslinge gemessen. Die Absorptionen sind in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben und mit w (schwach), m (mittel) und s (stark) gekennzeichnet.

Massenspektren (MS):

Die Spektren wurden mit dem Massenspektrometer Hewlett Packard 5989A mit folgenden Techniken aufgenommen: Elektronenstoß-Ionisation (EI) bei 70 eV Anregungsenergie oder Chemische Ionisation (CI) mit Methan als Reaktandgas.

Hochaufgelöste Massenspektren mit Elektronenstoß-Ionisation (EI-HRMS) wurden mit dem Spektrometer JMS-GCmate II gemessen.

Fast Atom Bombardement (FAB) – HRMS wurde auf einem JEOL Mstation JMS-700 aufgenommen (Inertgas: Xenon, Matrix: 3-Nitrobenzylalkohol, Energie: 6 keV).

Falls vorhanden sind das Molekülion (M^+), sowie die Bruchstücke ($m/z = \text{Masse} / \text{Ladung}$) mit der höchsten relativen Intensität in absteigender Reihenfolge angegeben.

Optische Drehung:

Die optische Drehung ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$) chiraler Substanzen wurde mit einem Perkin Elmer 241 Polarimeter bestimmt.

Sonstiges:

- Alle handelsüblichen Lösungsmittel wurden vor ihrer Verwendung destilliert. Falls erforderlich, erfolgte die Reinigung und Trocknung nach Standardverfahren.²¹⁸
- Feuchtigkeitsempfindliche Reagenzien wurden mittels Spritzen über Septen zugegeben.
- Als Inertgas dienten Argon oder Stickstoff in handelsüblicher Qualität ohne weitere Behandlung.

- Modellingstudien wurden von Dr. Matthias Zentgraf und Dr. Holger Steuber aus dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Klebe in Marburg mit dem Programm AutoDock 3.0.5²¹⁹ durchgeführt, unter Verwendung des genetischen Algorithmus von Lamarck und einer Kraft-Feld basierten Scoring-Funktion als „Fitness-Funktion“.
- Die biologische Testung erfolgte an der Philipps-Universität Marburg und wurde durchgeführt von den Mitarbeitern Dr. Holger Steuber und Cornelia Koch des Arbeitskreises von Prof. Dr. Klebe.

6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Synthese

AAV1a: Kupplung von Arylbromiden mit Arylboronsäuren in wässrigem Medium

Die Bromkomponente, 1.0 – 1.4 Äquivalente der Arylboronsäure, Tetrabutylammoniumbromid (1.0 Äquivalente), Kaliumcarbonat (2.5 Äquivalente) und Palladiumacetat (5 mg pro mmol Arylbromid, mindestens 20 mg) werden in wenig Wasser gelöst bzw. suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 3 Stunden kräftig gerührt. Bei Agglomeration des Ansatzes werden wenige ml Aceton zugegeben bis zur Auflösung des Agglomerats. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Zu den vereinigten organischen Phasen werden Aktivkohle (ca. 1 g pro mmol Arylbromid) und Natriumsulfat gegeben und es wird 30 Minuten lang gerührt. Das Gemisch wird filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Der verbleibende Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

(Modifizierte Vorschrift¹⁸⁶)

AAV1b: Kupplung von Arylbromiden mit Arylboronsäuren in einem heterogenen Lösungsmittelgemisch

Die Apparatur wird während der gesamten Reaktion unter Inertgas (Argon oder Stickstoff) betrieben. Die verwendeten Lösungsmittel werden durch Einleiten von Stickstoff vom Sauerstoff befreit. Die Bromkomponente und 1.0 – 2.5 Äquivalente der Boronsäure werden in einer Mischung aus 1,2-Dimethoxyethan und 2N wässriger Natriumcarbonatlösung (1:1) gelöst bzw. suspendiert. Es werden Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) [Pd(PPh₃)₄] (50 mg pro mmol) und [1,1'-Bisdiphenylphosphino]ferrocen]palladium(II)chlorid [PdCl₂*dppf] (25 mg pro mmol) zugegeben. Der Ansatz wird 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird vollständig am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wird durch

Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

AAV2: Umsetzung von aromatischen Aldehyden mit Malonsäure zu Arylacrylsäuren

Der entsprechende Aldehyd wird mit 1.2 Äquivalenten Malonsäure (125 mg/mmol Aldehyd) in einer Mischung aus trockenem Pyridin (0.5 ml/mmol Aldehyd) und Piperidin (0.02 ml/mmol Aldehyd) 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung in eine intensiv gerührte Mischung aus 30 ml Eis, 30 ml Wasser und 30 ml konzentrierter Salzsäure gegossen. Der entstehende Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser und wenig *n*-Pentan gewaschen und getrocknet.

AAV3: Hydrierung von Biarylacrylsäuren

Die Biarylacrylsäure wird in Methanol, Ethylacetat oder in einem Gemisch aus beiden Lösungsmitteln, eventuell unter gelindem Erwärmen, gelöst. Die Hydrierung erfolgt mittels einer Hydrierapparatur unter Normaldruck bei Raumtemperatur mit Palladium auf Aktivkohle bzw. Palladium auf Strontiumcarbonat. Nach Beendigung der Hydrierung (Kontrolle über den H₂-Verbrauch) wird der Reaktionsansatz durch ein Gemisch von Kieselgel/Kieselgur (1/1) filtriert und am Rotationsverdampfer vollständig vom Lösungsmittel befreit. Die weitere Aufreinigung erfolgt, falls erforderlich, säulenchromatographisch an Kieselgel.

AAV4: Acylierung von Heteroarylen

Die Apparatur wird während der gesamten Reaktion unter Inertgas (Argon oder Stickstoff) betrieben. In einem Seitenhalskolben wird die Heteroarylkomponente in Nitrobenzol bzw. Dichlorethan gelöst und pulverisiertes Bernsteinsäureanhydrid (1.0 Äquivalente) wird zugegeben. Das Gemisch wird auf 0°C abgekühlt und mit wasserfreiem Aluminiumchlorid (1.2 – 2.0 Äquivalente) versetzt. Der Ansatz wird für 5 Stunden bei 0°C gerührt, dann lässt man unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Der Fortschritt der Reaktion wird mittels DC kontrolliert und gegebenenfalls wird weiter gerührt.

Nach Beendigung der Reaktion wird 10%ige wässrige HCl zum Ansatz

gegeben und man lässt für 30 Minuten rühren. Es wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert, bevor die vereinigten organischen Phasen wiederum mit 5%iger wässriger KOH-Lösung extrahiert werden. Die wässrige Phase wird mit 20%iger HCl auf pH=1 gestellt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

AAV5: Reduktion von Heteroarylaldehyden zu Alkoholen mit Natriumborhydrid

Die Aldehydkomponente wird in einer ausreichenden Menge THF, eventuell durch gelindes Erwärmen, gelöst. Dazu wird Natriumborhydrid (30 mg pro mmol Aldehyd) gegeben und es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird eine Stunde gerührt und dann dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird vollständig am Rotationsverdampfer entfernt.

AAV6: Umsetzung von primären Alkoholen mit Thionylchlorid zu Chloriden

Der primäre Alkohol wird in ausreichend trockenem Dichlormethan gelöst. Zum Ansatz gibt man 1.2 Äquivalente Thionylchlorid und lässt für eine Stunde bei Raumtemperatur rühren. Das Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid werden entfernt. Der verbleibende Rückstand wird sofort weiter umgesetzt.

AAV7: Darstellung von Diethylmalonaten aus Chloriden

Unter Inertgasatmosphäre suspendiert man Natriumhydrid (60%ig in Paraffinöl, 2.0 Äquivalente) in trockenem THF und kühlt im Eisbad. Es wird tropfenweise Diethylmalonat (2.0 Äquivalente) zum Reaktionsansatz gegeben. Der Ansatz erwärmt sich langsam auf Raumtemperatur und es wird weiter gerührt bis eine klare Lösung erhalten wird.

Die Chloridkomponente (1.0 Äquivalente), in ausreichend trockenem THF gelöst, wird tropfenweise zugegeben und man lässt bei Raumtemperatur für 18 Stunden rühren. Das Lösungsmittel wird vollständig am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit Ether aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird

über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird vollständig am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

AAV8: Umsetzung von Diethylmalonaten zu Carbonsäuren

Die Diethylmalonat-Komponente wird in 6M wässriger HCl gelöst bzw. suspendiert und sechs Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5%iger KOH extrahiert, dann wird die wässrige alkalische Phase mit 20%iger wässriger HCl auf pH=1 gestellt. Es bildet sich langsam ein Niederschlag, der abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird.

AAV9: Verseifung von Carbonsäureethylestern mit LiOH

Der Carbonsäureethylester (1.0 Äquivalente) wird in THF/MeOH (1/1) gelöst und es wird 0.2 ml Wasser zugegeben. Nach Zugabe von LiOH (2.0 Äquivalente) lässt man 12 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Nach Zugabe von Ethylacetat stellt man unter kräftigem Rühren mit 10%iger wässriger HCl auf pH=1 ein und extrahiert dann dreimal mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und nach der Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Der verbleibende Rückstand wird mehrmals in wenig Diethylether aufgenommen und der Diethylether wird jeweils wieder abgedampft.

AAV10: Umsetzung von Alkoholen mit Ethyl-2-bromacetat

Unter Inertgasatmosphäre wird die Alkoholkomponente in trockenem THF gelöst. Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl; 1.1 Äquivalente) wird portionsweise zugegeben und es wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Ethyl-2-bromacetat (1.0 Äquivalente) lässt man für 7 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Dann fügt man Wasser zum Reaktionsansatz hinzu, lässt für 10 Minuten rühren und schüttelt dreimal mit Ethylacetat aus. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das

Lösungsmittel wird dann vollständig am Rotationsverdampfer entfernt. Die weitere Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel.

AAV11: Verseifung von Carbonsäuremethylestern mit Kaliumcarbonat

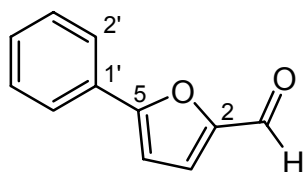
Die Esterkomponente wird in Methanol gelöst (5 ml pro mmol) und Kaliumcarbonat (3.0 Äquivalente) wird zugegeben. Unter Rühren tropft man solange Wasser zu, bis sich der beim Eintropfen gebildete Niederschlag gerade noch löst. Dann wird 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle). Wasser wird zum Ansatz hinzu gegeben (5 ml pro mmol Esterkomponente) und es wird mit Diethylether gewaschen (dreimal je 10 ml). Nach Ansäuern der wässrigen Phase mit 10%iger wässriger HCl auf pH=1, wird diese mit Ethylacetat extrahiert (dreimal 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird dann vollständig am Rotationsverdampfer entfernt.

AAV12: Reduktion von Oxocarbonsäuren zu Carbonsäuren

Zu einer gerührten Lösung der Oxocarbonsäure (1.0 Äquivalente) in Diethylenglykol (DEG) (2 ml pro mmol Oxocarbonsäure) werden Hydrazinmonohydrat (4.0 Äquivalente) und Kaliumhydroxid (4.0 Äquivalente) gegeben. Der Reaktionsansatz wird 7 Stunden auf 180 °C erhitzt. Nach Abkühlen des Ansatzes wird mit der 5-fachen Menge an Wasser (bezogen auf DEG) verdünnt. Es wird einmal mit Ethylacetat gewaschen. Dann wird die wässrige Phase mit 10%iger wässriger HCl auf pH=1 gebracht und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden wiederum mit 5%iger wässriger KOH-Lösung extrahiert und der pH-Wert der wässrigen Phase wird anschließend mit 10%iger wässriger HCl auf pH=1 eingestellt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

6.3 Verbindungsdaten

BIARYLCARBOXALDEHYDE

5-Phenylfuran-2-carbaldehyd**Schl12001**

$M_r = 172.18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

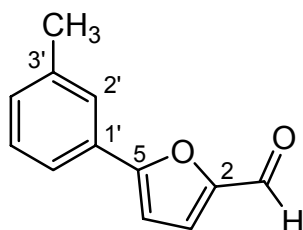
Gemäß **AAV1a** aus Phenylboronsäure (536 mg, 4.40 mmol) und 5-Bromfuran-2-carbaldehyd (700 mg, 4.00 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (n-Hexan/Ethylacetat = 4/1).

Ausbeute: 610 mg (89 %) gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 6.82 (m, 1H, H-4), 7.30 (m, 1H, H-3), 7.35 – 7.45 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.78 – 7.83 (m, 2H, H-2', H-6'), 9.62 (s, 1H, CHO)

MS (EI) m/z (%) = 172 (100, M^+), 115 (82), 105 (95), 77 (61), 51 (24)

MS (CI) m/z (%) = 173 (100, $[M+H]^+$)

5-(3-Methylphenyl)furan-2-carbaldehyd**Schl12004**

$M_r = 186.21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV1a** aus 3-Methylphenylboronsäure (598 mg, 4.40 mmol) und 5-Bromfuran-2-carbaldehyd (700 mg, 4.00 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (n-Hexan/Ethylacetat = 4/1).

Ausbeute: 650 mg (87 %) oranger Feststoff

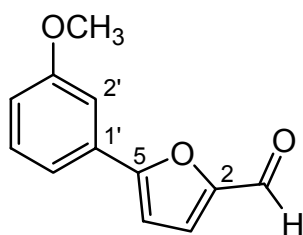
H-NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.41 (s, 3H, CH_3), 6.82 (m, 1H, H-4), 7.20 (m, 1H, H-4'), 7.30 – 7.34 (m, 2H, H-3, H-5'), 7.61 (m, 1H, H-6'), 7.66 (s, 1H,

H-2'), 9.63 (s, 1H, CHO)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ_C (ppm) = 21.4 (CH₃), 107.6 (C-4), 122.5 (C-3), 125.9 (Phenyl-C), 127.8 (Phenyl-C), 127.9 (Phenyl-C), 128.8 (Phenyl-C), 130.6 (Phenyl-C), 138.8 (Phenyl-C), 151.9 (C-2), 159.7 (C-5), 177.2 (C=O)

5-(3-Methoxyphenyl)furan-2-carbaldehyd

Schl12016



C₁₂H₁₀O₃

M_r = 202.21 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV1a** aus 3-Methoxyphenylboronsäure (729 mg, 4.80 mmol) und 5-Bromfuran-2-carbaldehyd (700 mg, 4.00 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (n-Hexan/Ethylacetat = 4/1).

Ausbeute: 680 mg (84 %) oranger Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm) = 3.86 (s, 3H, OCH₃), 6.83 (m, 1H, H-4), 6.92 – 6.95 (m, 1H, H-4'), 7.31 (m, 1H, H-3), 7.32 – 7.35 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.38 – 7.40 (m, 1H, H-5'), 9.64 (s, 1H, CHO)

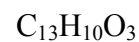
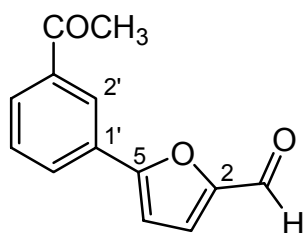
¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ_C (ppm) = 55.4 (OCH₃), 107.9 (C-4), 110.3 (Aryl-C), 115.7 (Aryl-C), 117.8 (Aryl-C), 123.4 (Aryl-C), 130.0 (Aryl-C), 130.2 (Aryl-C), 152.0 (C-2), 159.2 (C-5), 160.0 (C-3'), 177.2 (C=O)

MS (EI) m/z (%) = 202 (100, M⁺), 145 (30)

MS (CI) m/z (%) = 203 (100, [M+H]⁺)

5-(3-Acetylphenyl)furan-2-carbaldehyd

Schl12019



$$M_r = 214.22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Gemäß **AAV1a** aus 3-Acetylphenylboronsäure (790 mg, 4.80 mmol) und 5-Bromfuran-2-carbaldehyd (700 mg, 4.00 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (n-Hexan/Ethylacetat = 4/1).

Ausbeute: 536 mg (63 %)

blass-oranger Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.67 (s, 3H, CH_3), 6.94 (m, 1H, H-4), 7.34 (m, 1H, H-3), 7.56 (m, 1H, H-5'), 7.96–7.98 (m, 1H, H-6'), 8.01–8.03 (m, 1H, H-4'), 8.36–8.37 (m, 1H, H-2'), 9.69 (s, 1H, CHO)

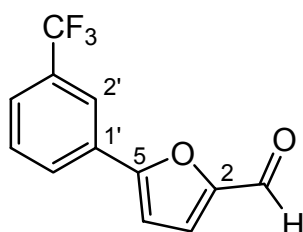
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ_{C} (ppm) = 26.7 (CH_3), 108.4 (C-4), 123.2 (Aryl-C), 124.8 (Aryl-C), 129.2 (Aryl-C), 129.3 (Aryl-C), 129.4 (Aryl-C), 129.5 (Aryl-C), 137.7 (Aryl-C), 152.3 (C-2), 158.1 (C-5), 177.3 (C=O), 197.3 (Ph-C=O)

MS (EI) m/z (%) = 214 (86, M^+), 199 (39), 115 (34)

MS (CI) m/z (%) = 215 (100, $[M+H]^+$)

5-(3-(Trifluormethyl)phenyl)furan-2-carbaldehyd

Schl12022



$$M_r = 240.18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Gemäß **AAV1a** aus 3-(Trifluormethyl)phenylboronsäure (1.82 g, 9.60 mmol) und

C) Experimenteller Teil

5-Bromfuran-2-carbaldehyd (1.40 g, 8.00 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (n-Hexan/Ethylacetat = 4/1).

Ausbeute: 1.43 g (74 %) oranger Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ_H (ppm) = 6.93 (m, 1H, H-4), 7.34 (m, 1H, H-3), 7.57 (m, 1H, H-5'), 7.64 (m, 1H, H-6'), 7.99 (m, 1H, H-4'), 8.04 (s, 1H, H-2'), 9.68 (s, 1H, CHO)

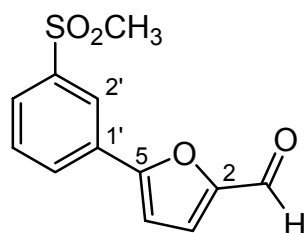
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ_C (ppm) = 108.7 (C-4), 122.0 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz, Aryl-C), 123.3 (C-3), 123.7 (q, *J*_{C-F} = 272.9 Hz, CF₃), 126.1 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz, Aryl-C), 128.3 (Aryl-C), 129.6 (Aryl-C), 129.7 (Aryl-C), 131.6 (q, *J*_{C-F} = 32.3 Hz, C-3'), 152.4 (C-2), 157.5 (C-5), 177.4 (C=O)

MS (EI) m/z (%) = 240 (100, M⁺), 183 (32)

MS (CI) m/z (%) = 241 (100, [M+H]⁺), 221 (10), 173 (11)

5-(3-(Methylsulfonyl)phenyl)furan-2-carbaldehyd

Schl12104



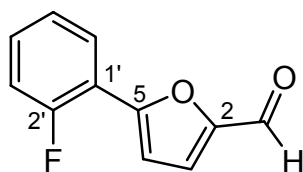
C₁₂H₁₀O₄S

M_r = 250.27 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV1b** aus 1-Brom-3-(methylsulfonyl)benzol (1.88 g, 8.00 mmol) und 5-Formylfuran-2-boronsäure (1.23 g, 8.80 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/Isohexan = 3/2).

Ausbeute: 1.83 g (92 %) oranger Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ_H (ppm) = 3.11 (s, 3H, SO₂CH₃), 6.98 (m, 1H, H-4), 7.35 (m, 1H, H-3), 7.67 (m, 1H, H-5'), 7.95 (m, 1H, H-6'), 8.10 (m, 1H, H-4'), 8.34 (m, 1H, H-2'), 9.70 (s, 1H, CHO)

5-(2-Fluorphenyl)furan-2-carbaldehyd**Schl12092** $C_{11}H_7FO_2$ $M_r = 190.17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV1a** aus 2-Fluorphenylboronsäure (1.01 g, 7.20 mmol) und 5-Bromfuran-2-carbaldehyd (1.26 g, 7.20 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 4/1).

Ausbeute: 1.11 g (81 %) gelber Feststoff

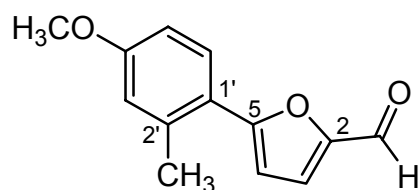
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 7.02 (m, 1H, H-4), 7.16 (m, 1H, H-3'), 7.25 (m, 1H, H-4'), 7.34 (m, 1H, H-3), 7.35 – 7.39 (m, 1H, H-5'), 8.01 (m, 1H, H-6'), 9.68 (s, 1H, CHO)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ_{C} (ppm) = 112.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 12.5 \text{ Hz}$, C-4), 116.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.1 \text{ Hz}$, Aryl-C), 117.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 11.5 \text{ Hz}$, Aryl-C), 123.4 (Aryl-C), 124.6 (Aryl-C), 127.2 (Aryl-C), 130.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.6 \text{ Hz}$, Aryl-C), 151.5 (C-2), 153.5 (C-5), 159.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 253.4 \text{ Hz}$, C-2'), 177.3 (C=O)

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 470 MHz) δ_{F} (ppm) = - 112.6

MS (EI) m/z (%) = 190 (100, M^+), 133 (60), 69 (29), 57 (44)

MS (CI) m/z (%) = 191 (100, $[M+H]^+$), 145 (30), 127 (28), 117 (14), 103 (17)

5-(4-Methoxy-2-methylphenyl)furan-2-carbaldehyd**Schl12095** $C_{13}H_{12}O_3$ $M_r = 216.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

C) Experimenteller Teil

Gemäß **AAV1a** aus (4-Methoxy-2-methyl)phenylboronsäure (1.00 g, 6.00 mmol) und 5-Bromfuran-2-carbaldehyd (1.12 g, 6.40 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 7/3).

Ausbeute: 1.27 g (98 %) leuchtend-oranger Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.52 (s, 3H, CH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 6.63 (m, 1H, H-4), 6.79 – 6.83 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.31 (m, 1H, H-3), 7.74 (m, 1H, H-6'), 9.62 (s, 1H, CHO)

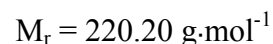
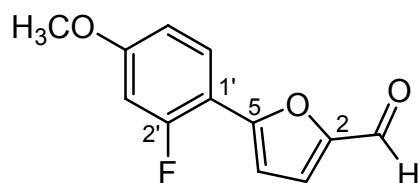
¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ_{C} (ppm) = 22.1 (CH₃), 52.3 (OCH₃), 109.9 (Aryl-C), 111.7 (Aryl-C), 116.9 (Aryl-C), 121.4 (Aryl-C), 123.5 (Aryl-C), 129.9 (Aryl-C), 137.9 (Aryl-C), 151.4 (C-2), 159.7 (C-5), 160.4 (C-4'), 177.2 (C=O)

MS (EI) m/z (%) = 216 (100, M⁺), 201 (16), 188 (8), 173 (12), 159 (33), 144 (8), 115 (16)

MS (CI) m/z (%) = 217 (100, [M+H]⁺)

5-(2-Fluor-4-methoxyphenyl)furan-2-carbaldehyd

Schl12047



Gemäß **AAV1a** aus (2-Fluor-4-methoxy)phenylboronsäure (0.68 g, 4.00 mmol) und 5-Bromfuran-2-carbaldehyd (0.84 g, 4.80 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 4/1).

Ausbeute: 410 mg (47 %) grünlich-gelber Feststoff

C) Experimenteller Teil

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm) = 3.85 (s, 3H, OCH₃), 6.71 (m, 1H, H-3'), 6.80 (m, 1H, H-5'), 6.88 (m, 1H, H-4), 7.32 (m, 1H, H-3), 7.92 (m, 1H, H-6'), 9.62 (s, 1H, CHO)

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ_C (ppm) = 55.7 (OCH₃), 102.2 (d, *J*_{C-F} = 25.0 Hz, Aryl-C), 110.2 (d, *J*_{C-F} = 12.5 Hz, Aryl-C), 110.7 (d, *J*_{C-F} = 1.9 Hz, Aryl-C), 110.8 (Aryl-C), 124.1 (d, *J*_{C-F} = 8.6 Hz, Aryl-C), 128.0 (d, *J*_{C-F} = 4.8 Hz, Aryl-C), 151.0 (C-2), 154.1 (C-5), 160.7 (d, *J*_{C-F} = 253.4 Hz, C-2'), 161.8 (d, *J*_{C-F} = 11.5 Hz, C-4'), 176.9 (C=O)

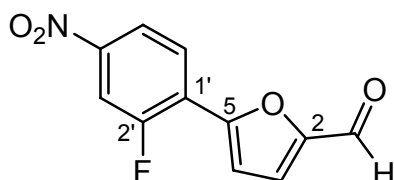
¹⁹F-NMR (CDCl₃, 470 MHz) δ_F (ppm) = - 110.2

MS (EI) m/z (%) = 220 (100, M⁺), 205 (23), 163 (47)

MS (CI) m/z (%) = 221 (100, [M+H]⁺)

5-(2-Fluor-4-nitrophenyl)furan-2-carbaldehyd

Sch12133



C₁₁H₆FNO₄

M_r = 235.17 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV1b** aus 1-Brom-2-fluor-4-nitrobenzol (2.64 g, 12.0 mmol) und Furan-2-boronsäure (1.85 g, 13.3 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 4/1).

Ausbeute: 77 mg (3 %)

blass-roter Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ_H (ppm) = 7.23 (m, H-4), 7.39 (m, H-3), 8.07 (m, H-3'), 8.13 - 8.24 (m, 2H, H-5', H-6'), 9.76 (s, 1H, CHO)

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ_C (ppm) = 112.2 (d, *J*_{C-F} = 26.9 Hz, Aryl-C), 115.2 (d, *J*_{C-F} = 13.4 Hz, Aryl-C), 119.9 (Aryl-C), 122.7 (Aryl-C),

C) Experimenteller Teil

123.3 (d, J_{C-F} = 11.5 Hz, Aryl-C), 127.6 (Aryl-C), 148.1 (d, J_{C-F} = 7.7 Hz, C-4'), 150.6 (C-2), 152.5 (C-5), 158.7 (d, J_{C-F} = 257.2 Hz, C-2'), 177.5 (C=O)

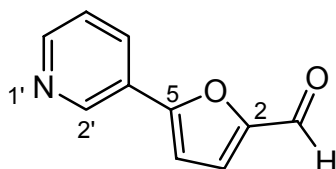
^{19}F -NMR (CDCl₃, 470 MHz) δ_{F} (ppm) = - 108.7

MS (EI) m/z (%) = 235 (100, M^+), 205 (44), 133 (41)

MS (CI) m/z (%) = 236 (100, $[M+H]^+$), 206 (77), 159 (24), 145 (45), 127 (43), 103 (34)

5-(Pyridin-3-yl)furan-2-carbaldehyd

Schl12061



C₁₀H₇NO₂

$M_r = 173.17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV1b** aus 3-Brompyridin (2.84 g, 18.0 mmol) und 5-Formylfuran-2-boronsäure (2.01 g, 15.0 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/Isohexan = 3/1).

Ausbeute: 1.68 g (65 %)

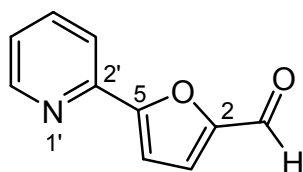
ockerfarbener Feststoff

^1H -NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 6.95 – 6.97 (m, 1H, H-4), 7.34 – 7.35 (m, 1H, H-3), 7.42 – 7.45 (m, 1H, H-5'), 8.16 (m, 1H, H-4'), 8.62 – 8.63 (m, 1H, H-6'), 9.06 (s, 1H, H-2'), 9.70 (s, 1H, CHO)

^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ_{C} (ppm) = 108.7 (Aryl-C), 123.1 (Aryl-C), 123.8 (Aryl-C), 125.2 (Aryl-C), 132.2 (Aryl-C), 146.6 (C-N), 150.3 (C-N), 152.6 (C-2), 156.3 (C-5), 177.4 (C=O)

MS (EI) m/z (%) = 173 (100, M^+), 116 (41)

MS (CI) m/z (%) = 174 (100, $[M+H]^+$)

5-(Pyridin-2-yl)furan-2-carbaldehyd**Schl12064**

$M_r = 173.17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV1b** aus 2-Brompyridin (2.84 g, 18.0 mmol) und 5-Formylfuran-2-boronsäure (2.10 g, 15.0 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan.

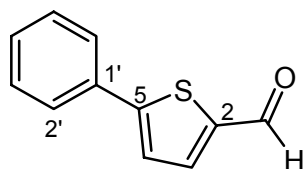
Ausbeute: 1.15 g (44 %) ockerbrauner Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 7.25 (m, 1H, H-4), 7.28 (m, 1H, H-5'), 7.35 (m, 1H, H-3), 7.78 (m, 1H, H-4'), 7.92 (m, 1H, H-3'), 8.65 (m, 1H, H-6'), 9.71 (s, 1H, CHO)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ_{C} (ppm) = 110.7 (Aryl-C), 120.1 (Aryl-C), 123.0 (Aryl-C), 123.9 (Aryl-C), 137.0 (Aryl-C), 147.9 (C-N), 150.0 (C-N), 152.7 (C-2), 158.4 (C-5), 177.7 (C=O)

MS (EI) m/z (%) = 173 (84, M^+), 149 (87), 57 (100)

MS (CI) m/z (%) = 174 (100, $[M+H]^+$)

5-Phenylthiophen-2-carbaldehyd**Schl12007**

$M_r = 188.25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

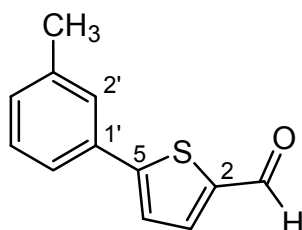
Gemäß **AAV1a** aus Phenylboronsäure (0.54 g, 4.40 mmol) und 5-Bromthiophen-2-carbaldehyd (0.76 g, 4.00 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (n-Hexan/Ethylacetat = 4/1).

C) Experimenteller Teil

Ausbeute:	600 mg (79 %)	gelber Feststoff
¹H-NMR	(CDCl ₃ , 500 MHz) δ _H (ppm) = 7.38 – 7.46 (m, 4H, H-4, H-3', H-4', H-5'), 7.66 – 7.68 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.74 (m, 1H, H-3), 9.89 (s, 1H, CHO)	
¹³C-NMR	(CDCl ₃ , 100 MHz, DEPT) δ _C (ppm) = 124.1 (Aryl-CH), 126.4 (C-2', C-6'), 129.2 (Aryl-CH), 129.4 (C-3', C-5'), 133.0 (qC-1'), 137.4 (Aryl-CH), 142.4 (qC-2), 154.3 (qC-5), 182.8 (C=O)	
MS (EI)	m/z (%) = 189 (18, M ⁺), 187 (100), 115 (58)	
MS (CI)	m/z (%) = 189 (100, [M+H] ⁺)	

5-(3-Methylphenyl)thiophen-2-carbaldehyd

Schl12010



C₁₂H₁₀OS

M_r = 202.27 g·mol⁻¹

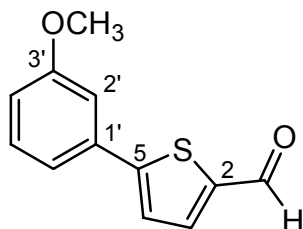
Gemäß **AAV1a** aus 3-Methylphenylboronsäure (600 mg, 4.40 mmol) und 5-Bromthiophen-2-carbaldehyd (760 mg, 4.00 mmol).

Ausbeute:	770 mg (95 %)	braun-oranger Feststoff
¹H-NMR	(CDCl ₃ , 500 MHz) δ _H (ppm) = 2.41 (s, 3H, CH ₃), 7.20 (m, 1H, H-4'), 7.31 (m, 1H, H-5'), 7.38 (m, 1H, H-4), 7.45 – 7.49 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.73 (m, 1H, H-3), 9.88 (s, 1H, CHO)	
¹³C-NMR	(CDCl ₃ , 125 MHz) δ _C (ppm) = 21.3 (CH ₃), 123.5 (Aryl-C), 123.9 (Aryl-C), 127.1 (Aryl-C), 129.0 (Aryl-C), 130.2 (Aryl-C), 132.9 (Aryl-C), 137.3 (Aryl-C), 138.9 (Aryl-C), 142.3 (C-2), 154.5 (C-5), 182.7 (C=O)	
MS (EI)	m/z (%) = 202 (100, M ⁺), 129 (32)	

MS (CI) m/z (%) = 203 (100, $[M+H]^+$)

5-(3-Methoxyphenyl)thiophen-2-carbaldehyd

Schl12025



$C_{12}H_{10}O_2S$

$M_r = 218.27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV1a** aus 3-Methoxyphenylboronsäure (1.47 g, 9.60 mmol) und 5-Bromthiophen-2-carbaldehyd (1.53 g, 8.00 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (n-Hexan/Ethylacetat = 4/1).

Ausbeute: 1.41 g (81 %) oranges Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 3.86 (s, 3H, OCH_3), 6.93 (m, 1H, H-4'), 7.17 – 7.19 (m, 1H, H-2'), 7.24 – 7.27 (m, H-6'), 7.34 (m, 1H, H-5'), 7.39 (m, 1H, H-4), 7.73 (m, 1H, H-3), 9.88 (s, 1H, CHO)

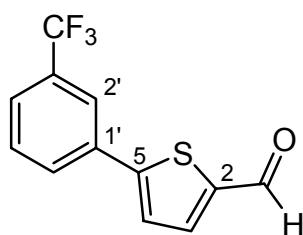
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ_{C} (ppm) = 55.5 (OCH_3), 112.1 (Aryl-C), 115.0 (Aryl-C), 119.1 (Aryl-C), 124.4 (Aryl-C), 130.4 (Aryl-C), 134.4 (Aryl-C), 137.5 (Aryl-C), 142.5 (C-2), 154.2 (C-5), 160.2 (C-3'), 183.0 (C=O)

MS (EI) m/z (%) = 218 (100, M^+), 145 (27)

MS (CI) m/z (%) = 219 (100, $[M+H]^+$)

5-(3-(Trifluormethyl)phenyl)thiophen-2-carbaldehyd

Schl12031

 $C_{12}H_7F_3OS$ $M_r = 256.24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV1a** aus 3-(Trifluormethyl)phenylboronsäure (1.82 g, 9.60 mmol) und 5-Bromthiophen-2-carbaldehyd (1.53 g, 8.00 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (n-Hexan/Ethylacetat = 4/1).

Ausbeute: 1.01 g (53 %)

blass-oranger Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ_{H} (ppm) = 7.46 (m, 1H, H-4), 7.56 (m, 1H, H-5'), 7.64 (m, 1H, H-6'), 7.70 (m, 1H, H-3), 7.83 (m, 1H, H-4'), 7.89 (m, 1H, H-2'), 9.91 (s, 1H, CHO)

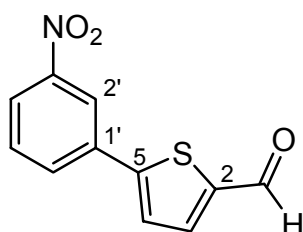
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ_{C} (ppm) = 123.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.8 \text{ Hz}$, Aryl-C), 123.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 272.9 \text{ Hz}$, CF_3), 125.0 (Aryl-C), 125.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.8 \text{ Hz}$, Aryl-C), 129.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 1.5 \text{ Hz}$, Aryl-C), 129.8 (Aryl-C), 131.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.3 \text{ Hz}$, C-3'), 133.9 (Aryl-C), 137.2 (Aryl-C), 143.4 (C-2), 151.9 (C-5), 182.7 (C=O)

MS (EI) m/z (%) = 256 (100, M^+), 183 (48), 83 (39)

MS (CI) m/z (%) = 257 (100, $[M+H]^+$)

5-(3-Nitrophenyl)thiophen-2-carbaldehyd

Schl12127

 $C_{11}H_7NO_3S$ $M_r = 233.24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV1a** aus 3-Nitrophenylboronsäure (1.47 g, 8.80 mmol) und

C) Experimenteller Teil

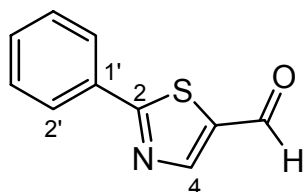
5-Bromthiophen-2-carbaldehyd (1.53 g, 8.00 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 7/3).

Ausbeute: 326 mg (18 %) oranger Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm) = 7.54 (m, 1H, H-4), 7.64 (m, 1H, H-5'), 7.80 (m, 1H, H-3), 7.98 (m, 1H, H-6'), 8.25 (m, 1H, H-4'), 8.53 (m, 1H, H-2'), 9.94 (s, 1H, CHO)

2-Phenylthiazol-5-carbaldehyd

Schl12086



C₁₀H₇NOS

M_r = 189.23 g·mol⁻¹

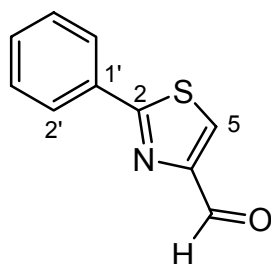
Nach modifizierter Vorschrift¹⁹⁰ werden Thiobenzamid (549 mg, 4.00 mmol) und 2-Chlormalonaldehyd (426 mg, 4.00 mmol) in Aceton (10 ml) unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dabei fällt ein Feststoff aus. Das restliche Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Es verbleibt ein ockerfarbener Feststoff, der ohne weitere Reinigung umgesetzt werden kann.

Ausbeute: 719 mg (95 %) ockerfarbener Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm) = 7.47 – 7.57 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 8.03 – 8.14 (m, 2H, H-2', H-6'), 8.46 (s, 1H, H-4), 10.05 (s, 1H, CHO)

MS (EI) m/z (%) = 189 (26, M⁺), 105 (100), 77 (63), 57 (20), 51 (19)

MS (CI) m/z (%) = 190 (100, [M+H]⁺), 122 (18), 105 (11)

2-Phenylthiazol-4-carbaldehyd**Schl12070**

$$M_r = 189.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

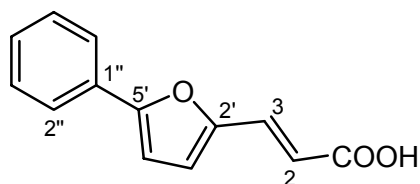
Nach modifizierter Vorschrift¹⁸⁷ wird ein Gemisch aus 4-Iodomethyl-2-phenylthiazol (1.51 g, 5.00 mmol), Urotropin (3.00 g, 21.40 mmol) und Paraformaldehyd (1.00 g) in 50%iger Essigsäure 1 Stunde unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen gießt man das Gemisch in 100 ml Wasser. Es wird viermal mit jeweils 75 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit 100 ml gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird dann vollständig am Rotationsverdampfer entfernt. Es verbleibt ein oranges Öl, welches säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt wird (Isohexan/Ethylacetat = 4/1).

Ausbeute: 477 mg (50 %)

gelbes Öl

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm) = 7.46 – 7.50 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.98 – 8.02 (m, 2H, H-2', H-6'), 8.17 (s, 1H, H-5), 10.10 (s, 1H, CHO)

BIARYLACRYLSÄUREN

(E)-3-(5-Phenylfuran-2-yl)acrylsäure**Schl12002**

$M_r = 214.22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV2** aus 5-Phenylfuran-2-carbaldehyd (1.10 g, 6.10 mmol) und Malonsäure (762 mg, 7.32 mmol).

Ausbeute: 1.14 g (83%) oranger Feststoff

Fp.: 187 °C

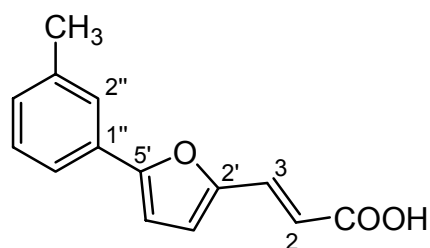
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 6.33 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-2), 7.03 (m, 1H, Furyl-H), 7.13 (m, 1H, Furyl-H), 7.36 (m, 1H, H-4''), 7.42 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-3), 7.44 – 7.48 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.81 – 7.85 (m, 2H, H-2'', H-6''), 12.39 (s, 1H, COOH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ_{C} (ppm) = 108.7 (C-3'), 115.9 (C-4'), 117.9 (=C), 124.1 (C-2'', C-6''), 128.5 (=C), 129.0 (C-3'', C-5''), 129.4 (=C), 130.5 (=C), 150.0 (C-2'), 155.2 (C-5'), 167.4 (COOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2971 (w), 2924 (w), 2829 (w), 2707 (w), 2661 (w), 2592 (w), 1944 (w), 1882 (w), 1830 (w), 1819 (w), 1736 (w), 1680 (s), 1624 (s), 1584 (m), 1561 (m), 1523 (w), 1501 (w), 1483 (w), 1450 (w), 1423 (m), 1373 (w), 1315 (m), 1282 (w), 1270 (m), 1250 (m), 1216 (m), 1066 (w), 1031 (w), 967 (m), 920 (w), 852 (w), 790 (w), 756 (m), 685 (m), 663 (m), 560 (w), 489 (w), 459 (w)

MS (EI+) m/z (%) = 214.1 (100, M^+), 192.1 (21), 168.1 (12), 141.1 (10), 115.3 (28), 105.9 (31), 94.1 (40)

EI-HRMS ber.: 214.0630 gef.: 214.0636

(E)-3-(5-(3-Methylphenyl)furan-2-yl)acrylsäure**Schl12005**

M_r = 228.24 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV2** aus 5-(3-Methylphenyl)furan-2-carbaldehyd (650 mg, 3.50 mmol) und Malonsäure (437 mg, 4.20 mmol).

Ausbeute: 610 mg (76%) oranger Feststoff

Fp.: 153 °C

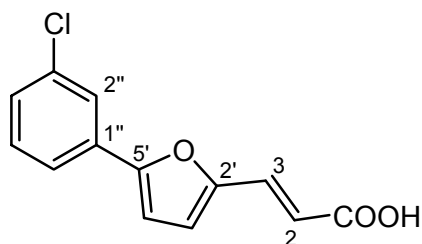
¹H-NMR (Aceton-d₆, 400 MHz) δ_H (ppm) = 2.38 (s, 3H, CH₃), 6.40 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, H-2), 6.94 (m, 1H, Furyl-H), 7.00 (m, 1H, Furyl-H), 7.16 – 7.20 (m, 1H, H-4''), 7.33 (m, 1H, H-5''), 7.48 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H-3), 7.63 – 7.67 (m, 1H, H-6''), 7.68 – 7.71 (m, 1H, H-2''), 10.80 (s, 1H, COOH)

¹³C-NMR (Aceton-d₆, 100 MHz) δ_C (ppm) = 21.4 (CH₃), 108.9 (C-3'), 115.9 (C-4'), 118.5 (=C), 122.3 (=C), 125.6 (=C), 129.7 (=C), 130.1 (=C), 130.7 (=C), 131.8 (=C), 139.4 (C-3''), 151.1 (C-2'), 157.0 (C-5'), 167.8 (COOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2922 (m), 1735 (w), 1686 (m), 1618 (s), 1565 (m), 1522 (w), 1484 (w), 1420 (m), 1365 (w), 1313 (m), 1265 (m), 1251 (m), 1219 (m), 1193 (m), 1027 (w), 970 (w), 944 (w), 829 (w), 800 (w), 781 (m), 691 (w), 681 (w), 661 (w), 568 (w)

MS (EI+) *m/z* (%) = 228.08 (100, M⁺), 184.10 (14), 119.06 (21)

EI-HRMS ber.: 228.0787 gef.: 228.0798

(E)-3-(5-(3-Chlorphenyl)furan-2-yl)acrylsäure**Schl12219** $C_{13}H_9ClO_3$ $M_r = 248.66 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV2** aus 5-(3-Chlorphenyl)furan-2-carbaldehyd (620 mg, 3.00 mmol) und Malonsäure (375 mg, 3.60 mmol).

Ausbeute: 709 mg (95 %) blass-gelber Feststoff

Fp.: 195 °C

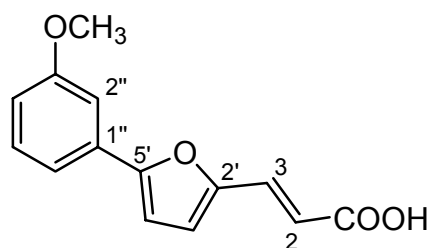
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 6.41 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-2), 7.04 (m, 1H, Furyl-H), 7.25 (m, 1H, Furyl-H), 7.40 (m, 1H, H-4''), 7.41 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-3) 7.48 (m, 1H, H-5''), 7.80 (m, 1H, H-6''), 7.92 (m, 1H, H-2''), 12.40 (s, 1H, COOH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ_{C} (ppm) = 110.1 (C-3'), 116.7 (C-4'), 117.8 (=C), 122.7 (=C), 123.7 (=C), 128.1 (=C), 130.3 (=C), 130.9 (=C), 131.3 (=C), 133.9 (=C), 150.6 (C-2'), 153.5 (C-5'), 167.4 (COOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3068 (m), 2998 (m), 2848 (m), 2688 (m), 2565 (m), 2536 (m), 1937 (w), 1894 (w), 1864 (w), 1793 (w), 1664 (s), 1632 (s), 1574 (s), 1558 (m), 1516 (m), 1458 (m), 1437 (s), 1364 (m), 1333 (s), 1316 (s), 1292 (m), 1275 (s), 1243 (m), 1221 (m), 1191 (m), 1170 (m), 1098 (m), 1079 (m), 1071 (m), 1029 (s), 995 (w), 986 (w), 969 (s), 945 (m), 936 (s), 896 (m), 862 (s), 791 (s), 774 (s), 760 (m), 749 (m), 683 (s), 667 (m), 658 (m), 567 (m), 535 (w), 479 (m)

MS (EI+) m/z (%) = 248.02 (100, M^+), 139.01 (37), 63.03 (11)

EI-HRMS ber.: 248.0240 gef.: 248.0245

(E)-3-(5-(3-Methoxyphenyl)furan-2-yl)acrylsäure**Schl12017**

$M_r = 244.24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV2** aus 5-(3-Methoxyphenyl)furan-2-carbaldehyd (400 mg, 2.00 mmol) und Malonsäure (250 mg, 2.40 mmol).

Ausbeute: 370 mg (77 %)

ockerfarbener Feststoff

Fp.: 167 °C

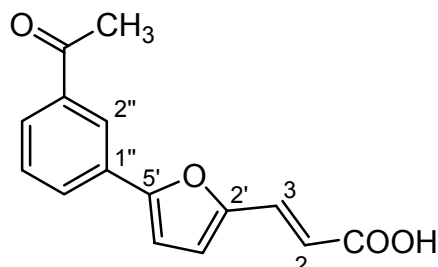
$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 3.86 (s, 3H, OCH₃), 6.41 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-2), 6.92 (m, 1H, H-2''), 6.95 (m, 1H, Furyl-H), 7.03 (m, 1H, Furyl-H), 7.36 (m, 1H, H-5''), 7.39 (m, 1H, H-2''), 7.41 – 7.45 (m, 1H, H-6''), 7.48 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (Aceton- d_6 , 100 MHz) δ_{C} (ppm) = 55.7 (OCH₃), 109.3 (=C), 110.3 (=C), 115.2 (=C), 116.2 (=C), 117.6 (=C), 118.4 (=C), 130.9 (=C), 131.8 (=C), 132.0 (=C), 151.3 (C-2'), 156.7 (C-5'), 161.2 (C-3''), 167.8 (COOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2994 (s), 2945 (s), 2836 (s), 2705 (m), 2662 (m), 2588 (m), 1918 (w), 1868 (w), 1681 (s), 1613 (s), 1586 (s), 1562 (s), 1519 (m), 1474 (s), 1455 (s), 1437 (s), 1417 (s), 1367 (m), 1302 (s), 1283 (s), 1263 (s), 1252 (s), 1217 (s), 1177 (s), 1095 (m), 1066 (m), 1036 (m), 993 (m), 964 (s), 938 (s), 863 (m), 851 (s), 829 (m), 791 (s), 769 (s), 685 (m), 676 (m), 662 (m), 559 (m), 496 (m)

MS (EI+) m/z (%) = 244.1 (100, M^+), 227.1 (36), 202.1 (19), 171.1 (9), 155.1 (6), 135.06 (18), 102.1 (11), 77.1 (9), 57.1 (10)

EI-HRMS ber.: 244.0736 gef.: 244.0727

(E)-3-(5-(3-Acetylphenyl)furan-2-yl)acrylsäure**Schl12020** $C_{15}H_{12}O_4$ $M_r = 256.25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV2** aus 5-(3-Acetylphenyl)furan-2-carbaldehyd (430 mg, 2.00 mmol) und Malonsäure (250 mg, 2.40 mmol).

Ausbeute: 350 mg (68 %)

rot-brauner Feststoff

Fp.: 189 °C

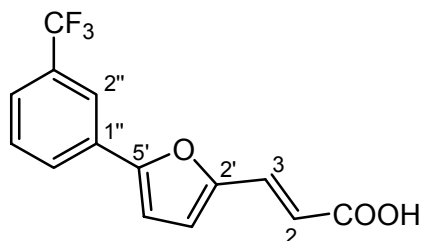
$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6 , 400 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.66 (s, 3H, CH_3), 6.46 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-2), 7.00 (m, 1H, Furyl-H), 7.18 (m, 1H, Furyl-H), 7.51 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-3) 7.61 (m, 1H, H-5''), , 7.96 (m, 1H 1H, H-6''), 8.10 (m, 1H, H-4''), 8.40 (m, 1H, H-2'')

$^{13}\text{C-NMR}$ (Aceton- d_6 , 100 MHz) δ_{C} (ppm) = 26.8 (CH_3), 110.0 (=C), 116.6 (=C), 118.4 (=C), 124.6 (=C), 128.8 (=C), 129.2 (=C), 130.2 (=C), 131.2 (=C), 131.7 (=C), 138.9 (C-3''), 151.7 (C-2'), 155.8 (C-5'), 167.7 (COOH), 197.7 (C=O)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2967 (m), 2657 (m), 2560 (m), 1890 (w), 1844 (w), 1683 (s), 1627 (s), 1560 (m), 1518 (m), 1466 (w), 1424 (m), 1366 (m), 1312 (s), 1267 (s), 1216 (m), 1111 (w), 1068 (w), 1029 (m), 997 (w), 965 (m), 929 (m), 901 (m), 852 (m), 775 (m), 681 (m), 669 (m), 639 (w), 607 (w), 588 (m), 565 (m), 486 (w), 459 (m)

MS (EI+) m/z (%) = 256.1 (100, M^+), 239.1 (42), 139.1 (21), 57.1 (36)

EI-HRMS ber.: 256.0736 gef.: 256.0734

(E)-3-(5-(3-(Trifluormethyl)phenyl)furan-2-yl)acrylsäure**Schl12023**C₁₄H₉F₃O₃M_r = 282.21 g·mol⁻¹

Gemäß AAV2 aus 5-(3-(Trifluormethyl)phenyl)furan-2-carbaldehyd (570 mg, 2.30 mmol) und Malonsäure (287 mg, 2.76 mmol).

Ausbeute: 310 mg (47 %)

oranger Feststoff

Fp.: 207 °C

¹H-NMR (Aceton-d₆, 400 MHz) δ_H (ppm) = 6.49 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H-2), 7.03 (m, 1H, Furyl-H), 7.25 (m, 1H, Furyl-H), 7.51 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H-3), 7.68 – 7.72 (m, 2H, H-5'', H-6''), 8.14 – 8.19 (m, 2H, H-2'', H-4''), 10.90 (b, 1H, COOH)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, DEPT) δ_C (ppm) = 109.6 (=C), 116.1 (=C), 117.0 (=C), 119.7 (q, *J*_{C-F} = 3.8, =C), 123.2 (q, *J*_{C-F} = 272.1, qCF₃), 123.9 (q, *J*_{C-F} = 3.8, =C), 127.1 (=C), 129.2 (q, *J*_{C-F} = 31.7, C-3'), 129.41 (=C), 129.49 (=C), 129.54 (q=C), 149.9 (qC-2'), 152.6 (qC-5'), 166.6 (qCOOH)

¹⁹F-NMR (Aceton-d₆, 470 MHz) δ_F (ppm) = - 61.10

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2970 (w), 2566 (w), 1891 (w), 1829 (w), 1734 (w), 1664 (s), 1629 (s), 1569 (w), 1559 (w), 1541 (w), 1521 (w), 1507 (w), 1489 (w), 1473 (w), 1424 (m), 1335 (s), 1309 (m), 1282 (m), 1260 (m), 1243 (m), 1218 (m), 1163 (m), 1120 (s), 1096 (m), 1078 (m), 1062 (m), 1031 (m),

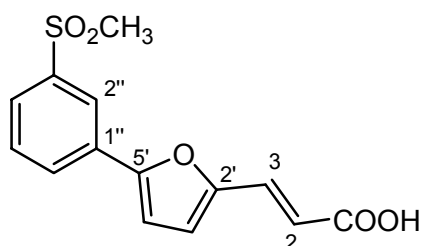
C) Experimenteller Teil

997 (w), 972 (m), 903 (w), 859 (w), 795 (s), 696 (m), 682 (w), 668 (m),
563 (w), 474 (w)

MS (EI+) m/z (%) = 282.1 (100, M^+), 265.1 (18), 173.0 (41)

EI-HRMS ber.: 282.0504 gef.: 282.0459

(E)-3-(5-(3-(Methylsulfonyl)phenyl)furan-2-yl)acrylsäure Schl12113S



$C_{14}H_{12}O_5S$

$M_r = 292.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV2** aus 5-(3-(Methylsulfonyl)phenyl)furan-2-carbaldehyd (751 mg, 3.00 mmol)
und Malonsäure (375 mg, 3.60 mmol).

Ausbeute: 478 mg (55 %)

gelber Feststoff

Fp.: 237 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 3.31 (s, 3H, CH_3), 6.42 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-2), 7.08 (m, 1H, Furyl-H), 7.34 (m, 1H, Furyl-H), 7.44 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-3), 7.73 (m, 1H, H-5''), 7.88 (m, 1H, H-6''), 8.17 (m, 1H, H-4''), 8.30 (m, 1H, H-2'')

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz, DEPT) δ_{C} (ppm) = 43.3 (CH_3), 110.5 (=C), 117.0 (=C), 117.9 (=C), 122.1 (=C), 126.3 (=C), 128.8 (=C), 130.26 (=C), 130.29 (=C), 130.4 (qC-1''), 141.9 (qC-3''), 150.8 (qC-2'), 153.2 (qC-5'), 167.3 (qCOOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3030 (m), 3006 (m), 2926 (w), 2875 (w), 2687 (w), 2567 (w), 1959 (w), 1892 (w), 1826 (w), 1771 (w), 1665 (s), 1627 (s), 1578 (w),

C) Experimenteller Teil

1560 (w), 1517 (w), 1463 (w), 1451 (w), 1437 (m), 1424 (m), 1366 (w), 1311 (m), 1296 (s), 1278 (m), 1267 (m), 1242 (m), 1218 (m), 1188 (w), 1143 (s), 1094 (w), 1083 (w), 1069 (w), 1024 (m), 995 (w), 967 (s), 887 (w), 856 (w), 803 (w), 781 (m), 770 (s), 735 (w), 681 (w), 667 (m), 633 (w), 570 (m), 533 (s), 483 (m)

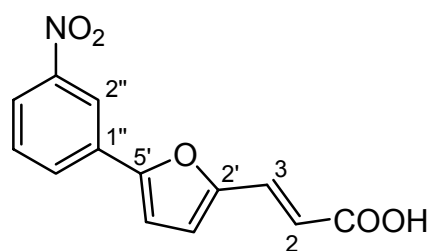
MS (EI) m/z (%) = 292 (100, M^+), 262 (11), 183 (32), 139 (10)

MS (CI) m/z (%) = 293 (38, $[M+H]^+$), 275 (100), 236 (14), 205 (16), 163 (42), 121 (24)

EI-HRMS ber.: 292.0405 gef.: 292.0423

(E)-3-(5-(3-Nitrophenyl)furan-2-yl)acrylsäure

Schl12034



$C_{13}H_9NO_5$

$M_r = 259.21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV2** aus 5-(3-Nitrophenyl)furan-2-carbaldehyd (250 mg, 1.15 mmol) und Malonsäure (144 mg, 1.38 mmol).

Ausbeute: 190 mg (63 %) gelb-oranger Feststoff

Fp.: 237 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ_{H} (ppm) = 6.45 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-2), 7.11 (m, 1H, H-4'), 7.44 (m, 1H, H-3'), 7.45 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-3), 7.76 (m, 1H, H-5''), 8.18 – 8.21 (m, 1H, H-6''), 8.28 – 8.31 (m, 1H, H-4''), 8.59 (m, 1H, H-2''), 12.50 (b, 1H, COOH)

C) Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ_{C} (ppm) = 111.0 (=C), 117.2 (=C), 117.8 (=C), 118.3 (=C), 122.7 (=C), 130.1 (=C), 130.2 (=C), 130.7 (=C), 130.9 (=C), 148.5 (C-3''), 151.0 (C-2'), 152.6 (C-5'), 167.2 (COOH)

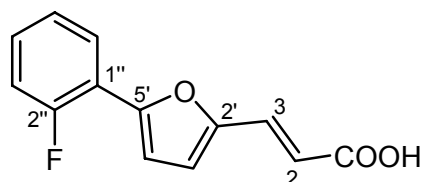
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3117 (m), 3092 (m), 2991 (m), 2846 (m), 2675 (w), 2564 (w), 1961 (w), 1883 (w), 1846 (w), 1793 (w), 1672 (s), 1627 (s), 1569 (w), 1532 (s), 1487 (w), 1471 (w), 1428 (s), 1374 (w), 1345 (s), 1303 (s), 1282 (m), 1263 (m), 1244 (m), 1221 (m), 1194 (m), 1106 (w), 1089 (w), 1062 (w), 1034 (m), 997 (w), 965 (m), 948 (m), 896 (m), 862 (m), 797 (m), 740 (m), 731 (m), 676 (m), 667 (m), 631 (w), 566 (w), 458 (w)

MS (EI+) m/z (%) = 259.1 (100, M^+), 242.1 (36), 213.0 (12), 139.1 (30), 114.0 (22), 57.8 (38)

EI-HRMS ber.: 259.0481 gef.: 259.0467

(E)-3-(5-(2-Fluorphenyl)furan-2-yl)acrylsäure

Schl12093



$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{FO}_3$

$M_r = 232.21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV2** aus 5-(2-Fluorphenyl)furan-2-carbaldehyd (1.08 g, 5.60 mmol) und Malonsäure (646 mg, 6.72 mmol).

Ausbeute: 1.28 g (98 %) ockerfarbener Feststoff

Fp.: 186 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 6.38 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-2), 6.99 (m, 1H, H-4'), 7.08 (m, H-3'), 7.31 – 7.37 (m, 2H, H-3'', H-4''), 7.40 – 7.45 (m, 1H, H-5''), 7.44 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-3), 7.98 (m, 1H, H-6''), 12.50 (b, 1H, COOH)

C) Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ_{C} (ppm) = 112.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 11.5$ Hz, =C), 116.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.1$ Hz, =C), 116.7 (=C), 117.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 11.5$ Hz, =C), 117.7 (=C), 125.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz, =C), 126.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.9$ Hz, =C), 130.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.6$ Hz, =C), 130.3 (=C), 149.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz, Furyl-C), 150.0 (Furyl-C), 158.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 249.5$ Hz, C-2''), 167.4 (COOH)

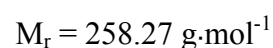
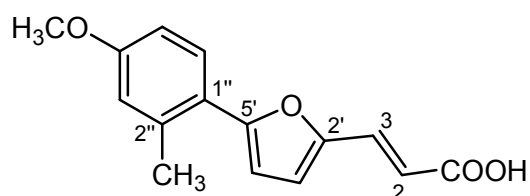
$^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6 , 470 MHz) δ_{F} (ppm) = - 113.7

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3002 (w), 2590 (w), 1685 (s), 1635 (s), 1560 (w), 1541 (w), 1516 (w), 1485 (m), 1447 (w), 1421 (m), 1373 (w), 1317 (m), 1263 (m), 1248 (m), 1216 (m), 1187 (w), 1113 (w), 1031 (w), 967 (w), 924 (w), 853 (w), 815 (w), 798 (w), 750 (m), 674 (w), 668 (w), 569 (w), 548 (w), 505 (w)

MS (EI+) m/z (%) = 232.1 (100, M^+), 123.1 (25)

EI-HRMS ber.: 232.0536 gef.: 232.0539

(E)-3-(5-(4-Methoxy-2-methylphenyl)furan-2-yl)acrylsäure **Schl12096**



Gemäß **AAV2** aus 5-(4-Methoxy-2-methylphenyl)furan-2-carbaldehyd (1.19 g, 5.50 mmol) und Malonsäure (690 mg, 6.60 mmol).

Ausbeute: 1.20 g (84 %)

orange-brauner Feststoff

Fp.: 141 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.48 (s, 3H, CH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 6.79 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H-2), 6.79 (m, 1H, H-4'), 6.87 – 6.91 (m, 2H, H-3''),

C) Experimenteller Teil

H-5''), 7.02 (m, 1H, H-3'), 7.41 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H-3), 7.70 (m, 1H, H-6''), 12.32 (b, 1H, COOH)

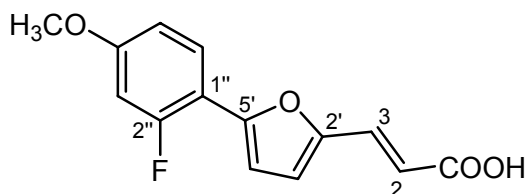
^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ_{C} (ppm) = 21.8 (CH₃), 55.2 (OCH₃), 110.2 (=C), 112.0 (=C), 115.1 (=C), 116.6 (=C), 117.9 (=C), 121.5 (=C), 128.7 (=C), 130.6 (=C), 136.6 (C-2''), 149.0 (C-2'), 155.3 (C-5'), 159.2 (C-4''), 167.5 (COOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2958 (w), 2835 (w), 2568 (w), 1667 (s), 1627 (s), 1604 (s), 1558 (w), 1518 (w), 1488 (m), 1465 (m), 1429 (m), 1378 (w), 1364 (w), 1312 (m), 1282 (w), 1248 (s), 1225 (m), 1176 (w), 1117 (w), 1055 (w), 1035 (m), 1003 (w), 969 (m), 944 (w), 857 (w), 844 (w), 819 (w), 788 (m), 716 (w), 668 (m), 612 (w), 551 (w)

MS (EI+) m/z (%) = 258.0 (100, M^+), 243.1 (40), 159.1 (23), 115.1 (34)

EI-HRMS ber.: 258.0892 gef.: 258.0891

(E)-3-(5-(2-Fluor-4-methoxyphenyl)furan-2-yl)acrylsäure	Schl12048
--	------------------



$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FO}_4$

$M_r = 262.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV2** aus 5-(2-Fluor-4-methoxyphenyl)furan-2-carbaldehyd (330 mg, 1.50 mmol) und Malonsäure (188 mg, 1.80 mmol).

Ausbeute: 261 mg (66 %)

oranger Feststoff

Fp.: 170 °C

C) Experimenteller Teil

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm) = 3.84 (s, 3H, OCH₃), 6.37 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-2), 6.69 (m, 1H, H-3''), 6.76 (m, 1H, H-4'), 6.78 – 6.81 (m, 2H, H-5'', H-3'), 7.52 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-3), 7.80 (m, 1H, H-6'')

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2941 (w), 2839 (w), 2526 (w), 1665 (s), 1617 (s), 1583 (m), 1565 (m), 1525 (w), 1487 (s), 1459 (w), 1424 (m), 1310 (m), 1290 (s), 1268 (m), 1239 (s), 1215 (m), 1157 (m), 1132 (m), 1113 (m), 1060 (m), 1026 (m), 973 (m), 953 (m), 855 (w), 839 (m), 793 (m), 784 (m), 730 (w), 668 (m), 612 (w), 588 (w), 576 (w), 550 (m), 461 (w)

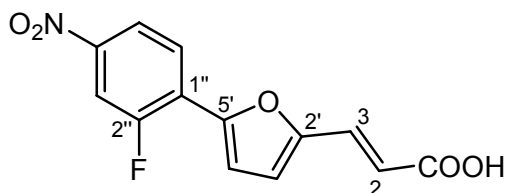
MS (EI) *m/z* (%) = 262 (100, *M*⁺), 247 (31), 153 (31), 136 (12)

MS (CI) *m/z* (%) = 263 (100, [*M*+*H*]⁺), 248 (8), 163 (10)

EI-HRMS ber.: 262.0641 gef.: 262.0657

(*E*)-3-(5-(2-Fluor-4-nitrophenyl)furan-2-yl)acrylsäure

Schl12229



C₁₃H₈FNO₅

*M*_r = 277.20 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV2** aus 5-(2-Fluor-4-nitrophenyl)furan-2-carbaldehyd (77 mg, 0.33 mmol) und Malonsäure (188 mg, 0.40 mmol).

Ausbeute: 71 mg (78 %)

gelber Feststoff

Fp.: 274 °C

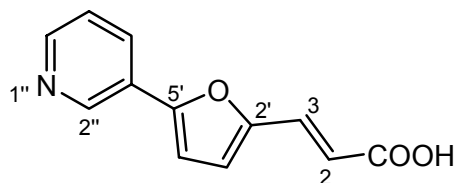
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ_H (ppm) = 6.50 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-2), 7.16 (m, 1H, H-3'), 7.27 (m, 1H, H-4'), 7.47 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-3), 8.17 (m, 1H, H-6''), 8.24 – 8.29 (m, 2H, H-3'', H-5''), 12.59 (b, COOH)

C) Experimenteller Teil

- $^{13}\text{C-NMR}$** (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ_{C} (ppm) = 112.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 26.1$ Hz, C-3''), 116.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 11.5$ Hz, =C), 118.5 (=C), 119.2 (=C), 121.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.1$ Hz, =C), 123.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 12.3$ Hz, =C), 127.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.1$ Hz, =C), 130.5 (=C), 147.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.2$ Hz, C-4''), 147.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.1$ Hz, C-5'), 152.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.5$ Hz, C-2'), 157.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 254.4$ Hz, C-2''), 167.8 (COOH)
- IR** (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3085 (w), 3052 (w), 2947 (w), 2706 (w), 2593 (w), 1943 (w), 1844 (w), 1682 (m), 1620 (s), 1566 (w), 1519 (s), 1476 (w), 1417 (w), 1369 (w), 1340 (s), 1309 (m), 1263 (w), 1247 (m), 1216 (m), 1185 (w), 1131 (w), 1081 (w), 1051 (w), 1033 (w), 972 (w), 946 (w), 909 (w), 881 (w), 865 (w), 809 (m), 800 (m), 744 (m), 720 (w), 685 (w), 664 (w), 593 (w), 545 (w), 503 (w), 464 (w)
- MS** (EI) m/z (%) = 277 (86, M^+), 262 (100), 247 (76), 218 (12), 203 (42), 148 (18), 103 (39)
- MS** (CI) m/z (%) = 278 (100, $[M+H]^+$), 248 (12)
- EI-HRMS** ber.: 277.0386 gef.: 277.0372

(E)-3-(5-(Pyridin-3-yl)furan-2-yl)acrylsäure

Schl12062



$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_3$

$M_r = 215.20 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß modifizierter **AAV2** aus 5-(Pyridin-3-yl)furan-2-carbaldehyd (1.19 g, 5.50 mmol) und Malonsäure (688 mg, 6.60 mmol). Nach zweistündigem Erhitzen unter Rückfluss, wird das Lösungsmittel durch dosiertes Anlegen von Vakuum in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Vorlage abdestilliert.

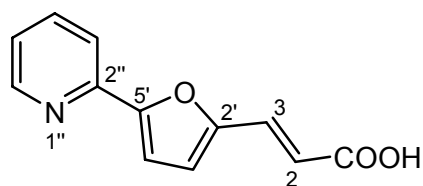
Der zurückbleibende Feststoff wird mit *n*-Pentan und Diethylether gewaschen, in Ethylacetat gelöst und mit *n*-Pentan ausgefällt. Der verbleibende Feststoff wird getrocknet.

C) Experimenteller Teil

Ausbeute:	1.54 g (80 %)	ockerfarbener Feststoff
Fp.:	154 °C	
¹H-NMR	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ _H (ppm) = 6.38 (d, <i>J</i> = 15.8 Hz, 1H, H-2), 6.84 (m, 1H, H-4'), 7.14 (d, <i>J</i> = 15.8 Hz, 1H, H-3), 7.21 (m, 1H, H-3'), 7.45 – 7.48 (m, 1H, H-5''), 8.14 (m, 1H, H-4''), 8.51 (m, 1H, H-6''), 9.01 (m, 1H, H-2'')	
¹³C-NMR	(DMSO-d ₆ , 125 MHz, DEPT) δ _C (ppm) = 109.8 (Furyl-CH), 115.6 (Furyl-CH), 121.8 (=C), 124.0 (=C), 125.7 (qC-1''), 127.4 (=C), 130.9 (=C), 145.2 (C-N), 148.8 (C-N), 151.5 (qFuryl-C), 151.7 (qFuryl-C), 168.8 (qCOOH)	
IR (KBr)	ν̃ (cm ⁻¹) = 3128 (m), 3049 (m), 2941 (m), 2862 (m), 2758 (m), 2540 (m), 2450 (m), 2194 (w), 1912 (w), 1686 (m), 1638 (s), 1567 (s), 1554 (s), 1511 (m), 1474 (m), 1457 (m), 1427 (m), 1416 (m), 1382 (s), 1360 (s), 1339 (m), 1308 (m), 1275 (s), 1241 (m), 1215 (m), 1184 (m), 1174 (m), 1122 (w), 1082 (w), 1036 (m), 1021 (m), 969 (m), 950 (m), 923 (m), 871 (w), 852 (w), 789 (s), 699 (s), 678 (m), 639 (m), 550 (m)	
MS (EI)	m/z (%) = 215 (100, M ⁺), 171 (90), 84 (92)	
MS (CI)	m/z (%) = 216 (100, [M+H] ⁺)	
EI-HRMS	ber.: 215.0582	gef.: 215.0577

(E)-3-(5-(Pyridin-2-yl)furan-2-yl)acrylsäure

Schl12065



C₁₂H₉NO₃

M_r = 215.20 g·mol⁻¹

Gemäß modifizierter **AAV2** aus 5-(Pyridin-2-yl)furan-2-carbaldehyd (1.04 g, 6.00 mmol) und Malonsäure (749 mg, 7.20 mmol). Nach zweistündigem Erhitzen unter Rückfluss wird das

C) Experimenteller Teil

Lösungsmittel durch dosiertes Anlegen von Vakuum in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Vorlage abdestilliert.

Der zurückbleibende Feststoff wird mit *n*-Pentan, Diethylether und Ethylacetat gewaschen und dann getrocknet.

Ausbeute: 1.12 g (87 %) oranger Feststoff

Fp.: 136 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ_H (ppm) = 6.41 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-2), 6.95 (m, 1H, H-4'), 7.20 (m, 1H, H-3'), 7.27 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-3), 7.31 – 7.35 (m, 1H, H-5''), 7.85 – 7.91 (m, 2H, H-3'', H-4''), 8.59 – 8.62 (m, 1H, H-6'')

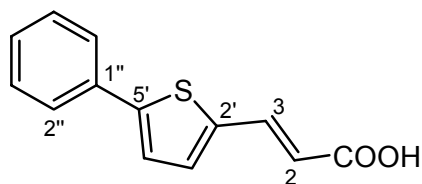
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, DEPT) δ_C (ppm) = 111.2 (Furyl-CH), 116.5 (Furyl-CH), 119.0 (=C), 119.8 (=C), 123.0 (=C), 128.8 (=C), 137.3 (=C), 147.8 (qAryl-C), 149.8 (Aryl-C), 151.5 (qAryl-C), 154.3 (qAryl-C), 168.1 (qCOOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3022 (w), 2944 (m), 2773 (m), 2701 (m), 2643 (m), 2533 (m), 2449 (m), 1911 (w), 1861 (w), 1823 (w), 1735 (w), 1702 (m), 1643 (s), 1600 (s), 1574 (s), 1515 (s), 1470 (m), 1426 (s), 1374 (m), 1359 (m), 1349 (m), 1318 (s), 1300 (s), 1287 (m), 1248 (s), 1206 (s), 1174 (s), 1155 (m), 1104 (w), 1080 (m), 1048 (m), 1030 (m), 1021 (m), 1006 (m), 962 (s), 928 (m), 889 (w), 876 (w), 866 (w), 851 (m), 815 (m), 802 (m), 776 (s), 741 (m), 702 (m), 682 (w), 659 (m), 635 (m), 563 (m), 546 (m), 498 (m), 453 (m)

MS (EI) *m/z* (%) = 215 (63, *M*⁺), 170 (100), 84 (77), 56 (46)

MS (CI) *m/z* (%) = 216 (100, [*M*+*H*]⁺), 145 (26), 127 (24)

EI-HRMS ber.: 215.0582 gef.: 215.0581

(E)-3-(5-Phenylthiophen-2-yl)acrylsäure**Schl12008**C₁₃H₁₀O₂SM_r = 230.28 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV2** aus 5-Phenylthiophen-2-carbaldehyd (1.39 g, 7.40 mmol) und Malonsäure (924 mg, 8.88 mmol).

Ausbeute: 1.47 g (86 %) gelblicher Feststoff

Fp.: 202 °C

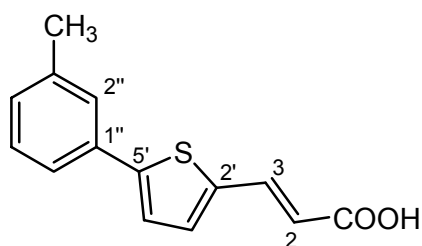
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ_H (ppm) = 6.18 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-2), 7.36 (m, 1H, H-4''), 7.45 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.53 (m, 1H, Thienyl-H), 7.57 (m, 1H, Thienyl-H), 7.69 – 7.71 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.73 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-3)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz) δ_C (ppm) = 117.3 (=C), 124.9 (=C), 125.6 (C-2'', C-6''), 128.5 (=C), 129.2 (C-3'', C-5''), 133.0 (=C), 133.3 (=C), 136.6 (=C), 138.1 (=C), 146.1 (=C), 167.2 (COOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1664 (s), 1619 (s), 1492 (w), 1425 (m), 1305 (w), 1287 (w), 1226 (w), 1061 (w), 978 (w), 902 (w), 811 (m), 750 (m), 685 (m), 668 (w), 531 (w), 472 (w)

MS (EI+) *m/z* (%) = 230.1 (100, M⁺), 213.1 (23), 184.0 (22), 152.1 (12), 115.0142 (16), 77.1 (7), 63.0 (6)

EI-HRMS ber.: 230.0402 gef.: 230.0390

(E)-3-(5-(3-Methylphenyl)thiophen-2-yl)acrylsäure**Schl12011**C₁₄H₁₂O₂SM_r = 244.31 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV2** aus 5-(3-Methylphenyl)thiophen-2-carbaldehyd (490 mg, 2.00 mmol) und Malonsäure (250 mg, 2.40 mmol).

Ausbeute: 540 mg (98 %)

ockerfarbener Feststoff

Fp.: 150 °C

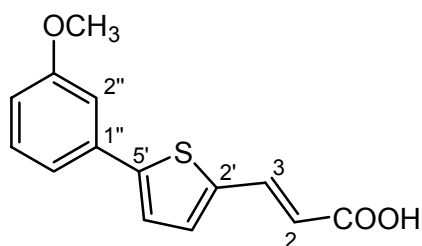
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ_H (ppm) = 2.35 (s, 3H, CH₃), 6.17 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-2), 7.18 (m, 1H, H-4''), 7.33 (m, 1H, H-5''), 7.49 - 7.54 (m, 4H, H-2'', H-6'', H-3', H-4'), 7.73 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-3), 12.40 (s, 1H, COOH)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz) δ_C (ppm) = 21.0 (CH₃), 117.3 (=C), 122.8 (=C), 124.8 (=C), 126.1 (=C), 129.2 (=C), 129.3 (=C), 133.0 (=C), 133.4 (=C), 136.8 (=C), 138.0 (=C), 138.6 (=C), 146.4 (=C), 167.3 (COOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2918 (w), 2590 (w), 1772 (w), 1670 (s), 1610 (s), 1559 (w), 1540 (w), 1507 (w), 1489 (w), 1447 (w), 1419 (m), 1341 (m), 1291 (m), 1271 (m), 1231 (m), 1092 (w), 1054 (w), 969 (w), 941 (w), 884 (w), 864 (w), 797 (m), 771 (m), 680 (m), 668 (m), 600 (w), 547 (w), 532 (w), 481 (w)

MS (EI+) *m/z* (%) = 244.03 (100, M⁺), 202.03 (64), 153.01 (100)

EI-HRMS ber.: 244.0558 gef.: 244.0508

(E)-3-(5-(3-Methoxyphenyl)thiophen-2-yl)acrylsäure**Schl12026**C₁₄H₁₂O₃SM_r = 260.31 g·mol⁻¹

Gemäß AAV2 aus 5-(3-Methoxyphenyl)thiophen-2-yl-carbaldehyd (1.09 g, 5.00 mmol) und Malonsäure (624 mg, 6.00 mmol).

Ausbeute: 1.23 g (95 %) rot-brauner Feststoff

Fp.: 163 °C

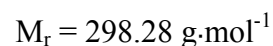
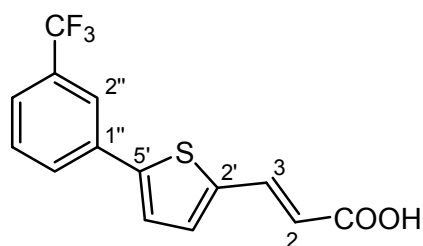
¹H-NMR (Aceton-d₆, 400 MHz) δ_H (ppm) = 3.86 (s, 3H, CH₃), 6.24 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H-2), 6.94 (m, 1H, H-4''), 7.24 – 7.30 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.35 (m, 1H, H-5''), 7.45 (m, 1H, Thienyl-H), 7.50 (m, 1H, Thienyl-H), 7.79 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H-3)

¹³C-NMR (Aceton-d₆, 100 MHz) δ_C (ppm) = 55.7 (OCH₃), 112.0 (=C), 114.9 (=C), 117.5 (=C), 119.0 (=C), 125.6 (=C), 131.1 (=C), 133.8 (=C), 135.7 (=C), 138.0 (=C), 139.5 (=C), 147.7 (=C), 161.2 (C-3''), 166.5 (COOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2957 (w), 2837 (w), 2584 (w), 1684 (m), 1607 (s), 1579 (m), 1560 (w), 1528 (w), 1508 (w), 1491 (w), 1465 (w), 1419 (m), 1347 (w), 1325 (w), 1303 (m), 1288 (m), 1262 (m), 1216 (s), 1197 (w), 1182 (m), 1164 (m), 1056 (w), 1048 (m), 974 (w), 919 (w), 845 (w), 826 (w), 795 (m), 760 (w), 713 (w), 668 (w), 601 (w), 562 (w), 529 (m)

MS (EI+) *m/z* (%) = 260.0 (100, M⁺), 149.0 (27), 97.1 (48)

EI-HRMS ber.: 260.0507 gef.: 260.0533

(E)-3-(5-(3-(Trifluormethyl)phenyl)thiophen-2-yl)acrylsäure **Schl12032**

Gemäß **AAV2** aus 5-(3-(Trifluormethyl)phenyl)thiophen-2-carbaldehyd (910 mg, 3.60 mmol) und Malonsäure (450 mg, 4.32 mmol).

Ausbeute: 900 mg (83 %) oranger Feststoff

Fp.: 181 °C

¹H-NMR (Aceton-d₆, 400 MHz) δ_H (ppm) = 6.29 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H-2) 7.51 – 7.53 (m, 1H, H-4'), 7.67 – 7.71 (m, 3H, H-3', H-4'', H-5''), 7.81 (dd, *J*₁ = 15.6 Hz, *J*₂ = 0.7 Hz, 1H, H-3), 7.98 – 8.03 (m, 2H, H-2'', H-6'')

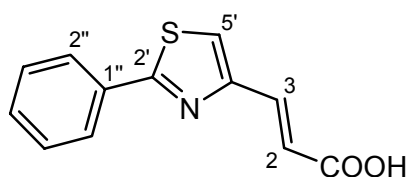
¹³C-NMR (Aceton-d₆, 100 MHz) δ_C (ppm) = 118.3 (=C), 123.0 (=C), 123.4 (q, *J*_{C-F} = 271.5 Hz, CF₃), 125.7 (=C), 126.8 (=C), 130.4 (=C), 131.2 (=C), 131.8 (q, *J*_{C-F} = 31.5 Hz, C-3'') 133.8 (=C), 135.5 (=C), 137.8 (=C), 140.7 (=C), 145.5 (=C), 167.3 (COOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2922 (m), 2706 (w), 2588 (w), 1694 (s), 1669 (m), 1614 (s), 1532 (w), 1508 (w), 1492 (w), 1457 (w), 1419 (m), 1358 (m), 1332 (s), 1307 (s), 1276 (s), 1224 (s), 1186 (m), 1165 (s), 1120 (s), 1096 (m), 1077 (m), 1068 (m), 992 (w), 983 (w), 965 (m), 929 (w), 888 (m), 848 (m), 810 (m), 792 (m), 700 (w), 687 (m), 668 (w), 652 (w), 605 (w), 533 (w), 492 (w)

MS (EI) *m/z* (%) = 299 (100, M⁺), 265 (24), 252 (15), 241 (10), 228 (9), 184 (11)

MS (CI) *m/z* (%) = 298 (100, [M+H]⁺), 206 (77), 159 (24), 145 (45), 127 (43), 103 (34)

EI-HRMS ber.: 298.0275 gef.: 298.0280

(E)-3-(2-Phenylthiazol-4-yl)acrylsäure**Schl12071**C₁₂H₉NO₂SM_r = 231.27 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV2** aus 5-Phenylthiazol-3-carbaldehyd (470 mg, 2.50 mmol) und Malonsäure (312 mg, 3.00 mmol).

Ausbeute: 560 mg (97 %) weißer Feststoff

Fp.: 200 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ_H (ppm) = 6.67 (s, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-2), 7.52 – 7.55 (m, 3H, H-3'', H-4'', H-5''), 7.61 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-3), 7.98 – 8.02 (m, 2H, H-2'', H-6''), 8.13 (s, 1H, H-5'), 12.50 (b, 1H, COOH)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ_C (ppm) = 120.9 (=C), 123.6 (=C), 126.4 (C-2''), C-6''), 129.3 (C-3'', C-5''), 130.8 (=C), 132.5 (=C), 136.2 (=C), 151.9 (C-4'), 167.5 (C-2'), 167.8 (COOH)

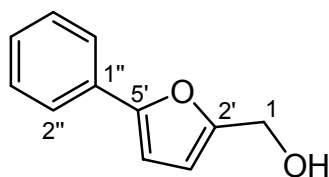
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3095 (m), 3056 (m), 3021 (m), 2850 (m), 2689 (w), 2551 (w), 1891 (w), 1736 (w), 1664 (s), 1630 (m), 1551 (w), 1535 (w), 1509 (w), 1486 (m), 1470 (w), 1434 (m), 1321 (m), 1287 (m), 1257 (w), 1226 (w), 1199 (w), 1149 (w), 1098 (w), 1072 (w), 1031 (w), 1005 (m), 975 (m), 943 (w), 893 (w), 782 (m), 760 (m), 750 (m), 696 (m), 682 (m), 660 (w), 650 (w), 617 (w), 605 (w), 583 (w), 557 (w)

MS (EI+) *m/z* (%) = 231.0 (56, M⁺), 187.0 (100), 149.0 (12), 125.0 (19), 104.1 (16), 84.0 (46), 77.0 (30)

MS (CI) *m/z* (%) = 232 (100, [M+H]⁺), 214 (18), 192 (12), 187 (6), 174 (7)

EI-HRMS ber.: 231.0345 gef.: 231.0341

BIARYLMETHANOLE

5-Phenylfuran-2-yl-methanol**Schl12199**

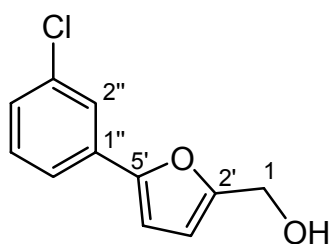
$M_r = 174.20 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV5** aus 5-Phenylfuran-2-carbaldehyd (689 mg, 4.00 mmol).**Ausbeute:** 679 mg (98 %)

rot-oranger Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 1.82 (s, 1H, OH), 4.67 (s, 2H, H-1), 6.38 (m, 1H, Furyl-H), 6.60 (m, 1H, Furyl-H), 7.26 (m, 1H, H-4''), 7.37 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.67 (m, 2H, H-2'' und H-6'')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ_{C} (ppm) = 57.8 (C-1), 106.0 (C-3'), 108.9 (C-4'), 123.6 (C-2'', C-6''), 127.2 (C-4''), 128.8 (C-3'', C-5''), 130.7 (C-1''), 151.2 (C-2'), 153.6 (C-5')

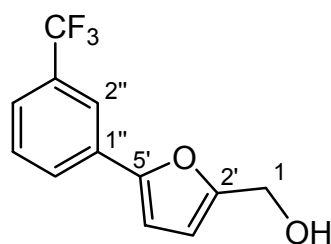
5-(3-Chlorphenyl)furan-2-yl-methanol**Schl12202**

$M_r = 208.64 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV5** aus 5-(3-Chlorphenyl)furan-2-carbaldehyd (827 mg, 4.00 mmol).**Ausbeute:** 830 mg (99 %)

blass-gelber Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ_{H} (ppm) = 1.94 (s, 1H, OH), 4.65 (s, 2H, H-1), 6.37 – 6.38 (m, 1H, Furyl-H), 6.61 (m, 1H, Furyl-H), 7.19 – 7.23 (m, 1H, H-4''), 7.29 (m, 1H, H-5''), 7.50 – 7.54 (m, 1H, H-6''), 7.64 (m, 1H, H-2'')

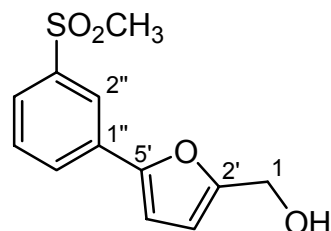
5-(3-(Trifluormethyl)phenyl)furan-2-yl-methanol**Schl12201**C₁₂H₉F₃O₂M_r = 242.19 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV5** aus 5-(3-(Trifluormethyl)phenyl)furan-2-carbaldehyd (721 mg, 3.00 mmol).

Ausbeute: 678 mg (93 %)

gelber Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm) = 1.70 (s, 1H, OH), 4.67 (s, 2H, H-1), 6.34 (m, 1H, Furyl-H), 6.75 (m, 1H, Furyl-H), 7.48 (m, 1H, H-5''), 7.55 (m, 1H, H-6''), 7.76 (m, 1H, H-4''), 7.94 (m, 1H, H-2'')

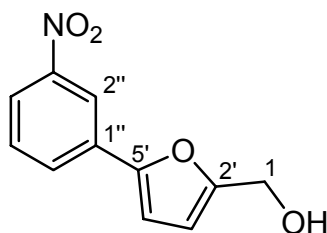
5-(3-(Methylsulfonyl)phenyl)furan-2-yl-methanol**Schl12123**C₁₁H₁₂O₄SM_r = 252.29 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV5** aus 5-(3-(Methylsulfonyl)phenyl)furan-2-carbaldehyd (1.00 g, 4.00 mmol).

Ausbeute: 1.00 g (99 %)

dunkel-roter Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm) = 1.80 (s, 1H, OH), 3.08 (s, 3H, SO₂CH₃), 4.68 (s, 2H, H-1), 6.42 (m, 1H, Furyl-H), 6.73 (m, 1H, Furyl-H), 7.57 (m, 1H, H-5''), 7.80 (m, 1H, H-6''), 7.90 (m, 1H, H-4''), 8.21 (m, 1H, H-2'')

5-(3-Nitrophenyl)furan-2-yl-methanol**Schl12107**

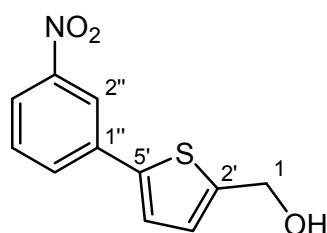
$M_r = 219.19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV5** aus 5-(3-Nitrophenyl)furan-2-carbaldehyd (870 mg, 4.00 mmol).

Ausbeute: 870 mg (99 %) gelber Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 1.80 (s, 1H, OH), 4.70 (s, 2H, H-1), 6.44 (m, 1H, Furyl-H), 6.76 (m, 1H, Furyl-H), 7.54 (m, 1H, H-5''), 7.94 – 7.97 (m, 1H, H-6''), 8.09 (m, 1H, H-4''), 8.49 (m, 1H, H-2'')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ_{C} (ppm) = 57.6 (C-1), 108.1 (C-3'), 110.4 (C-4'), 118.6 (Phenyl-C), 121.9 (Phenyl-C), 129.3 (Phenyl-C), 129.8 (Phenyl-C), 132.3 (Phenyl-C), 148.8 (C-2'), 151.5 (C-5'), 155.0 (C-3'')

5-(3-Nitrophenyl)thiophen-2-yl-methanol**Schl12129**

$M_r = 235.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß Allgemeiner Vorschrift **A** aus 5-(3-Nitrophenyl)thiophen-2-carbaldehyd (320 mg, 1.40 mmol).

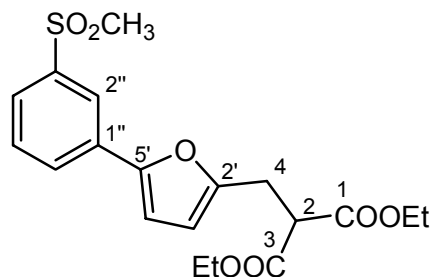
Ausbeute: 270 mg (83 %) oranger Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 1.81 (s, 1H, OH), 4.69 (s, 2H, H-1), 6.93 (m, 1H, Thienyl-H), 7.15 (m, 1H, Thienyl-H), 7.55 (m, 1H, H-5''), 7.92 – 8.00 (m, 1H, H-6''), 8.08 – 8.13 (m, 1H, H-4''), 8.43 (m, 1H, H-2'')

DIETHYLMALONATE

Diethyl-2-(5-(3-(methylsulfonyl)phenyl)furan-2-yl-methyl)malonat

Schl12125

 $C_{19}H_{22}O_7S$ $M_r = 394.44 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV7** aus 2-(Chlormethyl)-5-(3-(methylsulfonyl)phenyl)furan (1.08 g, 4.00 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel mit Isohexan/Ethylacetat (65/35).

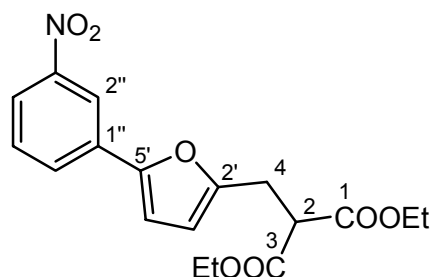
Ausbeute: 760 mg (48 %)

gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ_{H} (ppm) = 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H, 2 CH_2CH_3), 3.08 (s, 3H, SO_2CH_3), 3.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-4), 3.97 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-2), 4.27 – 4.35 (m, 4H, 2 CH_2CH_3), 6.28 (m, 1H, H-3'), 6.73 (m, 1H, H-4'), 7.56 (m, 1H, H-5''), 7.76 – 7.85 (m, 2H, H-4'', H-6''), 8.13 (m, 1H, H-2'')

Diethyl-2-(5-(3-nitrophenyl)furan-2-yl-methyl)malonat

Schl12112

 $C_{18}H_{19}NO_7$ $M_r = 361.35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV7** aus 2-(Chlormethyl)-5-(3-nitrophenyl)furan (930 mg, 3.90 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 4/1).

Ausbeute: 762 mg (54 %)

orange-rotes Öl

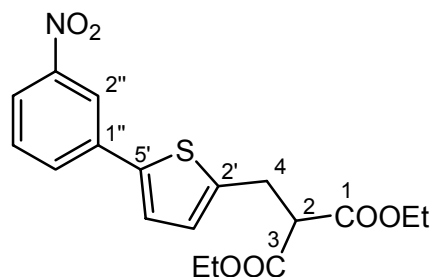
$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, 2 CH_2CH_3), 3.32 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-4), 3.88 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-2), 4.15 – 4.23 (m, 4H,

C) Experimenteller Teil

2 $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$), 6.35 (m, 1H, H-3'), 7.03 (m, 1H, H-4'),
7.70 (m, 1H, H-5''), 8.07 – 8.12 (m, 2H, H-4'', H-6''), 8.44 (m, 1H, H-2'')

Diethyl-2-(5-(3-nitrophenyl)thiophen-2-yl-methyl)malonat

Schl12131



$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{S}$

$M_r = 377.41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV7** aus 2-(Chlormethyl)-5-(3-nitrophenyl)thiophen (355 mg, 1.40 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel mit Isohexan/Ethylacetat (4/1).

Ausbeute: 258 mg (49 %) gelber Feststoff

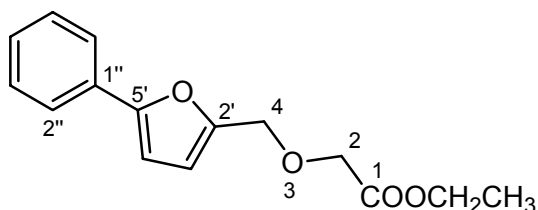
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, 2 $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$), 3.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-4), 3.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-2), 4.18 – 4.26 (m, 4H, 2 $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$), 6.86 (m, 1H, Thienyl-H), 7.23 (m, 1H, Thienyl-H), 7.52 (m, 1H, H-5''), 7.80 – 7.84 (m, 1H, H-6''), 8.06 – 8.10 (m, 1H, H-4''), 8.37 (m, 1H, H-2'')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, DEPT) δ_{C} (ppm) = 13.9 (2C, 2 CH_3), 32.9 (C-4), 59.8 (C-2), 62.0 (2C, 2 $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$), 120.1 (Aryl-CH), 121.8 (Aryl-CH), 124.5 (Aryl-CH), 129.2 (Aryl-CH), 129.8 (Aryl-CH), 131.2 (Aryl-CH), 135.8 (qAryl-C), 138.9 (qAryl-C), 140.9 (qAryl-C), 148.6 (qC-3''), 169.7 (2C, 2 qCOOEt)

ETHYL-BIARYLMETHOXYACETATE

Ethyl-5-phenylfuran-2-yl-methoxyacetat

Schl12207



M_r = 260.29 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV10** aus 5-Phenylfuran-2-yl-methanol (608 mg, 2.51 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 85/15).

Ausbeute: 205 mg (21 %) oranges Öl

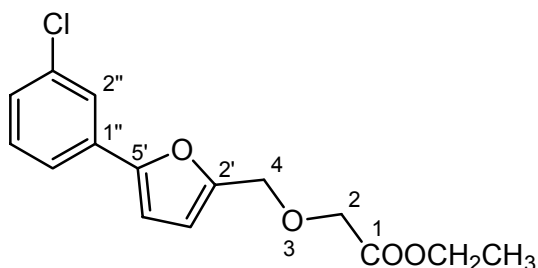
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ_H (ppm) = 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 4.13 (s, 2H, H-2), 4.21 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.64 (s, 2H, H-4), 6.44 (m, 1H, Furyl-H), 6.60 (m, 1H, Furyl-H), 7.25 (m, 1H, H-4''), 7.37 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.65 – 7.69 (m, 2H, H-2'', H-6'')

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ_C (ppm) = 14.1 (CH₃), 61.5 (CH₂CH₃), 64.9 (C-2), 66.8 (C-4), 105.6 (C-3'), 112.5 (C-4'), 123.9 (C-2'', C-6''), 127.6 (Phenyl-C), 128.6 (C-3'', C-5''), 130.5 (Phenyl-C), 150.2 (C-2'), 154.6 (C-5'), 170.1 (COOEt)

MS (EI+) m/z (%) = 260.1 (16, M⁺), 213.1 (85), 185.1 (100), 173.1 (47), 157.1 (55)

Ethyl-5-(3-chlorphenyl)furan-2-yl-methoxyacetat

Schl12211



M_r = 294.73 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV10** aus 5-(3-Chlorphenyl)furan-2-yl-methanol (730 mg, 3.50 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 85/15).

C) Experimenteller Teil

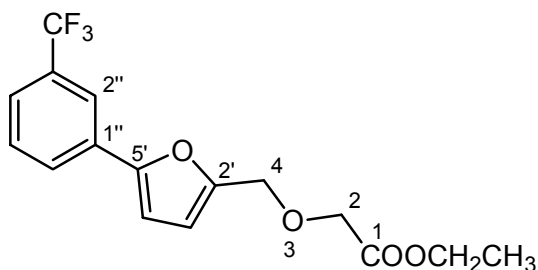
Ausbeute: 741 mg (72 %) gelbes Öl

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃), 4.13 (s, 2H, H-2), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.64 (s, 2H, H-4), 6.45 (m, 1H, Furyl-H), 6.63 (m, 1H, Furyl-H), 7.21 – 7.24 (m, 1H, H-4''), 7.30 (m, 1H, H-5''), 7.54 (m, 1H, H-6''), 7.66 (m, 1H, H-2'')

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ_{C} (ppm) = 14.2 (CH₃), 61.0 (CH₂CH₃), 64.9 (C-2), 66.9 (C-4), 106.7 (C-3'), 112.5 (C-4'), 121.9 (Phenyl-C), 123.9 (Phenyl-C), 127.5 (Phenyl-C), 129.9 (Phenyl-C), 132.1 (Phenyl-C), 134.7 (Phenyl-C), 150.8 (C-2'), 153.1 (C-5'), 170.1 (COOEt)

MS (EI) m/z (%) = 294 (15, M^+), 207 (100), 191 (47), 139 (17), 117 (17), 111 (11), 89 (20), 59 (21)

Ethyl-5-(3-(trifluormethyl)phenyl)furan-2-yl-methoxyacetat	Schl12206
---	------------------



$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_4$

$M_r = 328.28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV10** aus 5-(3-(Trifluormethyl)phenyl)furan-2-yl-methanol (608 mg, 2.51 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 85/15).

Ausbeute: 671 mg (81 %) gelber Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃), 4.14 (s, 2H, H-2), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.66 (s, 2H, H-4), 6.48 (m, 1H, Furyl-H), 6.69 (m, 1H, Furyl-H), 7.47 – 7.52 (m, 2H, 2 Phenyl-H), 7.80 – 7.85 (m, 1H, Phenyl-H), 7.91 (m, 1H, Phenyl-H)

C) Experimenteller Teil

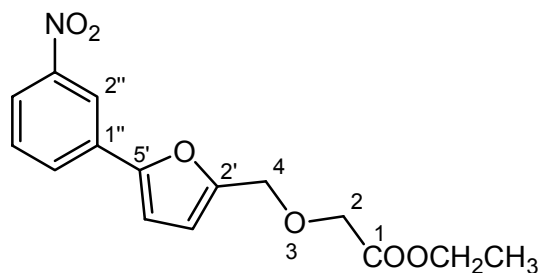
¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ_C (ppm) = 14.1 (CH₃), 61.0 (CH₂CH₃), 64.9 (C-2), 66.9 (C-4), 107.0 (Furyl-CH), 112.5 (Furyl-CH), 120.6 (q, J_{C-F} = 3.8 Hz, Phenyl-C), 124.0 (q, J_{C-F} = 3.8 Hz, Phenyl-C), 124.0 (q, J_{C-F} = 272.5 Hz, CF₃), 126.9 (Phenyl-C), 129.2 (Phenyl-C), 131.2 (Phenyl-C), 131.2 (q, J_{C-F} = 31.7 Hz, C-3''), 151.0 (C-2'), 153.0 (C-5'), 170.1 (COOEt)

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 470 MHz) δ_F (ppm) = -62.7

MS (EI) m/z (%) = 328 (13, M⁺), 241 (100), 225 (49)

Ethyl-5-(3-nitrophenyl)furan-2-yl-methoxyacetat

Schl12179



C₁₅H₁₅NO₆

M_r = 305.28 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV10** aus 5-(3-Nitrophenyl)furan-2-yl-methanol (219 mg, 1.00 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 7/3).

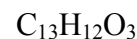
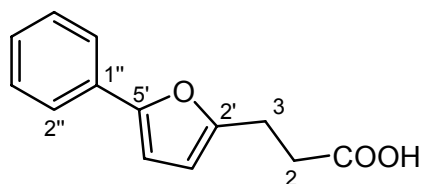
Ausbeute: 211 mg (69 %) gelbes Öl

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ_H (ppm) = 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 4.15 (s, 2H, H-2), 4.22 (q, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.67 (s, 2H, H-4), 6.50 (m, 1H, Furyl-H), 6.77 (m, 1H, Furyl-H), 7.55 (m, 1H, H-5''), 7.97 (m, 1H, H-6''), 8.10 (m, 1H, H-4''), 8.55 (m, 1H, H-2'')

BIARYLPROPANSÄUREN

3-(5-Phenylfuran-2-yl)propansäure

Schl12003



M_r = 216.23 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV3** aus (*E*)-3-(5-Phenylfuran-2-yl)acrylsäure (214 mg, 1.10 mmol) und Palladium auf Strontiumcarbonat (107 mg). 36 Stunden rühren bei Raumtemperatur. Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 95/5).

Ausbeute: 110 mg (51 %) blass-gelber Feststoff

Fp.: 114 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ_H (ppm) 2.78 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-2), 3.04 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-3), 6.12 (m, 1H, H-3'), 6.54 (m, 1H, H-4'), 7.22 (m, 1H, H-4''), 7.33 – 7.37 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.60 – 7.62 (m, 2H, H-2'', H-6'')

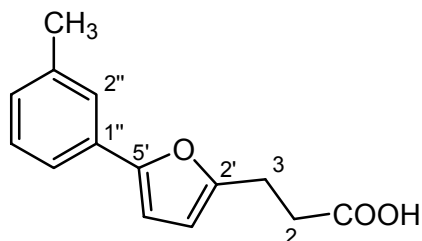
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz, DEPT) δ_C (ppm) = 23.3 (C-3), 32.5 (C-2), 105.7 (C-3'), 107.7 (C-4'), 123.4 (C-2'', C-6''), 127.0 (C-4''), 128.6 (C-3'', C-5''), 130.9 (qC-1''), 152.8 (qC-5'), 153.4 (qC-2'), 178.7 (qCOOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3026 (w), 2923 (m), 2595 (w), 1943 (w), 1869 (w), 1844 (w), 1683 (s), 1613 (s), 1559 (w), 1548 (m), 1519 (w), 1507 (w), 1485 (w), 1473 (w), 1428 (m), 1351 (w), 1329 (m), 1307 (m), 1278 (m), 1262 (m), 1237 (m), 1214 (m), 1179 (m), 1102 (w), 1072 (w), 1019 (m), 967 (m), 920 (m), 906 (m), 859 (w), 795 (m), 755 (s), 687 (s), 667 (m), 659 (m), 615 (w), 550 (w), 494 (w), 459 (w)

MS (EI) m/z (%) = 216 (36, M⁺), 157 (100), 132 (30), 77 (14), 60 (17)

MS (CI) m/z (%) = 217 (43, [M+H]⁺), 173 (22), 159 (27), 145 (100), 127 (73), 117 (18), 103 (21)

EI-HRMS ber.: 216.0787 gef.: 216.0789

3-(5-(3-Methylphenyl)-furan-2-yl)propansäure**Schl12006**C₁₄H₁₄O₃M_r = 230.26 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV3** aus (*E*)-3-(5-(3-Methylphenyl)furan-2-yl)acrylsäure (390 mg, 1.71 mmol) und Palladium auf Strontiumcarbonat. 36 Stunden rühren bei Raumtemperatur. Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 95/5).

Ausbeute: 112 mg (29 %)

weißer Feststoff

Fp.: 100 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ_H (ppm) = 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-2), 2.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-3), 6.21 (m, 1H, H-3'), 6.79 (m, 1H, H-4'), 7.05 – 7.08 (m, 1H, H-4''), 7.28 (m, 1H, H-5''), 7.42 – 7.48 (m, 2H, H-2'', H-6'')

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz, DEPT) δ_C (ppm) = 21.0 (CH₃), 23.1 (C-3), 31.9 (C-2), 106.3 (Furyl-CH), 107.4 (Furyl-CH), 120.2 (Phenyl-CH), 123.3 (Phenyl-CH), 127.6 (Phenyl-CH), 128.6 (Phenyl-CH), 130.3 (qC-1''), 137.9 (qC-3''), 151.5 (qC-5'), 154.2 (qC-2'), 173.4 (qCOOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3024 (m), 2922 (s), 2859 (m), 2715 (m), 2664 (m), 2633 (m), 2554 (m), 2517 (m), 1940 (w), 1871 (w), 1846 (w), 1699 (s), 1611 (s), 1583 (s), 1568 (s), 1546 (s), 1440 (s), 1412 (s), 1345 (m), 1320 (m), 1304 (s), 1291 (m), 1271 (m), 1230 (s), 1204 (m), 1194 (m), 1177 (m), 1094 (m), 1063 (m), 1016 (s), 996 (m), 983 (m), 972 (m), 965 (m), 941 (m), 902 (m), 877 (m), 861 (w), 841 (w), 831 (w), 798 (m), 783 (s), 769 (s), 737 (w), 694 (s),

C) Experimenteller Teil

680 (m), 668 (m), 655 (m), 647 (m), 556 (w), 545 (w), 534 (w), 525 (w),
474 (m)

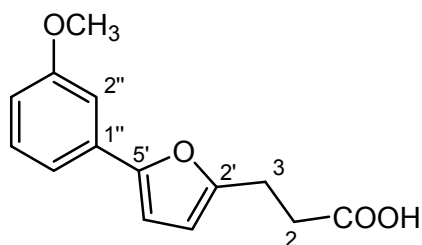
MS (EI) m/z (%) = 230 (46, M^+), 171 (100), 128 (18)

MS (CI) m/z (%) = 231 (100, $[M+H]^+$), 171 (25)

EI-HRMS ber.: 230.0943 gef.: 230.0947

3-(5-(3-Methoxyphenyl)furan-2-yl)propansäure

Schl12018



$C_{14}H_{14}O_4$

$M_r = 246.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV3** aus (*E*)-3-(5-(3-Methoxyphenyl)furan-2-yl)acrylsäure (244 mg, 1.00 mmol) und Palladium auf Strontiumcarbonat. 36 Stunden rühren bei Raumtemperatur. Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 90/10).

Ausbeute: 170 mg (69 %)

blass-oranger Feststoff

Fp.: 105 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.78 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-2), 3.05 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-3), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 6.13 (m, 1H, H-3'), 6.54 (m, 1H, H-4'), 6.75 – 6.81 (m, 1H, H-4''), 7.15 – 7.18 (m, 1H, H-2''), 7.19 – 7.23 (m, 1H, H-6''), 7.27 (m, 1H, H-5'')

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ_{C} (ppm) = 23.2 (C-3), 32.0 (C-2), 55.1 (OCH₃), 106.9 (Aryl-C), 107.6 (Aryl-C), 108.3 (Aryl-C), 112.7 (Aryl-C), 115.5 (Aryl-C), 130.0 (Aryl-C), 131.8 (Aryl-C), 151.3 (C-5'), 154.5 (C-2'), 159.6 (C-3''), 173.5 (COOH)

C) Experimenteller Teil

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3127 (w), 2997 (w), 2960 (w), 2919 (w), 2835 (w), 2641 (w), 1923 (w), 1834 (w), 1699 (s), 1613 (m), 1599 (m), 1576 (w), 1546 (m), 1475 (m), 1448 (m), 1434 (m), 1407 (w), 1350 (w), 1314 (m), 1297 (m), 1278 (m), 1226 (m), 1218 (m), 1207 (m), 1175 (w), 1164 (w), 1088 (w), 1070 (w), 1061 (w), 1044 (m), 1020 (m), 992 (w), 968 (w), 944 (w), 934 (m), 857 (m), 821 (w), 795 (m), 774 (m), 736 (w), 686 (w), 675 (w), 668 (w), 648 (w), 568 (w), 534 (w), 495 (w)

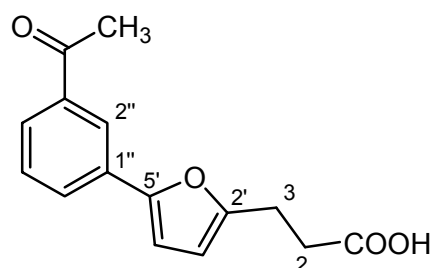
MS (EI) m/z (%) = 246 (46, M⁺), 187 (100), 144 (9)

MS (CI) m/z (%) = 247 (100, [M+H⁺]), 187 (23)

EI-HRMS ber.: 246.0892 gef.: 246.0891

3-(5-(3-Acetylphenyl)furan-2-yl)propansäure

Schl12021



C₁₅H₁₄O₄

M_r = 258.27 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV3** aus (*E*)-3-(5-(3-Acetylphenyl)furan-2-yl)acrylsäure (256 mg, 1.00 mmol) und Palladium auf Strontiumcarbonat. 36 Stunden rühren bei Raumtemperatur. Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 9/1).

Ausbeute: 135 mg (52%)

blass gelber Feststoff

Fp.: 81 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm) = 2.64 (s, 3H, CH₃), 2.78 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-2), 3.06 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-3), 6.16 (m, 1H, H-3'), 6.63 (m, 1H, H-4'), 7.45 (m, 1H, H-5''), 7.79 (m, 2H, H-4'', H-6''), 8.18 (m, 1H, H-2'')

C) Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ_{C} (ppm) = 23.3 (C-3), 26.7 (CH_3), 32.3 (C-2), 106.7 (C-3'), 107.9 (C-4'), 123.1 (Phenyl-C), 126.8 (Phenyl-C), 127.8 (Phenyl-C), 128.9 (Phenyl-C), 131.4 (Phenyl-C), 137.5 (C-3''), 151.7 (C-5'), 154.1 (C-2'), 177.8 (COOH), 198.1 (C=O)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3064 (m), 3006 (m), 2925 (m), 2860 (m), 2632 (m), 2510 (w), 1980 (w), 1903 (w), 1713 (s), 1686 (s), 1607 (m), 1589 (m), 1579 (m), 1545 (m), 1499 (w), 1467 (w), 1431 (s), 1413 (m), 1359 (m), 1352 (m), 1297 (s), 1238 (s), 1219 (s), 1175 (m), 1112 (w), 1091 (w), 1071 (w), 1057 (w), 1032 (m), 1017 (m), 997 (w), 972 (m), 927 (m), 903 (m), 846 (w), 804 (m), 789 (s), 736 (w), 685 (m), 669 (m), 640 (m), 617 (w), 587 (m), 541 (w), 491 (w), 456 (w)

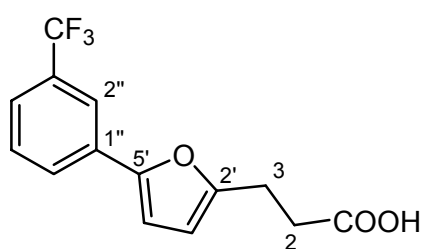
MS (EI) m/z (%) = 258 (49, M^+), 212 (19), 199 (100)

MS (CI) m/z (%) = 259 (100, $[M+H^+]$), 199 (56)

EI-HRMS ber.: 258.0892 gef.: 258.0879

3-(5-(3-Trifluormethyl)phenylfuran-2-yl)propansäure

Schl12024



$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3$

$M_r = 284.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV3** aus (*E*)-3-(5-(3-(Trifluormethyl)phenyl)furan-2-yl)acrylsäure (192 mg, 0.70 mmol) und Palladium auf Strontiumcarbonat. 36 Stunden rühren bei Raumtemperatur. Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 9/1).

Ausbeute: 79 mg (40%)

oranger Feststoff

Fp.: 75 °C

C) Experimenteller Teil

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ_H (ppm) = 2.79 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-2), 3.05 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-3), 6.16 (m, 1H, H-3'), 6.63 (m, 1H, H-4'), 7.45 – 7.47 (m, 2H, H-5'', H-6''), 7.75 – 7.79 (m, 1H, H-4''), 7.84 (m, 1H, H-2'')

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ_C (ppm) = 23.3 (C-3), 32.3 (C-2), 107.1 (C-3'), 108.0 (C-4'), 120.1 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz, Phenyl-C), 123.4 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz, Phenyl-C), 124.1 (q, *J*_{C-F} = 272.5 Hz, CF₃), 126.4 (q, *J*_{C-F} = 1.5 Hz, Phenyl-C), 129.1 (Phenyl-C), 131.1 (q, *J*_{C-F} = 32.2 Hz, C-3''), 131.5 (Phenyl-C), 151.3 (C-5'), 154.3 (C-2''), 177.9 (COOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2928 (m), 1711 (s), 1617 (m), 1419 (m), 1331 (s), 1169 (s), 1126 (s), 1072 (m), 922 (w), 806 (w), 786 (w), 694 (w), 668 (w), 649 (w), 502 (w), 457 (w)

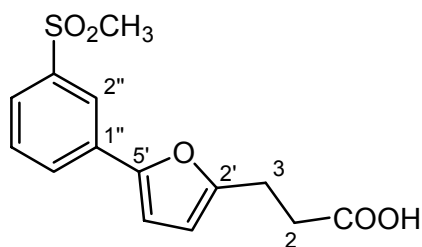
MS (EI) *m/z* (%) = 284 (37, *M*⁺), 225 (100), 177 (18), 145 (18), 128 (14), 55 (15)

MS (CI) *m/z* (%) = 285 (100, [*M*+*H*]⁺), 225 (15)

EI-HRMS ber.: 284.0660 gef.: 284.0660

3-(5-(3-Methylsulfonyl)phenylfuran-2-yl)propansäure

Schl12126



C₁₄H₁₄O₅S

*M*_r = 294.32 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV8** aus Diethyl-2-(5-(3-(methylsulfonyl)phenyl)furan-2-yl-methyl)malonat (760 mg, 1.90 mmol).

Ausbeute: 232 mg (41 %)

oranger Feststoff

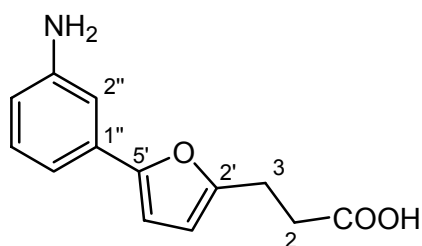
Fp.: 101 °C

C) Experimenteller Teil

- ¹H-NMR** (Aceton-d₆, 400 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.74 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-2), 3.04 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-3), 3.16 (s, 3H, SO₂CH₃), 6.29 (m, 1H, H-3'), 6.96 (m, 1H, H-4'), 7.66 (m, 1H, H-5''), 7.80 (m, 1H, H-6''), 7.99 (m, 1H, H-4''), 8.18 (m, 1H, H-2''), 10.80 (s, 1H, COOH)
- ¹³C-NMR** (Aceton-d₆, 100 MHz) δ_{C} (ppm) = 24.2 (C-3), 32.5 (C-2), 44.2 (SO₂CH₃), 108.8 (Furyl-CH), 109.1 (Furyl-CH), 122.4 (Phenyl-C), 126.1 (Phenyl-C), 128.6 (Phenyl-C), 130.8 (Phenyl-C), 133.0 (Phenyl-C), 143.1 (C-3''), 150.6 (C-5'), 156.8 (C-2'), 173.5 (COOH)
- IR (KBr)** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3016 (m), 2925 (m), 1735 (m), 1709 (m), 1611 (w), 1592 (w), 1544 (m), 1479 (w), 1419 (m), 1364 (m), 1319 (m), 1302 (s), 1288 (s), 1213 (m), 1177 (w), 1146 (s), 1094 (w), 1025 (w), 994 (w), 961 (m), 932 (w), 890 (w), 848 (w), 800 (m), 782 (m), 738 (m), 682 (m), 661 (w), 646 (w), 632 (w), 569 (w), 533 (m), 481 (m)
- MS (EI+)** m/z (%) = 294.1 (17, M^+), 248.1 (25), 235.1 (33), 156.1 (12), 94.0 (100), 45.6 (45)
- MS (CI)** m/z (%) = 295 (19, $[M+H]^+$), 156 (37), 145 (100), 127 (78), 105 (44)
- HRMS** (FAB+) ber.: 293.0484 gef.: 293.0452

3-(5-(3-Aminophenyl)furan-2-yl)propansäure

Schl12035

 $C_{13}H_{13}NO_3$ $M_r = 231.25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV3** aus (*E*)-3-(5-(3-Nitrophenyl)furan-2-yl)acrylsäure (1.04 g, 4.0 mmol) und Palladium auf Strontiumcarbonat (500 mg). 24 Stunden rühren bei Raumtemperatur. Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 92/8).

Ausbeute: 640 mg (62 %) oranger Feststoff

Fp.: 127 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.58 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-2), 2.88 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-3), 5.10 (b, 2H, NH_2), 6.17 (m, 1H, H-3'), 6.45 (m, 1H, H-4''), 6.60 (m, 1H, H-4'), 6.78 – 6.81, (m, 1 H, H-6''), 6.86 (m, 1H, H-2''), 7.02 (m, 1H, H-5'')

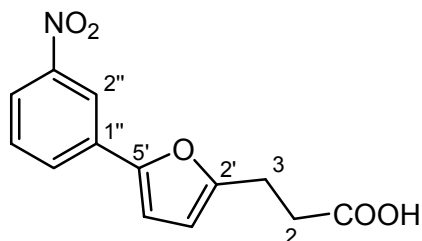
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz, DEPT) δ_{C} (ppm) = 23.5 (C-3), 32.7 (C-2), 105.5 (Aryl-CH), 107.2 (Aryl-CH), 108.3 (Aryl-CH), 111.1 (Aryl-CH), 112.9 (Aryl-CH), 129.2 (Aryl-CH), 131.0 (qC-1''), 148.9 (qC-3''), 152.2 (qC-5'), 154.2 (qC-2'), 174.1 (qCOOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2922 (m), 1845 (w), 1793 (w), 1728 (s), 1685 (m), 1654 (m), 1647 (m), 1616 (s), 1549 (m), 1508 (w), 1481 (w), 1458 (m), 1442 (m), 1421 (m), 1405 (m), 1350 (w), 1306 (m), 1295 (m), 1280 (m), 1192 (m), 1172 (m), 1061 (w), 1020 (m), 969 (w), 941 (w), 860 (w), 836 (w), 803 (m), 783 (m), 773 (m), 689 (m), 668 (m), 624 (w), 575 (w), 525 (w), 468 (w)

MS (EI) m/z (%) = 231 (53, M^+), 172 (100)

MS (CI) m/z (%) = 232 (30, $[M+H]^+$), 197 (100), 153 (27)

EI-HRMS ber.: 231.0895 gef.: 231.0916

3-(5-(3-Nitrophenyl)furan-2-yl)propansäure**Schl12113** $C_{13}H_{11}NO_5$ $M_r = 261.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV8** aus Diethyl-2-(5-(3-nitrophenyl)furan-2-yl-methyl)malonat (628 mg, 1.75 mmol).

Ausbeute: 233 mg (51 %) gelb-oranger Feststoff

Fp.: 123 °C

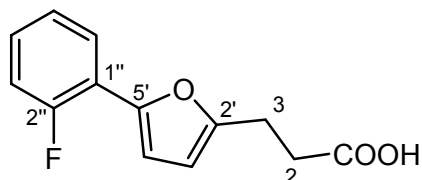
$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2), 3.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-3), 6.31 (m, 1H, H-3'), 7.04 (m, 1H, H-4'), 7.69 (m, 1H, H-5''), 8.09 (m, 2H, H-4'', H-6''), 8.45 (m, 1H, H-2''), 10.20 (s, 1H, COOH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (Aceton- d_6 , 100 MHz) δ_{C} (ppm) = 24.2 (C-3), 32.4 (C-2), 108.9 (C-3'), 109.6 (C-4'), 118.2 (Phenyl-C), 122.0 (Phenyl-C), 129.7 (Phenyl-C), 131.1 (Phenyl-C), 133.4 (Phenyl-C), 149.8 (C-3''), 150.8 (C-5'), 157.1 (C-2'), 173.5 (COOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2928 (w), 2639 (w), 1793 (w), 1774 (w), 1705 (w), 1654 (w), 1647 (w), 1637 (w), 1618 (w), 1597 (w), 1578 (w), 1550 (m), 1522 (s), 1441 (m), 1406 (w), 1350 (s), 1303 (m), 1274 (w), 1224 (m), 1206 (w), 1172 (w), 1102 (w), 1088 (w), 1059 (w), 1017 (m), 971 (w), 934 (w), 865 (w), 819 (w), 792 (m), 778 (w), 743 (m), 729 (m), 681 (w), 668 (w), 657 (w), 645 (w), 519 (w), 468 (w)

MS (EI+) m/z (%) = 261.0650 (72, M^+), 244.0633 (100, M^+)

EI-HRMS ber.: 261.0637 gef.: 261.0650

3-(5-(2-Fluorphenyl)furan-2-yl)propansäure**Schl12094** $C_{13}H_{11}FO_3$ $M_r = 234.22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV3** aus (*E*)-3-(5-(2-Fluorphenyl)furan-2-yl)acrylsäure (190 mg, 1.00 mmol) und Palladium auf Strontiumcarbonat (100 mg, 12 Stunden rühren; weitere 100 mg, 12 Stunden rühren; 100 mg, 72 Stunden rühren).

Ausbeute: 209 mg (89 %)

blass-oranger Feststoff

Fp.: 109 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.59 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-2), 2.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-3), 6.28 (m, 1H, H-3'), 6.74 (m, 1H, H-4'), 7.24 – 7.34 (m, 3H, H-3'', H-4'', H-5''), 7.73 – 7.77 (m, 1H, H-6'')

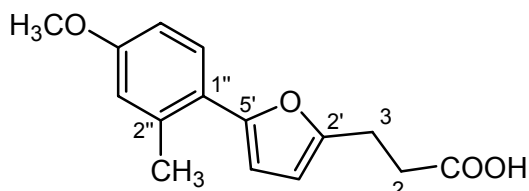
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ_{C} (ppm) = 23.2 (C-3), 32.1 (C-2), 107.8 (Aryl-C), 111.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.7$ Hz, Aryl-C), 111.1 (Aryl-C), 116.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 20.1$ Hz, Aryl-C), 118.4 (Aryl-C), 124.9 (Aryl-C), 125.5 (Aryl-C), 128.6 (Aryl-C), 145.5 (C-5'), 154.9 (C-2'), 157.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 248.6$ Hz, C-2''), 173.6 (COOH)

$^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6 , 470 MHz) δ_{F} (ppm) = - 114.7

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2926 (m), 1734 (m), 1700 (s), 1653 (m), 1636 (m), 1576 (m), 1559 (w), 1542 (m), 1522 (w), 1507 (w), 1457 (m), 1437 (m), 1409 (m), 1350 (w), 1313 (m), 1262 (m), 1229 (m), 1218 (m), 1206 (m), 1111 (m), 1074 (m), 1023 (m), 942 (w), 798 (m), 756 (m), 667 (s), 543 (w)

MS (EI) m/z (%) = 234 (39, M^+), 175 (100), 146 (12), 128 (18), 98 (15)

EI-HRMS ber.: 234.0692 gef.: 234.0685

3-(5-(4-Methoxy-2-methylphenyl)furan-2-yl)propansäure**Schl12097** $C_{15}H_{16}O_4$ $M_r = 260.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV3** aus (*E*)-3-(5-(4-Methoxy-2-methylphenyl)furan-2-yl)acrylsäure (259 mg, 1.00 mmol) und Palladium auf Strontiumcarbonat (200 mg, 48 Stunden rühren, weitere 100 mg, 12 Stunden rühren).

Ausbeute: 237 mg (91 %)

oranger Feststoff

Fp.: 97 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ_H (ppm) = 2.40 (s, 3H, CH₃), 2.60 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-2), 2.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-3), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 6.20 (m, 1H, H-3'), 6.45 (m, 1H, H-4'), 6.81 – 6.86 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.52 (m, 1H, H-6''), 12.30 (b, 1H, COOH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ_C (ppm) = 22.2 (CH₃), 23.7 (C-3), 32.6 (C-2), 55.6 (OCH₃), 107.7 (Aryl-C), 108.7 (Aryl-C), 112.2 (Aryl-C), 116.9 (Aryl-C), 123.3 (Aryl-C), 128.2 (Aryl-C), 136.0 (C-2''), 151.7 (C-5''), 153.7 (C-2''), 158.8 (C-4''), 174.0 (COOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2999 (m), 2965 (m), 2922 (m), 2855 (w), 1888 (w), 1695 (s), 1607 (m), 1570 (m), 1543 (w), 1495 (m), 1457 (m), 1438 (m), 1412 (m), 1346 (w), 1319 (m), 1296 (m), 1261 (s), 1246 (s), 1223 (m), 1198 (m), 1183 (m), 1171 (m), 1159 (m), 1101 (s), 1069 (s), 1060 (s), 1050 (s), 1033 (s), 1017 (s), 977 (m), 943 (m), 899 (m), 855 (m), 844 (m), 812 (s), 803 (s), 788 (s), 772 (s), 739 (w), 725 (w), 667 (w), 651 (m), 609 (m), 579 (w), 527 (w), 507 (w)

C) Experimenteller Teil

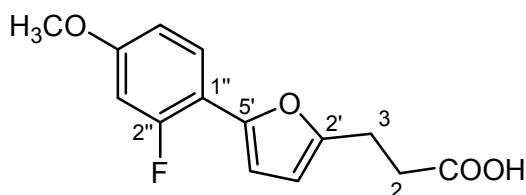
MS (EI) m/z (%) = 260 (54, M^+), 201 (100), 149 (16)

MS (CI) m/z (%) = 261 (100, $[M+H]^+$), 201 (13)

EI-HRMS ber.: 260.1049 gef.: 260.1077

3-(5-(2-Fluor-4-methoxyphenyl)furan-2-yl)propansäure

Schl12049



$C_{14}H_{13}FO_4$

$M_r = 264.25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV3** aus (*E*)-3-(5-(4-Methoxy-2-fluorphenyl)furan-2-yl)acrylsäure (200 mg, 0.76 mmol) und Palladium auf Strontiumcarbonat (100 mg, 48 Stunden rühren, weitere 100 mg, 12 Stunden rühren).

Ausbeute: 190 mg (95 %)

blass-oranger Feststoff

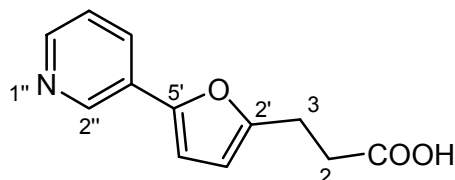
Fp.: 95 – 110 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-2), 2.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 6.22 (m, 1H, H-3'), 6.56 (m, 1H, H-4'), 6.86 (m, 1H, H-5''), 6.93 (m, 1H, H-3''), 7.64 (m, 1H, H-6'')

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3005 (w), 2921 (m), 1699 (s), 1616 (s), 1579 (m), 1554 (m), 1495 (s), 1460 (w), 1432 (m), 1409 (w), 1322 (m), 1285 (m), 1265 (m), 1229 (m), 1207 (w), 1189 (w), 1153 (m), 1129 (m), 1110 (m), 1073 (w), 1053 (w), 973 (w), 954 (m), 834 (m), 826 (m), 794 (m), 730 (w), 658 (w), 610 (w), 577 (w), 531 (w), 458 (w)

MS (EI+) m/z (%) = 264.1 (15, M^+), 205.0 (46), 170.0 (57), 153.0 (100)

EI-HRMS ber.: 264.0789 gef.: 264.0802

3-(5-Pyridin-3-yl-furan-2-yl)propansäure**Schl12063**C₁₂H₁₁NO₃M_r = 217.22 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV3** aus (*E*)-3-(5-Pyridin-3-yl)furan-2-yl)acrylsäure (350 mg, 1.63 mmol) und Palladium auf Strontiumcarbonat (300 mg). 24 Stunden rühren. Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol/Essigsäure = 95/5/1).

Ausbeute: 162 mg (47 %) orange-brauner Feststoff

Fp.: 196 °C

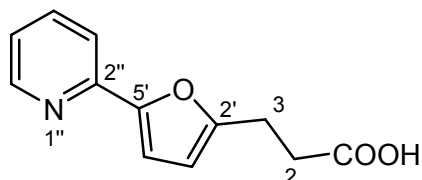
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ_H (ppm) = 2.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-2), 2.88 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-3), 6.24 (m, 1H, H-3''), 6.97 (m, 1H, H-4'), 7.41 (m, 1H, H-5''), 7.98 (m, 1H, H-4''), 8.43 (m, 1H, H-6''), 8.80 (m, 1H, H-2''), 12.25 (b, 1H, COOH)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz) δ_C (ppm) = 23.2 (C-3), 31.9 (C-2), 107.8 (C-3'), 108.2 (C-4'), 123.9 (Aryl-C), 126.5 (Aryl-C), 130.1 (Aryl-C), 144.4 (Aryl-C), 147.8 (Aryl-C), 148.8 (Aryl-C), 155.6 (Aryl-C), 173.5 (COOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3077 (m), 3026 (m), 2924 (m), 2727 (m), 2639 (m), 2528 (m), 1944 (w), 1875 (w), 1845 (w), 1793 (w), 1687 (s), 1612 (s), 1548 (s), 1518 (m), 1485 (m), 1474 (m), 1444 (s), 1350 (m), 1328 (s), 1277 (m), 1262 (m), 1236 (s), 1214 (s), 1181 (m), 1102 (w), 1072 (m), 1026 (s), 1019 (s), 975 (m), 920 (m), 907 (m), 858 (m), 795 (s), 755 (s), 688 (s), 660 (m), 616 (w), 551 (m), 527 (w), 495 (m), 460 (m)

MS (EI+) *m/z* (%) = 217.1 (43, M⁺), 158.1 (100)

EI-HRMS ber.: 217.0739 gef.: 217.0717

3-(5-Pyridin-2-yl-furan-2-yl)propansäure**Schl12066**C₁₂H₁₁NO₃M_r = 217.22 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV3** aus (*E*)-3-(5-Pyridin-2-yl)furan-2-yl)acrylsäure (430 mg, 2.00 mmol) und Palladium auf Strontiumcarbonat (215 mg). 24 Stunden rühren.

Ausbeute: 391 mg (90 %)

orange-brauner Feststoff

Fp.: 115 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ_H (ppm) = 2.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-2), 2.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-3), 6.26 (m, 1H, H-3'), 6.97 (m, 1H, H-4'), 7.22 (m, 1H, H-5''), 7.64 (m, 1H, H-3''), 7.80 (m, 1H, H-4''), 8.52 (m, 1H, H-6'')

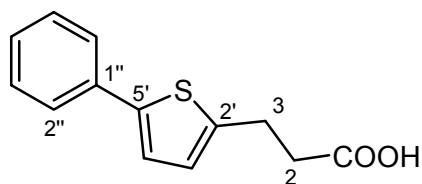
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz) δ_C (ppm) = 23.9 (C-2), 33.3 (C-3), 107.6 (C-3'), 109.6 (C-4'), 117.7 (C-5''), 121.8 (C-3''), 136.9 (C-4''), 148.6 (C-6''), 149.4 (C-2'), 151.4 (C-5'), 156.8 (C-2''), 174.9 (COOH)

IR(KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2925 (m), 1776 (w), 1721 (m), 1710 (m), 1691 (w), 1657 (m), 1640 (m), 1612 (s), 1587 (s), 1563 (s), 1536 (s), 1501 (w), 1467 (w), 1440 (m), 1425 (m), 1383 (m), 1271 (m), 1216 (m), 1153 (w), 1080 (w), 1027 (m), 1008 (m), 972 (w), 775 (s), 740 (w), 706 (w), 634 (m), 497 (w), 463 (w)

MS (EI) *m/z* (%) = 217 (32, M⁺), 158 (46), 106 (29), 78 (58), 55 (28)

MS (CI) *m/z* (%) = 218 (100, [M+H]⁺), 204 (17), 197 (13), 153 (27)

EI-HRMS ber.: 217.0739 gef.: 217.0778

3-(5-Phenylthiophen-2-yl)propansäure**Schl12009**C₁₃H₁₂O₂SM_r = 232.30 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV3** aus (*E*)-3-(5-Phenylthiophen-2-yl)acrylsäure (691 mg, 3.00 mmol) und Palladium auf Aktivkohle (345 mg). 24 Stunden rühren. Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 9/1).

Ausbeute: 117 mg (17 %) blass-oranger Feststoff

Fp.: 151 °C

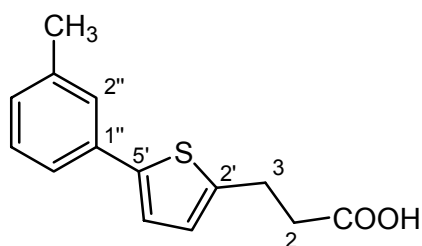
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ_H (ppm) = 2.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-2), 3.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-3), 6.88 (m, 1H, H-3'), 7.27 (m, 1H, H-4''), 7.31 (m, 1H, H-4'), 7.37 – 7.41 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.57 – 7.60 (m, 2H, H-2'', H-6''), 12.30 (b, 1H, COOH)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, DEPT) δ_C (ppm) = 25.0 (C-3), 35.3 (C-2), 123.3 (Aryl-CH), 125.0 (C-2'', C-6''), 126.0 (Aryl-CH), 127.2 (Aryl-CH), 129.1 (C-3'', C-5''), 133.9 (qC-1''), 141.0 (qThienyl-C), 143.3 (qThienyl-C), 173.3 (qCOOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3024 (m), 2927 (m), 2611 (w), 1695 (s), 1609 (w), 1547 (w), 1535 (w), 1512 (w), 1500 (w), 1469 (w), 1440 (m), 1413 (m), 1340 (w), 1332 (w), 1317 (m), 1225 (m), 1213 (m), 1098 (w), 1072 (w), 1018 (w), 952 (w), 902 (w), 801 (m), 770 (w), 749 (s), 686 (m), 662 (w), 587 (w), 511 (w), 459 (w)

MS (EI) *m/z* (%) = 232 (33, *M*⁺), 173 (100), 140 (32), 91 (100), 57 (24)

EI-HRMS ber.: 232.0558 gef.: 232.0565

3-(5-(3-Methylphenyl)thiophen-2-yl)propansäure**Schl12012** $C_{14}H_{14}O_2S$ $M_r = 246.32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV3** aus (*E*)-3-(5-(3-Methylphenyl)thiophen-2-yl)acrylsäure (293 mg, 1.20 mmol) und Palladium auf Aktivkohle (150 mg, 6 Stunden rühren, weitere 50 mg, 12 Stunden rühren).

Ausbeute: 176 mg (60 %)

blass-oranger Feststoff

Fp.: 113 °C

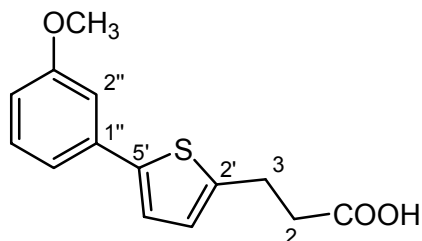
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-2), 3.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-3), 6.85 (m, 1H, H-3'), 7.08 (m, 1H, H-4''), 7.26 (m, 1H, H-5''), 7.28 (m, 1H, H-4'), 7.35 – 7.40 (m, 2H, H-2'', H-6''), 12.60 (b, 1H, COOH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz, DEPT) δ_{C} (ppm) = 21.0 (CH₃), 25.3 (C-3), 36.1 (C-2), 122.2 (Aryl-CH), 123.2 (Aryl-CH), 125.5 (Aryl-CH), 125.9 (Aryl-CH), 128.0 (Aryl-CH), 129.0 (Aryl-CH), 133.9 (qC-1''), 138.3 (qC-3''), 141.1 (qThienyl-C), 143.6 (qThienyl-C), 174.4 (qCOOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3031 (w), 2927 (m), 2904 (m), 2852 (w), 2725 (w), 2629 (w), 1702 (s), 1654 (w), 1647 (w), 1637 (w), 1601 (m), 1582 (w), 1560 (w), 1499 (w), 1439 (m), 1431 (m), 1411 (m), 1383 (w), 1337 (w), 1306 (m), 1212 (s), 1179 (w), 1123 (w), 1072 (w), 1011 (w), 929 (w), 879 (w), 870 (w), 811 (m), 785 (s), 692 (m), 659 (w), 596 (w), 545 (w), 527 (w), 516 (w), 480 (w)

MS (EI) m/z (%) = 246 (39, M^+), 187 (100)**MS** (CI) m/z (%) = 247 (100, $[M+H]^+$), 187 (29)

EI-HRMS ber.: 246.0715 gef.: 246.0701

3-(5-(3-Methoxyphenyl)thiophen-2-yl)propansäure**Schl12027**C₁₄H₁₄O₃SM_r = 262.32 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV3** aus (*E*)-3-(5-(3-Methoxyphenyl)thiophen-2-yl)acrylsäure (651 mg, 2.50 mmol) und Palladium auf Aktivkohle (65 mg, 2 Stunden rühren; weitere 65 mg, 6 Stunden rühren; weitere 65 mg, 18 Stunden rühren). Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 95/5).

Ausbeute: 473 mg (72 %) oranger Feststoff

Fp.: 92 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ_H (ppm) = 2.61 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-2), 3.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-3), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 6.83 – 6.89 (m, 2H, H-3', H-4''), 7.11 (m, 1H, H-2''), 7.14 (m, 1H, H-6''), 7.30 (m, 1H, H-5''), 7.33 (m, 1H, H-4'), 12.30 (b, 1H, COOH)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, DEPT) δ_C (ppm) = 24.8 (C-3), 35.2 (C-2), 55.0 (OCH₃), 110.3 (Aryl-CH), 112.8 (Aryl-CH), 117.4 (Aryl-CH), 123.6 (Aryl-CH), 125.9 (Aryl-CH), 130.1 (Aryl-CH), 135.2 (qC-1''), 140.8 (qThienyl-C), 143.3 (qThienyl-C), 159.6 (qC-3''), 173.2 (qCOOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3064 (w), 3014 (m), 2977 (m), 2943 (m), 2919 (m), 2850 (m), 2705 (w), 2605 (w), 1935 (w), 1833 (w), 1711 (s), 1590 (s), 1502 (m), 1462 (m), 1437 (m), 1426 (m), 1410 (m), 1341 (w), 1306 (m), 1276 (m), 1234 (s), 1206 (s), 1173 (m), 1164 (m), 1087 (w), 1071 (m),

C) Experimenteller Teil

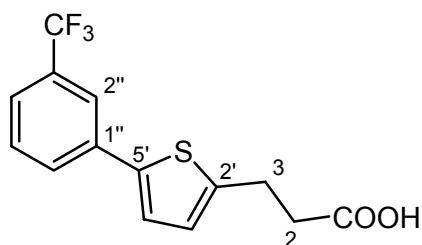
1041 (m), 1030 (m), 998 (m), 989 (m), 907 (m), 879 (m), 784 (s), 761 (m),
735 (w), 685 (m), 653 (m), 624 (w), 591 (w), 554 (w), 514 (w), 492 (w)

MS (EI) m/z (%) = 262 (42, M^+), 203 (100), 160 (20)

MS (CI) m/z (%) = 263 (100, $[M+H]^+$), 203 (18)

EI-HRMS ber.: 262.0664 gef.: 262.0678

3-(5-(3-(Trifluormethyl)phenyl)thiophen-2-yl)propansäure Schl12033



$C_{14}H_{11}F_3O_2S$

$M_r = 300.30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV3** aus (*E*)-3-(5-(3-Methoxyphenyl)thiophen-2-yl)acrylsäure (560 mg, 1.88 mmol) in Ethylacetat/Methanol und Palladium auf Aktivkohle (50 mg, 2 Stunden rühren; 50 mg, 6 Stunden rühren; 50 mg, 18 Stunden rühren). Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 95/5).

Ausbeute: 259 mg (45 %) schwach gelblicher Feststoff

Fp.: 111 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ_H (ppm) = 2.62 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-2), 3.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-3), 6.93 (m, 1H, H-3'), 7.52 (m, 1H, H-4'), 7.61 – 7.65 (m, 2H, 2 Phenyl-H), 7.86 – 7.90 (m, 2H, 2 Phenyl-H), 12.32 (s, 1H, COOH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz, DEPT) δ_C (ppm) = 24.9 (C-3), 35.2 (C-2), 121.0 (q, $J_{CF} = 3.8$ Hz, Aryl-CH), 123.6 (q, $J_{C-F} = 1.9$ Hz, Aryl-CH), 124.0 (q, $J_{C-F} = 272.5$ Hz, qCF₃), 125.0 (Aryl-CH), 126.4 (Aryl-CH), 129.0 (Aryl-CH),

C) Experimenteller Teil

129.9 (q, $J_{C-F} = 31.7$ Hz, C-3''), 130.3 (Aryl-CH), 134.9 (q, $J_{C-F} = 1.9$ Hz, qC-1''), 139.0 (qThienyl-C), 144.7 (qThienyl-C), 173.3 (qCOOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3034 (w), 2925 (w), 2730 (w), 2656 (w), 1702 (s), 1610 (w), 1546 (w), 1494 (w), 1477 (w), 1442 (m), 1409 (w), 1371 (w), 1328 (s), 1252 (m), 1226 (m), 1207 (w), 1169 (s), 1139 (s), 1096 (w), 1071 (m), 1032 (w), 997 (w), 971 (w), 911 (w), 883 (w), 871 (w), 807 (w), 793 (m), 760 (w), 703 (w), 692 (w), 667 (w), 652 (w), 514 (w), 488 (w)

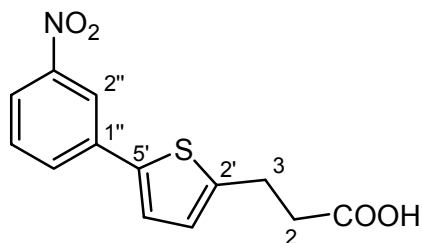
MS (EI) m/z (%) = 300 (34, M⁺), 241 (100), 171 (9)

MS (CI) m/z (%) = 301 (100, [M+H]⁺), 281 (12), 241 (48)

EI-HRMS ber.: 300.0432 gef.: 300.0432

3-(5-(3-Nitrophenyl)thiophen-2-yl)propansäure

Schl12134



C₁₃H₁₁NO₄S

M_r = 277.30 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV8** aus Diethyl-2-(5-(3-nitrophenyl)thiophen-2-yl-methyl)malonat (249 mg, 0.660 mmol).

Ausbeute: 114 mg (62 %)

ockerfarbener Feststoff

Fp.: 129 °C

¹H-NMR (Aceton-d₆, 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.73 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-2), 3.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-3), 6.97 (m, 1H, H-3''), 7.50 (m, 1H, H-4'), 7.69 (m, 1H, H-5''), 8.03 (m, 1H, H-6''), 8.11 (m, 1H, H-4''), 8.38 (m, 1H, H-2''), 10.70 (b, 1H, COOH)

C) Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (Aceton- d_6 , 100 MHz) δ_{C} (ppm) = 26.0 (C-3), 35.8 (C-2), 120.2 (Aryl-CH), 122.4 (Aryl-CH), 126.1 (Aryl-CH), 127.4 (Aryl-CH), 131.3 (Aryl-CH), 131.0 (Aryl-CH), 137.1 (C-1''), 140.0 (Thienyl-C), 146.4 (Thienyl-C), 149.8 (C-3''), 173.4 (COOH)

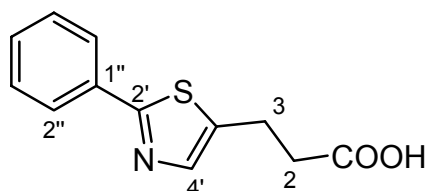
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3080 (m), 3028 (m), 2964 (m), 2911 (m), 2859 (m), 2722 (w), 2623 (m), 1954 (w), 1909 (w), 1845 (w), 1773 (w), 1702 (s), 1617 (w), 1577 (m), 1560 (w), 1524 (s), 1496 (m), 1470 (w), 1439 (s), 1415 (m), 1348 (s), 1315 (m), 1289 (m), 1224 (s), 1181 (m), 1122 (w), 1103 (m), 1080 (w), 1066 (w), 1019 (w), 997 (w), 943 (m), 882 (m), 874 (w), 865 (m), 802 (s), 756 (w), 739 (s), 667 (m), 655 (m), 514 (w), 469 (w)

MS (EI) m/z (%) = 277 (47, M^+), 247 (38), 218 (100), 188 (54), 172 (31), 91 (50)

EI-HRMS ber.: 277.0411 gef.: 277.0411

3-(2-Phenylthiazol-5-yl)propansäure

Schl12088



$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$

$M_r = 233.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV3** aus (*E*)-3-(5-Phenylthiazol-2-yl)acrylsäure (560 mg, 1.88 mmol) und Palladium auf Aktivkohle (50 mg, 2 Stunden rühren, weitere 50 mg, 6 Stunden rühren, weitere 50 mg, 18 Stunden rühren). Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 95/5).

Ausbeute: 224 mg (51 %)

ockerfarbener Feststoff

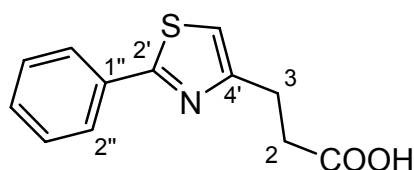
Fp.: 158 °C

C) Experimenteller Teil

¹H-NMR	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.62 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-2), 3.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-3), 7.43 – 7.52 (m, 3H, H-3'', H-4'', H-5''), 7.66 (m, 1H, H-4'), 7.85 – 7.90 (m, 2H, H-2'', H-6'')
¹³C-NMR	(DMSO-d ₆ , 125 MHz) δ_{C} (ppm) = 22.2 (C-3), 36.2 (C-2), 125.8 (C-2'', C-6''), 132.2 (C-3'', C-5''), 129.8 (Aryl-C), 133.4 (Aryl-C), 139.1 (Aryl-C), 141.1 (Aryl-C), 165.4 (C-2'), 174.2 (COOH)
IR (KBr)	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 2922 (m), 2686 (w), 2546 (w), 1868 (w), 1708 (s), 1652 (m), 1635 (m), 1558 (w), 1538 (m), 1504 (w), 1456 (m), 1428 (s), 1375 (m), 1334 (w), 1306 (s), 1275 (m), 1246 (m), 1201 (s), 1185 (m), 1143 (s), 1096 (w), 1072 (w), 1035 (w), 1000 (w), 978 (m), 909 (w), 866 (m), 761 (s), 685 (s), 668 (m), 648 (m), 633 (m), 589 (m), 542 (w), 491 (w), 465 (m)
MS (EI)	m/z (%) = 233 (60, M^+), 174 (100, $M^+ - \text{CH}_2\text{COOH}^+$), 71 (35)
MS (CI)	m/z (%) = 234 (100, $[M+H]^+$), 224 (222)
EI-HRMS	ber.: 233.0510 gef.: 233.0538

3-(2-Phenylthiazol-4-yl)propansäure

Schl12072



C₁₂H₁₁NO₂S

$M_r = 233.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV3** aus (*E*)-3-(2-Phenylthiazol-4-yl)acrylsäure (115 mg, 0.500 mmol) in Ethylacetat/Methanol und Palladium auf Aktivkohle (60 mg). 18 Stunden rühren. Der gelblich-weiße Rückstand wird in Ethylacetat eine Stunde erhitzt. Es verbleibt ein weißer Rückstand, der abgesaugt und getrocknet wird.

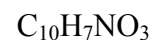
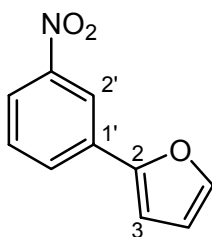
Ausbeute: 80 mg (69 %)

weißer Feststoff

C) Experimenteller Teil

Fp.:	147 °C
¹H-NMR	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ _H (ppm) = 2.55 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H, H-2), 2.99 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H, H-3), 7.33 (s, 1H, H-5'), 7.44 – 7.51 (m, 3H, H-3'', H-4'', H-5''), 7.89 – 7.92 (m, 2H, H-2'', H-6'')
¹³C-NMR	(DMSO-d ₆ , 100 MHz, DEPT) δ _C (ppm) = 27.7 (C-3), 35.9 (C-2), 114.0 (C-5'), 125.9 (C-2'', C-6''), 129.2 (C-3'', C-5''), 130.0 (C-6''), 133.2 (qC-1''), 158.1 (qC-4'), 166.1 (qC-2'), 178.4 (qCOOH)
IR (KBr)	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3062 (m), 2924 (m), 1801 (w), 1670 (m), 1557 (s), 1518 (s), 1498 (m), 1436 (s), 1310 (m), 1238 (m), 1155 (w), 1099 (w), 1074 (w), 1030 (w), 1004 (m), 959 (w), 931 (w), 913 (w), 865 (w), 794 (w), 762 (s), 714 (m), 688 (s), 668 (m), 656 (m), 617 (m), 596 (m), 467 (w)
MS (EI)	<i>m/z</i> (%) = 233 (23, <i>M</i> ⁺), 188 (100, [<i>M</i> - COOH] ⁺)
MS (CI)	<i>m/z</i> (%) = 234 (100, [<i>M</i> +H] ⁺), 208 (21), 187 (16), 122 (20)
EI-HRMS	ber.: 233.0510 gef.: 233.0513

BIARYLE

5-(3-Nitrophenyl)furan**Schl12148**

$M_r = 189.17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

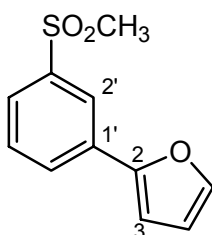
Gemäß **AAV1a** aus 1-Brom-3-nitrobenzol (2.42 g, 12.0 mmol) und Furan-2-boronsäure (1.48 g, 13.2 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 98/2).

Ausbeute: 499 mg (22 %)

oranger Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 6.53 (m, 1H, H-4), 6.81 (m, 1H, H-3), 7.52 – 7.56 (m, 2H, H-5, H-5'), 7.96 (m, 1H, H-6'), 8.08 (m, 1H, H-4'), 8.49 (m, 1H, H-2')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ_{C} (ppm) = 107.4 (C-4), 112.2 (C-3), 118.6 (Phenyl-C), 121.8 (Phenyl-C), 129.3 (Phenyl-C), 129.8 (Phenyl-C), 132.5 (Phenyl-C), 143.4 (C-5), 148.9 (C-3'), 151.6 (C-2)

5-(3-(Methylsulfonyl)phenyl)furan**Schl12152**

$M_r = 222.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV1a** aus 1-Brom-3-methylsulfonylbenzol (3.01 g, 12.8 mmol) und Furan-2-boronsäure (1.57 g, 14.0 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 65/35).

Ausbeute: 1.95 g (69%)

blass-oranger Feststoff

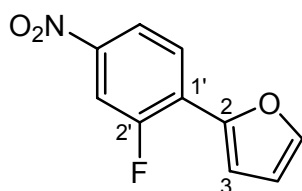
C) Experimenteller Teil

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm) = 3.08 (s, 3H, CH₃), 6.51 (m, 1H, H-4), 6.79 (m, 1H, H-3), 7.51 (m, 1H, H-5), 7.57 (m, 1H, H-5'), 7.78 – 7.81 (m, 1H, H-6'), 7.92 (m, 1H, H-4'), 8.21 (m, 1H, H-2')

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ_C (ppm) = 44.6 (CH₃), 107.2 (C-4), 112.2 (C-3), 122.5 (Phenyl-C), 125.7 (Phenyl-C), 128.6 (Phenyl-C), 129.9 (Phenyl-C), 132.3 (Phenyl-C), 141.3 (C-3'), 143.3 (C-5), 151.9 (C-2)

5-(2-Fluor-4-nitrophenyl)furan

Schl12154



C₁₀H₆FNO₃

M_r = 207.16 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV1a** aus 1-Brom-4-fluor-3-nitrobenzol (2.64 g, 12.0 mmol) und Furan-2-boronsäure (1.48 g, 13.2 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 9/1).

Ausbeute: 0.97 g (39 %) gelber Feststoff

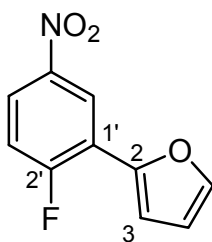
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm) = 6.60 (m, 1H, H-4), 7.08 (m, 1H, H-3), 7.60 (m, 1H, H-5), 7.96 – 8.02 (m, 2H, H-3', H-6'), 8.09 (m, 1H, H-5')

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ_C (ppm) = 112.0 (d, J_{C-F} = 26.9 Hz, Aryl-C), 112.7 (d, J_{C-F} = 1.9 Hz, Aryl-C), 114.0 (d, J_{C-F} = 12.5 Hz, Aryl-C), 119.8 (d, J_{C-F} = 3.8 Hz, Aryl-C), 125.0 (d, J_{C-F} = 12.5 Hz, Aryl-C), 125.9 (d, J_{C-F} = 3.8 Hz, Aryl-C), 144.0 (d, J_{C-F} = 1.9 Hz, Aryl-C), 146.0 (d, J_{C-F} = 3.8 Hz, Aryl-C), 146.3 (d, J_{C-F} = 8.6 Hz, Aryl-C), 157.2 (d, J_{C-F} = 254.3 Hz, C-2')

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 470 MHz) δ_F (ppm) = -110.40

5-(2-Fluor-5-nitrophenyl)furan

Schl12177

 $C_{10}H_6FNO_3$ $M_r = 207.16 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV1a** aus 1-Brom-2-fluor-4-nitrobenzol (1.76 g, 8.00 mmol) und Furan-2-boronsäure (985 mg, 8.80 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 95/5).

Ausbeute: 832 mg (50 %) gelber Feststoff

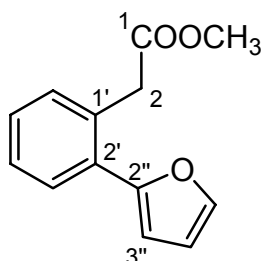
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ_{H} (ppm) = 6.56 (m, 1H, H-4), 6.96 – 6.95 (m, 1H, H-3), 7.29 (m, 1H, H-3'), 7.57 (m, 1H, H-5), 8.10 (m, 1H, H-4'), 8.73 (m, 1H, H-6')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ_{C} (ppm) = 112.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 12.3$ Hz), 112.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.5$ Hz), 116.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.1$ Hz), 120.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 14.6$ Hz), 121.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 5.4$ Hz), 123.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 10.0$ Hz), 124.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.2$ Hz), 143.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.5$ Hz), 145.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz), 161.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 261.4$ Hz, C-2')

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 470 MHz) δ_{F} (ppm) = -104.1

Methyl-2-(2-(furan-2-yl)phenyl)acetat

Schl12178

 $C_{13}H_{12}O_3$ $M_r = 216.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

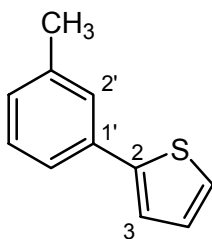
Gemäß **AAV1a** aus Methyl-2-(2-Bromphenyl)acetat (3.44 g, 15.0 mmol) und Furan-2-boronsäure (1.85 g, 16.5 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 95/5).

C) Experimenteller Teil

Ausbeute:	1.27 g (39 %)	oranges Öl
¹H-NMR	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ _H (ppm) = 3.67 (s, 3H, CH ₃), 3.87 (s, 2H, H-2), 6.48 (m, 1H, H-4''), 6.57 (m, 1H, H-3''), 7.28 – 7.35 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.49 (m, 1H, H-5''), 7.62 (m, 1H, H-6')	
¹³C-NMR	(CDCl ₃ , 125 MHz) δ _C (ppm) = 38.9 (C-2), 50.9 (CH ₃), 107.2 (C-4''), 110.3 (C-3''), 126.4 (Phenyl-C), 126.9 (Phenyl-C), 127.0 (Phenyl-C), 129.7 (Phenyl-C), 129.9 (Phenyl-C), 130.5 (Phenyl-C), 141.2 (C-5''), 152.3 (C-2''), 171.1 (COOC)	
MS (CI)	m/z (%) = 217 (100, [M+H] ⁺), 201 (61), 185 (23), 177 (48), 173 (39), 163 (30), 157 (18), 149 (16)	

5-(3-Methylphenyl)thiophen

Schl12099

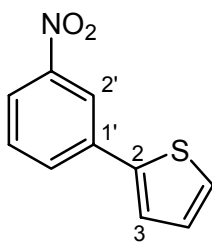


C₁₁H₁₀S

M_r = 174.26 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV1a** aus 3-Methylphenylboronsäure (1.20 g, 8.80 mmol) und 2-Bromthiophen (1.30 g, 8.00 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 9/1).

Ausbeute:	790 mg (57 %)	gelbes Öl
¹H-NMR	(CDCl ₃ , 500 MHz) δ _H (ppm) = 2.39 (s, 3H, CH ₃), 7.07 (m, 1H, H-4), 7.10 (m, 1H, H-4'), 7.25 – 7.28 (m, 2H, H-5, H-5'), 7.30 (m, 1H, H-3), 7.40 – 7.44 (m, 2H, H-2', H-6')	

5-(3-Nitrophenyl)thiophen**Schl12077**

M_r = 205.23 g·mol⁻¹

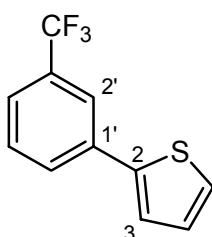
Gemäß **AAV1b** aus 3-Nitrophenylboronsäure (1.30 g, 7.40 mmol) und 2-Bromthiophen (1.01 g, 6.20 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 8/2).

Ausbeute: 960 mg (76 %)

gelb-oranger Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm) = 7.13 (m, 1H, H-4), 7.38 (m, 1H, H-3), 7.43 (m, 1H, H-5), 7.54 (m, 1H, H-5'), 7.90 (m, 1H, H-6'), 8.11 (m, 1H, H-4'), 8.44 (m, 1H, H-2')

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ_C (ppm) = 120.5 (Aryl-C), 121.9 (Aryl-C), 124.8 (Aryl-C), 126.6 (Aryl-C), 128.5 (Aryl-C), 129.9 (Aryl-C), 131.6 (Aryl-C), 136.1 (Aryl-C), 141.6 (Aryl-C), 148.8 (Aryl-C)

5-(3-(Trifluormethyl)phenyl)thiophen**Schl12081**

M_r = 228.23 g·mol⁻¹

Gemäß Allgemeiner **AAV1a** aus 1-Brom-3-(trifluormethyl)benzol (2.25 g, 10.0 mmol) und Thiophen-2-boronsäure (1.54 g, 12.0 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan).

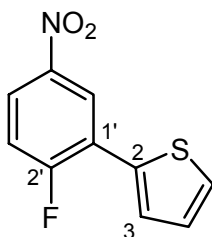
Ausbeute: 1.51 g (66 %)

farbloses Öl

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 7.12 (m, 1H, H-4), 7.34 (m, 1H, H-5), 7.35 (m, 1H, H-3), 7.50 (m, 1H, H-5'), 7.54 (m, 1H, H-4'), 7.78 (m, 1H, H-6'), 7.86 (s, 1H, H-2')

5-(2-Fluor-5-nitrophenyl)thiophen
--

Schl12161



$$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{FNO}_2\text{S}$$

$$M_r = 223.22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Gemäß **AAV1a** aus 1-Brom-2-fluor-5-nitrobenzol (2.64 g, 12.0 mmol) und Thiophen-2-boronsäure (1.69 g, 13.2 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 95/5).

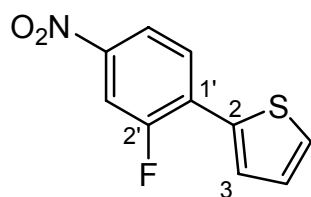
Ausbeute: 1.43 g (53 %)

gelber Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ_{H} (ppm) = 7.17 (m, 1H, H-4), 7.29 (m, 1H, H-3'), 7.48 (m, 1H, H-5), 7.58 (m, 1H, H-3), 8.13 (m, 1H, H-4'), 8.54 (m, 1H, H-6')

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ_{C} (ppm) = 117.3 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 25.9 Hz, Aryl-C), 123.7 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 9.6 Hz, Aryl-C), 123.7 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 14.4 Hz, Aryl-C), 124.2 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 5.8 Hz, Aryl-C), 127.5 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 4.8 Hz, Aryl-C), 127.8 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 6.7 Hz, Aryl-C), 128.0 (Aryl-C), 134.4 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 3.8 Hz, Aryl-C), 144.4 (Aryl-C), 162.0 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 261.0 Hz, C-2')

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 470 MHz) δ_{F} (ppm) = - 103.3

5-(2-Fluor-4-nitrophenyl)thiophen**Schl12176**

M_r = 223.22 g·mol⁻¹

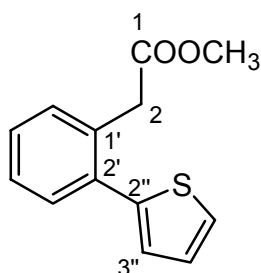
Gemäß **AAV1a** aus 4-Brom-3-fluornitrobenzol (1.76 g, 8.00 mmol) und Thiophen-2-boronsäure (1.13 g, 8.80 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 95/5).

Ausbeute: 770 mg (43 %)

leuchtend gelber Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ_H (ppm) = 7.17 – 7.21 (m, 1H, H-4), 7.51 – 7.54 (m, 1H, H-5), 7.65 – 7.67 (m, 1H, H-3), 7.78 – 7.83 (m, 1H, H-6'), 8.01 – 8.08 (m, 2H, H-5', H-3')

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ_C (ppm) = 112.5 (d, J_{C-F} = 27.7 Hz, Aryl-C), 119.9 (d, J_{C-F} = 3.1 Hz, Aryl-C), 124.4 (Aryl-C), 127.9 (Aryl-C), 128.4 (Aryl-C), 128.7 (d, J_{C-F} = 3.9 Hz, Aryl-C), 128.9 (d, J_{C-F} = 7.7 Hz, Aryl-C), 134.9 (Aryl-C), 146.8 (Aryl-C), 158.1 (d, J_{C-F} = 254.4 Hz, C-2')

Methyl-2-(2-(thiophen-2-yl)phenyl)acetat**Schl12224**

M_r = 232.30 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV1b** aus Methyl-2-(2-bromphenyl)acetat (4.58 g, 20.0 mmol) und Thiophen-2-boronsäure (3.83 g, 30.0 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Dichlormethan = 65/35).

Ausbeute: 3.94 g (85 %)

gelbliches Öl

C) Experimenteller Teil

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 3.67 (s, 3H, CH₃), 3.76 (s, 2H, H-2), 7.06 (m, 1H, H-3''), 7.09 (m, 1H, H-4''), 7.29 – 7.37 (m, 4H, H-4', H-5', H-6', H-5''), 7.42 – 7.45 (m, 1H, H-3')

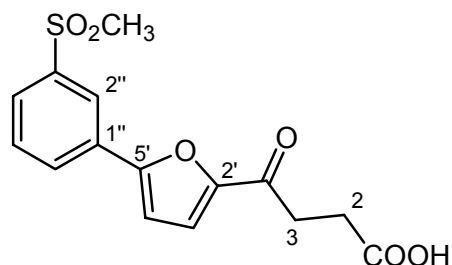
¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, DEPT) δ_{C} (ppm) = 37.9 (C-2), 50.8 (OCH₃), 124.6 (Aryl-CH), 125.8 (Aryl-CH), 126.0 (Aryl-CH), 126.1 (Aryl-CH), 127.0 (Aryl-CH), 129.5 (Aryl-CH), 130.0 (Aryl-CH), 131.5 (qPhenyl-C), 133.6 (qPhenyl-C), 140.7 (qC-2''), 171.0 (qCOOC)

MS (EI) m/z (%) = 232 (92, M^+), 173 (100), 129 (51)

MS (CI) m/z (%) = 233 (81, $[M+H]^+$), 201 (100), 173 (18)

4-OXOBUTANSÄUREN

EI-HRMS ber.: 289.0586 gef.: 289.0617

4-Oxo-4-(5-(3-methylsulfonylphenyl)furan-2-yl)butansäure **Schl12158** $C_{15}H_{14}O_6S$ $M_r = 322.33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV4** aus 2-(3-(Methylsulfonyl)phenyl)thiophen (178 mg, 0.80 mmol), Bernsteinsäureanhydrid (80 mg, 0.80 mmol) und Aluminiumchlorid (128 mg, 0.96 mmol) in Dichlorethan.

Ausbeute: 63 mg (25%) blass-oranger Feststoff

Fp.: 208 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.60 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-2), 3.14 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-3), 3.33 (s, 3H, SO_2CH_3), 7.44 (m, 1H, H-4'), 7.64 (m, 1H, H-3'), 7.79 (m, 1H, H-5''), 7.96 (m, 1H, H-6''), 8.21 (m, 1H, H-4''), 8.33 (m, 1H, H-2''), 12.20 (s, 1H, COOH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz, DEPT) δ_{C} (ppm) = 27.4 (CH_2), 32.6 (CH_2), 43.3 (CH_3), 110.0 (Furyl-CH), 120.2 (Aryl-CH), 122.6 (Aryl-CH), 127.2 (Aryl-CH), 129.4 (qC-1''), 129.9 (Aryl-CH), 130.4 (Aryl-CH), 141.8 (qC-3''), 151.4 (qC-2'), 154.6 (qC-5'), 173.6 (qCOOH), 186.9 (qC=O)

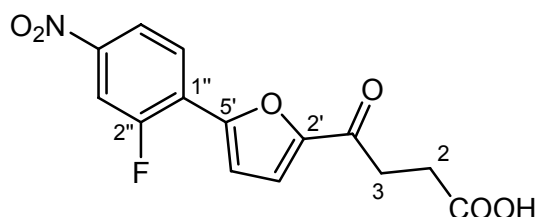
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3118 (w), 2996 (w), 2912 (w), 1846 (w), 1740 (s), 1673 (s), 1608 (w), 1561 (w), 1543 (w), 1518 (w), 1479 (w), 1466 (w), 1420 (m), 1370 (w), 1345 (w), 1329 (w), 1319 (w), 1297 (s), 1288 (s), 1270 (m), 1241 (w), 1167 (m), 1147 (s), 1091 (m), 1045 (w), 1010 (w), 981 (m), 945 (w), 925 (w), 909 (w), 896 (w), 813 (w), 799 (m), 786 (m), 741 (w), 688 (w), 677 (w), 658 (w), 622 (w), 569 (w), 533 (m), 491 (w), 482 (w)

C) Experimenteller Teil

MS (EI+) m/z (%) = 322.0494 (100, M^+), 304.0421 (96), 276.0447 (46), 249.0201 (100)

EI-HRMS ber.: 322.0511 gef.: 322.0494

4-Oxo-4-(5-(2-fluor-4-nitrophenyl)furan-2-yl)butansäure	Schl12165
--	------------------



$C_{14}H_{10}FNO_6$

$M_r = 307.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV4** aus 2-(2-Fluor-4-nitrophenyl)furan (414 mg, 2.00 mmol), Bernsteinsäureanhydrid (200 mg, 2.00 mmol) und Aluminiumchlorid (320 mg, 2.40 mmol) in Dichlorethan.

Ausbeute: 360 mg (59 %) dunkel-oranger Feststoff

Fp.: 180 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) = δ_{H} (ppm) = 2.61 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-2), 3.18 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-3), 7.34 (m, 1H, H-4'), 7.68 (m, 1H, H-3'), 8.16 – 8.27 (m, 2H, H-3'', H-6''), 8.31 – 8.36 (m, 1H, H-5''), 12.20 (s, 1H, COOH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100 MHz) δ_{C} (ppm) = 27.4 (CH_2), 32.9 (CH_2), 112.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 26.1$ Hz, C-3''), 115.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 11.5$ Hz, Aryl-CH), 119.8 (Aryl-CH), 120.4 (Aryl-CH), 122.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 12.3$ Hz, Aryl-CH), 127.4 (Aryl-CH), 147.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.2$ Hz, qC-4''), 148.5 (qC-2'), 151.8 (qC-5'), 157.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 256.0$ Hz, qC-2''), 173.6 (qCOOH), 187.2 (qC=O)

$^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO-d_6 , 470 MHz) δ_{F} (ppm) = -109.8

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3121 (w), 3093 (w), 2927 (w), 1706 (s), 1681 (s), 1609 (w), 1574 (w), 1525 (s), 1414 (m), 1373 (w), 1347 (s), 1326 (m), 1273 (w), 1225 (m), 1210 (m), 1139 (w), 1084 (m), 1061 (w), 1044 (w), 1017 (m),

C) Experimenteller Teil

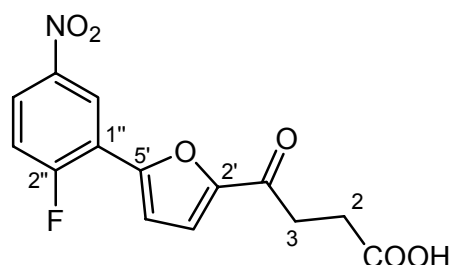
950 (m), 909 (w), 892 (w), 848 (w), 810 (m), 794 (w), 745 (m), 723 (w),
686 (w), 668 (w), 653 (w), 564 (w), 489 (w)

MS (EI+) m/z (%) = 307.04 (50, M^+), 262.03 (9), 233.98 (100), 188.00 (38), 149.00 (14),
132.03 (31)

EI-HRMS ber.: 307.0492 gef.: 307.0502

4-Oxo-4-(5-(2-fluor-5-nitrophenyl)furan-2-yl)butansäure

Schl12203



$C_{14}H_{10}FNO_6$

$M_r = 307.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV4** aus 2-(2-Fluor-5-nitrophenyl)furan (207 mg, 1.00 mmol),
Bernsteinsäureanhydrid (200 mg, 2.00 mmol) und Aluminiumchlorid (320 mg, 2.40 mmol) in
Dichlorethan.

Ausbeute: 106 mg (37%) beiger Feststoff

Fp.: 196 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.61 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, H-2), 3.17 (t,
 $J = 5.9$ Hz, 2H, H-3); 7.26 (m, 1H, H-4'), 7.67 (m, 1H, H-3'), 7.72 (m, 1H, H-
3''), 8.32 – 8.38 (m, 1H, H-4''), 8.63 (m, 1H, H-6''), 12.24 (s, 1H, COOH)

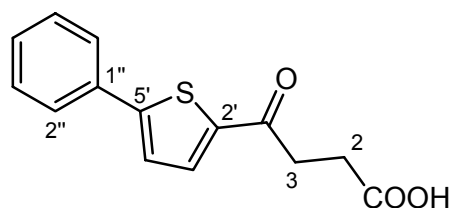
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ_{C} (ppm) = 28.2 (C-2), 34.1 (C-3), 114.9 (d,
 $J_{\text{C-F}} = 12.5$ Hz, Aryl-C), 118.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 24.0$ Hz, Aryl-C), 119.9 (d,
 $J_{\text{C-F}} = 15.4$ Hz, Aryl-C), 120.3 (Aryl-C), 123.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 4.8$ Hz, Aryl-C),
126.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 10.6$ Hz, Aryl-C), 146.1 (Aryl-C), 150.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz,
Aryl-C), 153.1 (Aryl-C), 163.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 253.7$ Hz, C-2''), 174.9 (COOH),
188.5 (C=O)

^{19}F -NMR (DMSO- d_6 , 470 MHz) δ_{F} (ppm) = -113.5

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3121 (m), 3090 (m), 2964 (w), 2931 (w), 2660 (w), 2463 (w), 1926 (w), 1853 (w), 1804 (w), 1698 (s), 1667 (s), 1632 (m), 1589 (m), 1571 (w), 1542 (m), 1516 (s), 1486 (m), 1427 (m), 1407 (m), 1395 (m), 1375 (m), 1354 (s), 1316 (w), 1278 (m), 1265 (m), 1242 (s), 1229 (s), 1218 (m), 1179 (m), 1128 (m), 1112 (m), 1079 (m), 1058 (w), 1040 (m), 1010 (m), 952 (m), 936 (m), 915 (m), 909 (m), 888 (w), 873 (w), 843 (m), 809 (m), 743 (m), 731 (w), 702 (m), 678 (w), 663 (w), 636 (m), 577 (w), 545 (w), 533 (w), 517 (w), 490 (w), 463 (w)

4-Oxo-4-(5-phenylthiophen-2-yl)butansäure

Schl12036



$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$

$M_r = 260.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV4** aus 2-Phenylthiophen (1.60 g, 10.0 mmol), Bernsteinsäureanhydrid (1.00 g, 10.0 mmol) und Aluminiumchlorid (2.93 g, 22.0 mmol) in Nitrobenzol.

Ausbeute: 2.24 g (86%)

gelblicher Feststoff

Fp.: 209 °C

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.59 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-2), 3.21 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-3), 7.42 (m, 1H, H-4''), 7.47 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.66 (m, 1H, H-3'), 7.77 – 7.80 (m, 2H, H-2'', H-6''), 8.01 (m, 1H, H-4'), 12.20 (s, 1H, COOH)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ_{C} (ppm) = 27.1 (C-2), 32.4 (C-3), 124.3 (Aryl-C), 125.3 (2 Aryl-C), 128.4 (Aryl-C), 128.6 (2 Aryl-C), 131.9 (Aryl-C), 133.7 (Aryl-C), 141.3 (C-2'), 150.3 (C-5'), 172.9 (COOH), 190.7 (C=O)

C) Experimenteller Teil

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3097 (m), 3052 (m), 3021 (m), 2959 (m), 2928 (m), 2654 (w), 1943 (w), 1871 (w), 1809 (w), 1695 (s), 1649 (s), 1531 (w), 1499 (w), 1441 (s), 1393 (m), 1361 (m), 1327 (m), 1263 (m), 1231 (s), 1175 (m), 1098 (w), 1086 (m), 997 (w), 977 (w), 963 (w), 944 (m), 901 (m), 837 (w), 811 (s), 751 (s), 696 (w), 681 (m), 660 (w), 595 (w), 568 (m), 524 (m), 509 (w), 487 (w)

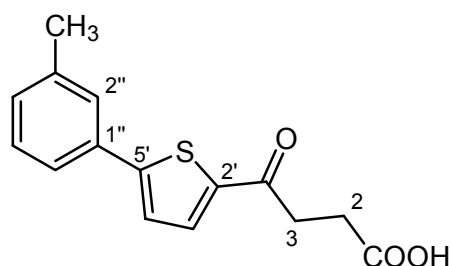
MS (EI) m/z (%) = 260 (38, M⁺), 187 (100), 115 (40)

MS (CI) m/z (%) = 261 (100, [M+H]⁺), 243 (52), 187 (23), 161 (28)

EI-HRMS ber.: 260.0507 gef.: 260.0554

4-Oxo-4-(5-(3-methylphenyl)thiophen-2-yl)butansäure

Schl12101



C₁₅H₁₄O₃S

M_r = 274.33 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV4** aus 2-(3-Methylphenyl)thiophen (700 mg, 4.00 mmol), Bernsteinsäureanhydrid (400 mg, 4.00 mmol) und Aluminiumchlorid (1.17 g, 8.80 mmol) in Nitrobenzol.

Ausbeute: 550 mg (50 %) dunkel-oranger Feststoff

Fp.: 184 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.36 (s, 3H, CH₃), 2.58 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-2), 3.20 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-3), 7.24 (m, 1H, H-4''), 7.35 (m, 1H, H-5''), 7.56 (m, 1H, H-6''), 7.60 (s, 1H, H-2'), 7.63 (m, 1H, H-3'), 7.98 (m, 1H, H-4'), 12.20 (s, 1H, COOH)

C) Experimenteller Teil

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz, DEPT) δ_{C} (ppm) = 20.9 (CH₃), 27.9 (C-2), 33.1 (C-3), 123.2 (Aryl-CH), 124.9 (Aryl-CH), 126.5 (Aryl-CH), 129.2 (Aryl-CH), 129.9 (Aryl-CH), 132.6 (qC-1''), 134.4 (Aryl-CH), 138.7 (qC-3''), 141.9 (qC-2') 151.3 (qC-5'), 173.7 (qCOOH), 191.5 (qC=O)

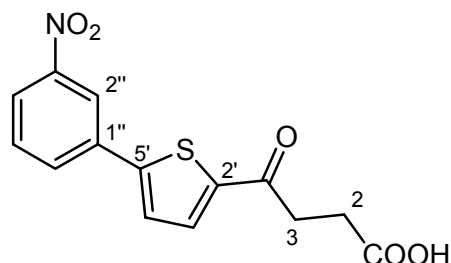
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3039 (w), 2930 (w), 2670 (w), 2248 (w), 1853 (w), 1834 (w), 1787 (w), 1754 (w), 1737 (w), 1721 (w), 1698 (s), 1643 (s), 1604 (w), 1583 (w), 1572 (w), 1551 (w), 1531 (w), 1512 (w), 1501 (w), 1493 (w), 1479 (w), 1433 (m), 1411 (m), 1381 (w), 1323 (m), 1252 (w), 1223 (w), 1194 (s), 1088 (w), 1062 (w), 932 (w), 820 (w), 783 (m), 690 (w), 660 (w), 629 (w), 583 (w), 537 (w), 486 (w)

MS (EI) m/z (%) = 274.1 (19, M^+), 256.1 (45), 228.1 (16), 201.1 (100), 129.1 (52)

EI-HRMS ber.: 274.0664 gef.: 274.0686

4-Oxo-4-(5-(3-nitrophenyl)thiophen-2-yl)butansäure

Schl12078



$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{S}$

$M_r = 305.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV4** aus 2-(3-Nitrophenyl)thiophen (530 mg, 2.60 mmol), Bernsteinsäureanhydrid (260 mg, 2.60 mmol) und Aluminiumchlorid (420 mg, 3.12 mmol) in Dichlorethan.

Ausbeute: 590 mg (74 %)

gelblicher Feststoff

Fp.: 186 °C

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.60 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-2), 3.23 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-3), 7.76 (m, 1H, H-5''), 7.89 (m, 1H, H-3'),

C) Experimenteller Teil

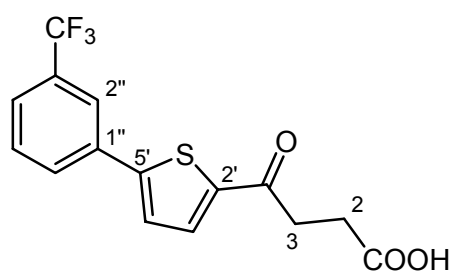
8.05 (m, 1H, H-4'), 8.22 (m, 2H, H-4'', H-6''), 8.51 (m, 1H, H-2''), 12.21 (s, 1H, COOH)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, DEPT) δ_C (ppm) = 27.7 (C-2), 33.1 (C-3), 120.1 (Aryl-CH), 123.3 (Aryl-CH), 126.9 (Aryl-CH), 130.9 (Aryl-CH), 132.2 (Aryl-CH), 134.1 (qC-1''), 134.3 (Aryl-CH), 143.3 (qAryl-C), 147.8 (qAryl-C), 148.4 (qAryl-C), 173.5 (qCOOH), 191.5 (qC=O)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3114 (m), 2967 (w), 2921 (m), 2761 (w), 2667 (w), 2567 (w), 2363 (w), 1776 (w), 1712 (s), 1698 (s), 1661 (s), 1577 (w), 1538 (s), 1523 (s), 1485 (m), 1453 (m), 1427 (m), 1402 (m), 1349 (s), 1290 (m), 1256 (m), 1241 (s), 1223 (m), 1213 (m), 1175 (m), 1102 (m), 1086 (m), 998 (w), 946 (w), 910 (m), 880 (w), 865 (m), 820 (m), 796 (m), 735 (m), 668 (m), 571 (w), 516 (w), 480 (w)

EI-HRMS ber.: 305.358 gef.: 350.354

4-Oxo-4-(5-(3-(trifluormethyl)phenyl)thiophen-2-yl)butansäure Schl12082



C₁₅H₁₁F₃O₃S

M_r = 328.31 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV4** aus 2-(3-(Trifluormethyl)phenyl)thiophen (479 mg, 2.10 mmol), Bernsteinsäureanhydrid (210 mg, 2.10 mmol) und Aluminiumchlorid (610 mg, 4.60 mmol) in Nitrobenzol.

Ausbeute: 178 mg (26 %)

orange-brauner Feststoff

Fp.: 166 °C

C) Experimenteller Teil

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.59 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-2), 3.22 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-3), 7.61 (m, 1H, H-5''), 7.75 (m, 1H, H-3'), 7.96 (m, 1H, H-4''), 8.01 – 8.06 (m, 2H, H-4', H-6''), 8.24 (s, 1H, H-2'')

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz) δ_{C} (ppm) = 27.8 (C-2), 33.2 (C-3), 122.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz, Aryl-C), 123.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 272.5$ Hz, CF₃), 125.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz, Aryl-C), 126.6 (Aryl-C), 130.09 (Aryl-C), 130.14 (q, $J_{\text{C-F}} = 31.7$ Hz, C-3''), 130.6 (Aryl-C), 133.8 (Aryl-C), 134.4 (Aryl-C), 143.1 (C-2'), 148.8 (C-5'), 173.6 (COOH), 191.7 (C=O)

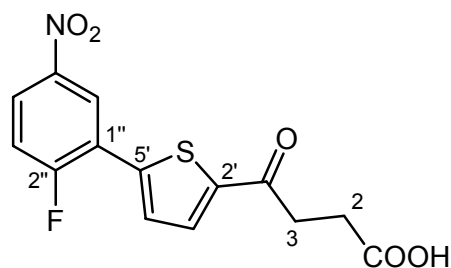
¹⁹F-NMR (DMSO-d₆, 470 MHz) δ_{F} (ppm) = - 61.1

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3104 (w), 2922 (w), 2296 (w), 1701 (s), 1648 (s), 1547 (w), 1533 (w), 1492 (w), 1462 (w), 1428 (s), 1401 (m), 1360 (m), 1343 (s), 1323 (s), 1257 (m), 1240 (m), 1219 (m), 1174 (s), 1131 (s), 1100 (m), 1082 (m), 998 (w), 986 (w), 906 (m), 884 (w), 809 (w), 798 (m), 707 (w), 691 (m), 657 (w), 583 (w), 513 (w), 464 (w)

MS (EI) m/z (%) = 328.1 (31, M⁺), 255.0 (100)

EI-HRMS ber.: 328.0381 gef.: 328.0377

4-Oxo-4-(5-(2-fluor-5-nitrophenyl)thiophen-2-yl)butansäure Schl12166



C₁₄H₁₀FNO₅S

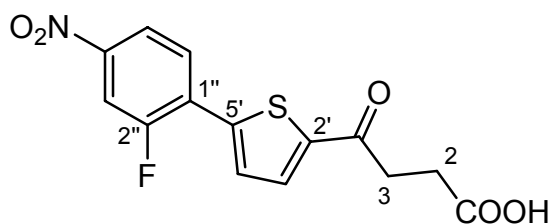
M_r = 323.30 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV4** aus 2-(2-Fluor-5-nitrophenyl)thiophen (890 mg, 4.00 mmol), Bernsteinsäureanhydrid (400 mg, 4.00 mmol) und Aluminiumchlorid (640 mg, 4.80 mmol) in Dichlorethan.

C) Experimenteller Teil

Ausbeute:	1.03 g (79 %)	ockerfarbener Feststoff
Fp.:	199 °C	
¹H-NMR	(DMSO-d ₆ , 500 MHz, 23.3°C) δ _H (ppm) = 2.60 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H, H-2), 3.24 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H, H-3), 7.69 (m, 1H, H-3''), 7.92 (m, 1H, H-3'), 8.07 (m, 1H, H-4'), 8.29 – 8.33 (m, 1H, H-4''), 8.67 (m, 1H, H-6''), 12.22 (b, 1H, COOH)	
¹³C-NMR	(DMSO-d ₆ , 100 MHz, DEPT) δ _C (ppm) = 27.7 (C-2), 33.3 (C-3), 118.2 (d, <i>J</i> _{C-F} = 26.9 Hz, C-3''), 121.7 (d, <i>J</i> _{C-F} = 14.4 Hz, qC-1''), 124.3 (Aryl-CH), 125.9 (d, <i>J</i> _{C-F} = 9.6 Hz, Aryl-CH), 129.4 (Aryl-CH), 133.3 (Aryl-CH), 140.3 (qAryl-C), 144.3 (qAryl-C), 144.5 (qAryl-C), 161.4 (d, <i>J</i> _{C-F} = 260.1 Hz, qC-2''), 173.5 (qCOOH), 191.8 (qC=O)	
¹⁹F-NMR	(DMSO-d ₆ , 470 MHz, 23.0°C) δ _F (ppm) = -102.8	
IR (KBr)	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3087 (m), 2923 (m), 2661 (w), 1919 (w), 1796 (w), 1696 (s), 1652 (s), 1628 (m), 1577 (m), 1539 (s), 1486 (m), 1454 (m), 1432 (m), 1400 (m), 1356 (s), 1310 (m), 1263 (m), 1233 (s), 1179 (m), 1124 (m), 1105 (m), 1080 (m), 976 (w), 945 (m), 907 (m), 892 (m), 874 (m), 838 (m), 814 (m), 741 (m), 714 (w), 662 (w), 634 (m), 574 (w), 524 (w), 475 (w)	
MS (EI+)	m/z (%) = 323.1 (34, M ⁺), 250.0 (100), 204.0 (40), 57.9 (31)	
EI-HRMS	ber.: 323.0264	gef.: 323.0247

4-Oxo-4-(5-(2-fluor-4-nitrophenyl)thiophen-2-yl)butansäure	Schl12194
---	------------------

C₁₄H₁₀FNO₅SM_r = 323.30 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV4** aus 2-(2-Fluor-4-nitrophenyl)thiophen (220 mg, 1.00 mmol), Bernsteinsäureanhydrid (100 mg, 1.00 mmol) und Aluminiumchlorid (320 mg, 2.40 mmol) in Dichlorethan.

Ausbeute: 226 mg (70 %) blass-gelber Feststoff

Fp.: 224 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ_H (ppm) = 2.60 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-2), 3.26 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-3), 7.93 (m, 1H, H-3'), 8.11 (m, 1H, H-4'), 8.16 (m, 1H, H-5''), 8.23 (m, 1H, H-6''), 8.32 (m, 1H, H-3''), 12.20 (s, 1H, COOH)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz, DEPT) δ_C (ppm) = 27.7 (C-2), 33.4 (C-3), 112.5 (d, *J*_{C-F} = 28.4 Hz, C-3''), 120.2 (d, *J*_{C-F} = 3.8 Hz, Aryl-CH), 126.8 (d, *J*_{C-F} = 12.3 Hz, qC-1''), 129.7 (d, *J*_{C-F} = 3.8 Hz, Aryl-CH), 130.0 (d, *J*_{C-F} = 4.6 Hz, Aryl-CH), 133.4 (Aryl-CH), 140.5 (d, *J*_{C-F} = 4.6 Hz, qAryl-C), 144.9 (d, *J*_{C-F} = 5.4 Hz, qAryl-C), 147.5 (d, *J*_{C-F} = 9.2 Hz, qAryl-C), 157.6 (d, *J*_{C-F} = 253.7 Hz, qC-2''), 173.5 (qCOOH), 191.9 (qC=O)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3106 (m), 3077 (w), 3019 (w), 2922 (m), 2758 (w), 2669 (w), 2567 (w), 1931 (w), 1819 (w), 1713 (s), 1697 (m), 1655 (s), 1604 (w), 1533 (s), 1516 (s), 1439 (m), 1422 (m), 1406 (w), 1392 (m), 1366 (m), 1341 (s), 1298 (m), 1282 (m), 1239 (s), 1219 (s), 1180 (m), 1124 (w), 1092 (m), 1073 (w), 969 (w), 934 (m), 909 (m), 892 (m), 838 (w), 818 (m), 808 (s), 743 (m), 714 (w), 691 (w), 668 (w), 595 (w), 572 (w), 550 (w), 489 (w)

MS (EI) *m/z* (%) = 323.0237 (23, M⁺), 305.0052 (57), 277.0203 (11), 249.9999 (100), 230.9856 (10), 204.0400 (62)

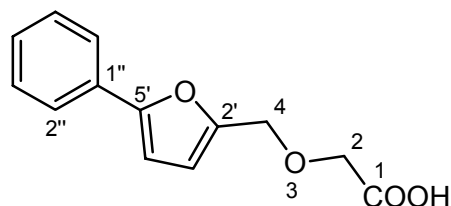
C) Experimenteller Teil

EI-HRMS ber.: 323.0264 gef.: 323.0237

BIARYLMETHOXYESSIGSÄUREN

2-(5-Phenylfuran-2-yl-methoxy)essigsäure

Schl12215



M_r = 232.23 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV9** aus Ethyl-2-(5-phenylfuran-2-yl-methoxy)acetat (50 mg, 0.19 mmol).

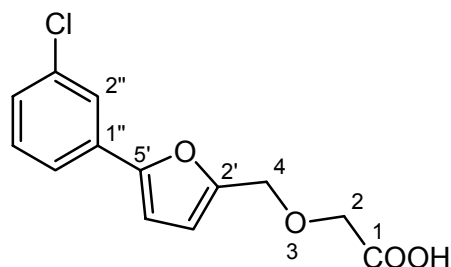
Ausbeute: 18 mg (41%)

oranger Feststoff

¹H-NMR (MeOH-d₄, 400 MHz) δ_H (ppm) = 3.89 (s, 2H, H-2), 4.60 (s, 2H, H-4), 6.49 (m, 1H, Furyl-H), 6.76 (m, 1H, Furyl-H), 7.24 (m, 1H, H-4''), 7.35 – 7.40 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.68 – 7.72 (m, 2H, H-2'', H-6'')

2-(5-(3-Chlorphenyl)furan-2-yl-methoxy)essigsäure

Schl12214



M_r = 266.68 g·mol⁻¹

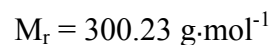
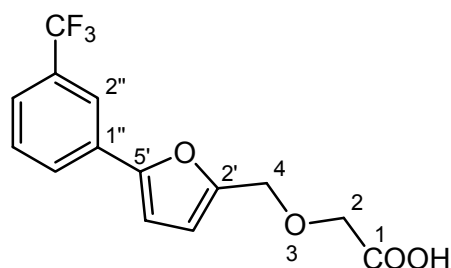
Gemäß **AAV9** aus Ethyl-2-(5-(3-chlorphenyl)furan-2-yl-methoxy)acetat (100 mg, 0.34 mmol).

Ausbeute: 87 mg (96 %)

oranger Feststoff

¹H-NMR (MeOH-d₄, 400 MHz) δ_H (ppm) = 4.11 (s, 2H, H-2), 4.61 (s, 2H, H-4), 6.51 (m, 1H, Furyl-H), 6.80 (m, 1H, Furyl-H), 7.25 (m, 1H, H-4''), 7.36 (m, 1H, H-5''), 7.61 (m, 1H, H-6''), 7.69 (m, 1H, H-2'')

2-(5-(3-Trifluormethylphenyl)furan-2-yl-methoxy)essigsäure	Schl12209
---	------------------



Gemäß **AAV9** aus Ethyl-2-(5-(3-trifluormethylphenyl)furan-2-yl-methoxy)acetat (100 mg, 0.30 mmol).

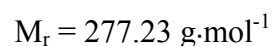
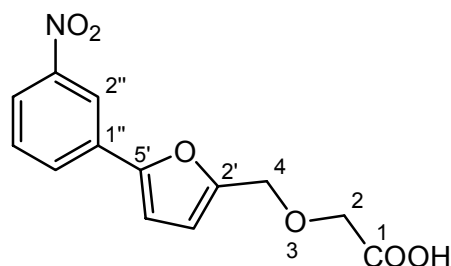
Ausbeute: 84 mg (93 %) gelb-oranger Feststoff

¹H-NMR (MeOH-d₄, 400 MHz) δ_H (ppm) = 4.12 (s, 2H, H-2), 4.62 (s, 2H, H-4), 6.54 (m, 1H, Furyl-H), 6.87 (m, 1H, Furyl-H), 7.51 – 7.60 (m, 2H, H-4'', H-5''), 7.90 – 7.96 (m, 2H, H-2'', H-6'')

MS (EI) m/z (%) = 300.1 (27, M^+), 241.0 (42), 225.1 (100)

EI-HRMS ber.: 300.0609 gef.: 300.0648

2-(5-(3-Nitrophenyl)furan-2-yl-methoxy)essigsäure	Schl12185
--	------------------



Gemäß **AAV9** aus Ethyl-2-(5-(3-nitrophenyl)furan-2-yl-methoxy)acetat (75 mg, 0.25 mmol),

Ausbeute: 64 mg (92 %) gelber Feststoff

Fp.: 149 °C

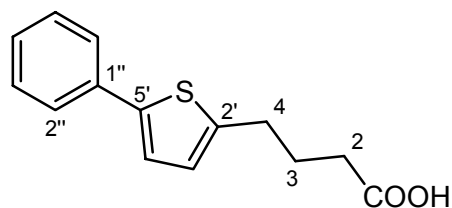
C) Experimenteller Teil

- ¹H-NMR** (DMSO-d₆, 400 MHz) δ_{H} (ppm) = 4.09 (s, 2H, H-2), 4.60 (s, 2H, H-4), 6.67 (m, 1H, Furyl-H), 7.24 (m, 1H, Furyl-H), 7.73 (m, 1H, H-5''), 8.12 – 8.18 (m, 2H, H-4'', H-6''), 8.45 (m, 1H, H-2''), 12.76 (b, 1H, COOH)
- ¹³C-NMR** (DMSO-d₆, 100 MHz, DEPT) δ_{C} (ppm) = 63.9 (CH₂), 66.4 (CH₂), 109.1 (C-3'), 112.6 (C-4'), 117.5 (Phenyl-CH), 121.9 (Phenyl-CH), 129.5 (Phenyl-CH), 130.6 (Phenyl-CH), 131.6 (qC-1''), 148.4 (qC-3''), 150.9 (qThienyl-C), 152.2 (qThienyl-C), 171.3 (qCOOH)
- IR (KBr)** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3124 (w), 3081 (w), 2964 (w), 2922 (w), 2860 (w), 2786 (w), 2713 (w), 2576 (w), 1971 (w), 1908 (w), 1792 (w), 1729 (s), 1654 (w), 1647 (w), 1636 (w), 1618 (w), 1603 (w), 1577 (w), 1545 (w), 1520 (s), 1475 (w), 1456 (w), 1442 (w), 1431 (w), 1347 (s), 1298 (m), 1265 (m), 1252 (m), 1236 (m), 1218 (m), 1177 (w), 1109 (s), 1061 (w), 1038 (w), 1007 (m), 958 (m), 940 (w), 914 (w), 898 (w), 873 (w), 862 (w), 812 (m), 758 (m), 739 (m), 729 (m), 678 (m), 660 (w), 652 (w), 623 (w), 568 (w), 544 (w), 517 (w), 494 (w), 465 (w)
- MS (EI+)** m/z (%) = 277.0567 (16, M^+), 260.0698 (32), 218.0384 (62), 202.2059 (100)
- EI-HRMS** ber.: 277.0586 gef.: 277.0575

BIARYLBUTANSÄUREN

4-(5-Phenylthiophen-2-yl)butansäure

Schl12060

 $C_{14}H_{14}O_2S$ $M_r = 246.32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV12** aus 4-Oxo-4-(5-phenylthiophen-2-yl)butansäure (520 mg, 2.00 mmol).

Ausbeute: 260 mg (53 %)

oranger Feststoff

Fp.: 87 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.04 (tt, $J_1 = J_2 = 7.5$ Hz, 2H, H-3), 2.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2), 2.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-4), 6.77 (m, 1H, H-3'), 7.12 (m, 1H, H-4'), 7.22 – 7.27 (m, 1H, H-4''), 7.32 – 7.38 (m, 2H, H-3''), 7.53 – 7.57 (m, 2H, H-2''), H-6'')

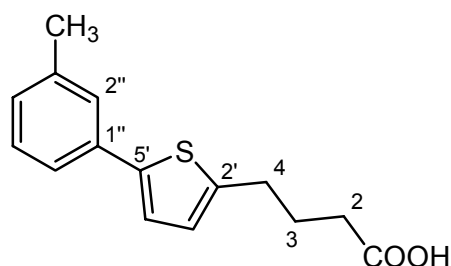
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3024 (m), 2954 (m), 2897 (m), 2682 (m), 2606 (m), 1696 (s), 1597 (m), 1501 (m), 1471 (w), 1455 (m), 1429 (m), 1409 (m), 1350 (m), 1334 (m), 1285 (m), 1208 (s), 1071 (m), 1059 (m), 1030 (m), 1016 (m), 948 (m), 925 (m), 849 (w), 791 (m), 753 (s), 688 (m), 669 (m), 587 (w), 519 (w), 457 (m)

MS (EI) m/z (%) = 246.1 (35, M^+), 228.1 (27), 200.0 (11), 186.1 (42), 173.0 (100)

EI-HRMS ber.: 246.0715 gef.: 246.0749

4-(5-(3-Methylphenyl)thiophen-2-yl)butansäure

Schl12157

 $C_{15}H_{16}O_2S$ $M_r = 260.35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV12** aus 4-Oxo-4-(5-(3-methylphenyl)thiophen-2-yl)butansäure (530 mg, 1.93 mmol).

Ausbeute: 237 mg (47 %)

dunkel-oranger Feststoff

Fp.: 70 °C

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH- d_4 , 400 MHz) δ_{H} (ppm) = 1.97 (tt, $J_1 = J_2 = 7.5$ Hz, 2H, H-3), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2), 2.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-4), 6.78 (m, 1H, H-3'), 7.06 (m, 1H, H-4''), 7.16 (m, 1H, H-4'), 7.22 (m, 1H, H-5''), 7.35 (m, 1H, H-6''), 7.39 (s, 1H, H-2'')

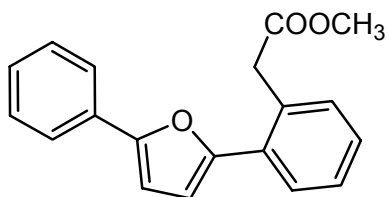
$^{13}\text{C-NMR}$ (MeOH- d_4 , 125 MHz) δ_{C} (ppm) = 21.5 (CH₃), 28.1 (C-3), 30.3 (C-2), 34.0 (C-4), 123.6 (Aryl-C), 123.8 (Aryl-C), 126.8 (Aryl-C), 127.0 (Aryl-C), 128.9 (Aryl-C), 129.8 (Aryl-C), 136.0 (Aryl-C), 139.7 (Aryl-C), 143.5 (Aryl-C), 145.1 (Aryl-C), 177.1 (COOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3031 (m), 2950 (m), 2690 (w), 2608 (w), 1701 (s), 1641 (m), 1602 (m), 1583 (m), 1549 (w), 1529 (w), 1512 (w), 1497 (m), 1477 (w), 1459 (m), 1431 (m), 1413 (m), 1346 (m), 1328 (m), 1283 (m), 1212 (m), 1094 (w), 1062 (w), 997 (w), 927 (w), 871 (w), 802 (m), 775 (s), 687 (m), 669 (w), 594 (w), 547 (w), 522 (w), 480 (w)

MS (EI) m/z (%) = 260.09 (76, M^+), 242.10 (18), 200.05 (47), 187.05 (100), 128.05 (13)

EI-HRMS ber.: 260.0871 gef.: 260.0872

TRIARYLESTER

Methyl-2-(2-(5-phenylfuran-2-yl)phenyl)acetat**Schl12227**

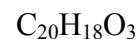
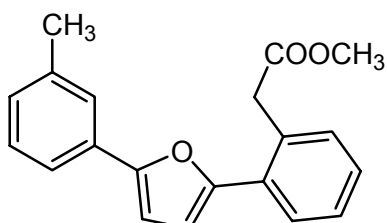
M_r = 292.33 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV1b** aus Methyl-2-(2-(5-bromfuran-2-yl)phenyl)acetat (443 mg, 1.50 mmol) und Phenylboronsäure (457 mg, 3.75 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Dichlormethan = 7/3).

Ausbeute: 141 mg (32 %)

gelbes Öl

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm) = 3.66 (s, 3H, CH₃), 3.98 (s, 2H, CH₂), 6.69 (m, 1H, Furyl-H), 6.74 (m, 1H, Furyl-H), 7.24 – 7.36 (m, 5H, 5 Phenyl-H), 7.39 (m, 1H, 1 Phenyl-H), 7.68 – 7.75 (m, 3H, 3 Phenyl-H)

MS (EI) m/z (%) = 292 (100, M⁺)**MS (CI)** m/z (%) = 293 (100, [M+H]⁺), 261 (100), 233 (14)**Methyl-2-(2-(5-(3-methylphenyl)furan-2-yl)phenyl)acetat****Schl12234**

M_r = 306.36 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV1b** aus Methyl-2-(2-(5-bromfuran-2-yl)phenyl)acetat (187 mg, 0.63 mmol) und 3-Methylphenylboronsäure (215 mg, 1.58 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 97/3).

Ausbeute: 113 mg (59 %)

leicht gelbliches Öl

C) Experimenteller Teil

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ_H (ppm) = 2.40 (s, 3H, CH₃), 3.66 (s, 3H, COOCH₃), 3.98 (s, 2H, CH₂), 6.68 (m, 1H, Furyl-H), 6.73 (m, 1H, Furyl-H), 7.09 (m, 1H, Phenyl-H), 7.27 – 7.40 (m, 4H, 4 Phenyl-H), 7.49 – 7.54 (m, 2H, 2 Phenyl-H), 7.71 (m, 1H, Phenyl-H)

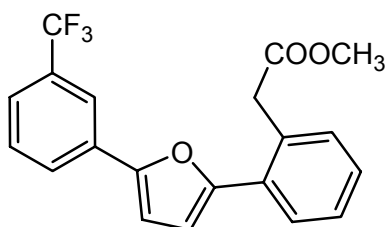
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ_C (ppm) = 21.5 (CH₃), 40.1 (CH₂), 52.0 (COOCH₃), 106.8 (Furyl-CH), 110.5 (Furyl-CH), 120.9 (Phenyl-C), 124.4 (Phenyl-C), 127.5 (Phenyl-C), 127.81 (Phenyl-C), 127.83 (Phenyl-C), 128.2 (Phenyl-C), 128.6 (Phenyl-C), 130.50 (Phenyl-C), 130.54 (Phenyl-C), 130.57 (Phenyl-C), 131.8 (Phenyl-C), 138.3 (Phenyl-C), 152.8 (Furyl-C), 154.0 (Furyl-C), 172.1 (COOCH₃)

MS (EI) m/z (%) = 306 (100, M⁺), 119 (45)

MS (CI) m/z (%) = 307 (100, [M+H]⁺), 291 (14), 275 (34)

Methyl-2-(2-(5-(3-(trifluormethyl)phenyl)furan-2-yl)phenyl)acetat

Schl12237



C₂₀H₁₅F₃O₃

M_r = 360.33 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV1b** aus Methyl-2-(2-(5-bromfuran-2-yl)phenyl)acetat (225 mg, 0.76 mmol) und 3-(Trifluormethyl)phenylboronsäure (362 mg, 1.91 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Dichlormethan = 65/35).

Ausbeute: 94 mg (34 %)

gelbes Öl

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm) = 3.66 (s, 3H, CH₃), 3.97 (s, 2H, CH₂), 6.72 (m, 1H, Furyl-H), 6.84 (m, 1H, Furyl-H), 7.32 – 7.39 (m, 3H, 3 Phenyl-H), 7.50 – 7.54 (m, 2H, 2 Phenyl-H), 7.70 (m, 1H, Phenyl-H), 7.85 – 7.89 (m, 1H, Phenyl-H), 7.94 (m, 1H, Phenyl-H)

C) Experimenteller Teil

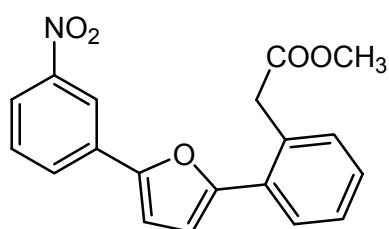
¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ_C (ppm) = 40.1 (CH₂), 52.0 (CH₃), 108.3 (Furyl-CH), 110.6 (Furyl-CH), 120.4 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz, Phenyl-C), 123.8 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz, Phenyl-C), 124.0 (q, *J*_{C-F} = 272.5 Hz, CF₃), 126.7 (Phenyl-C), 127.6 (Phenyl-C), 128.0 (Phenyl-C), 128.3 (Phenyl-C), 129.2 (Phenyl-C), 130.2 (Phenyl-C), 130.7 (Phenyl-C), 131.27 (q, *J*_{C-F} = 32.6 Hz, C-CF₃), 131.31 (Phenyl-C), 132.0 (Phenyl-C), 151.3 (Furyl-C), 153.9 (Furyl-C), 172.0 (COOCH₃)

MS (EI) m/z (%) = 360 (100, M⁺)

MS (CI) m/z (%) = 361 (100, [M+H]⁺), 329 (52), 301 (10)

Methyl-2-(2-(5-(3-nitrophenyl)furan-2-yl)phenyl)acetat

Schl12183



C₁₉H₁₅NO₅

M_r = 337.33 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV1b** aus Methyl-2-(2-(5-bromfuran-2-yl)phenyl)acetat (443 mg, 1.50 mmol) und 3-Nitrophenylboronsäure (300 mg, 1.80 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 9/1).

Ausbeute: 150 mg (30 %)

gelbes Öl

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ_H (ppm) = 3.67 (s, 3H, CH₃), 3.97 (s, 2H, CH₂), 6.74 (m, 1H, Furyl-H), 6.91 (m, 1H, Furyl-H), 7.33 – 7.41 (m, 3H, 3 Phenyl-H), 7.57 (m, 1H, Phenyl-H), 7.71 (m, 1H, Phenyl-H), 8.00 (m, 1H, Phenyl-H), 8.10 (m, 1H, Phenyl-H), 8.52 (m, 1H, Phenyl-H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ_C (ppm) = 40.1 (CH₂), 52.1 (CH₃), 109.3 (Furyl-CH), 110.7 (Furyl-CH), 118.3 (Phenyl-C), 121.7 (Phenyl-C), 127.6 (Phenyl-C), 128.1 (Phenyl-C), 128.5 (Phenyl-C), 129.1 (Phenyl-C), 129.7 (Phenyl-C),

C) Experimenteller Teil

129.9 (Phenyl-C), 130.8 (Phenyl-C), 132.0 (Phenyl-C), 132.1 (Phenyl-C),
148.8 (C-NO₂), 151.3 (Furyl-C), 154.3 (Furyl-C), 172.0 (COOCH₃)

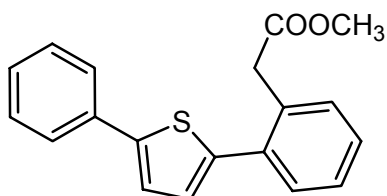
MS (EI) m/z (%) = 337 (100, M⁺), 278 (11), 231 (10), 203 (15), 150 (14),

MS (CI) m/z (%) = 338 (42, [M+H]⁺), 322 (20), 306 (100), 278 (18)

EI-HRMS ber.: 337.0950 gef.: 337.0973

Methyl-2-(2-(5-phenylthiophen-2-yl)phenyl)acetat

Schl12054E



C₁₉H₁₆O₂S

M_r = 308.39 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV1b** aus Methyl-2-(2-(5-bromfuran-2-yl)phenyl)acetat (173 mg, 0.56 mmol) und Phenylboronsäure (205 mg, 1.68 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Dichlormethan = 65/35).

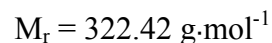
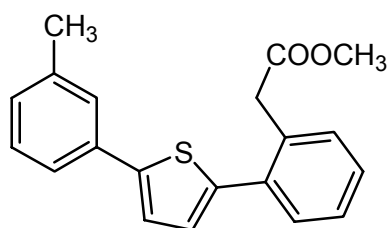
Ausbeute: 45 mg (26 %)

leicht gelbliches Öl

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm) = 3.68 (s, 3H, CH₃), 3.82 (s, 2H, CH₂), 7.03 (m, 1H, Thienyl-H), 7.26 – 7.42 (m, 7H, Thienyl-H, 6 Phenyl-H), 7.45 – 7.49 (m, 1H, Phenyl-H), 7.60 – 7.64 (m, 2H, 2 Phenyl-H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ_C (ppm) = 39.1 (CH₂), 52.1 (CH₃), 123.2 (Aryl-C), 125.7 (2 Aryl-C), 127.3 (Aryl-C), 127.5 (Aryl-C), 128.0 (Aryl-C), 128.2 (Aryl-C), 128.9 (2 Aryl-C), 130.8 (Aryl-C), 131.1 (Aryl-C), 132.6 (Aryl-C), 134.2 (Aryl-C), 134.6 (Aryl-C), 141.3 (Thienyl-C), 144.6 (Thienyl-C), 172.2 (COOCH₃)

Methyl-2-(2-(5-(3-methylphenyl)thiophen-2-yl)phenyl)acetat	Schl12236
---	------------------



Gemäß **AAV1b** aus Methyl-2-(2-(5-bromfuran-2-yl)phenyl)acetat (218 mg, 0.70 mmol) und 3-Methylphenylboronsäure (238 mg, 1.75 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Dichlormethan = 4/1).

Ausbeute: 163 mg (72 %) gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.39 (s, 3H, CH_3), 3.68 (s, 3H, COOCH_3), 3.82 (s, 2H, CH_2), 7.02 (m, 1H, Thienyl-H), 7.09 – 7.13 (m, 1H, Phenyl-H), 7.25 – 7.28 (m, 2H, Thienyl-H, Phenyl-H), 7.29 – 7.39 (m, 3H, 3 Phenyl-H), 7.40 – 7.44 (m, 2H, 2 Phenyl-H), 7.45 – 7.49 (m, 1H, Phenyl-H)

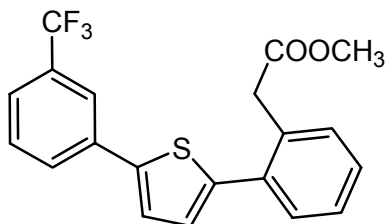
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ_{C} (ppm) = 21.4 (CH_3), 39.1 (CH_2), 52.1 (COOCH_3), 122.8 (Aryl-C), 123.1 (Aryl-C), 126.4 (Aryl-C), 127.3 (Aryl-C), 127.9 (Aryl-C), 128.2 (Aryl-C), 128.3 (Aryl-C), 128.8 (Aryl-C), 130.8 (Aryl-C), 131.1 (Aryl-C), 132.5 (Aryl-C), 134.1 (Aryl-C), 134.7 (Aryl-C), 138.5 (C-CH_3), 141.1 (Thienyl-C), 144.8 (Thienyl-C), 172.2 (COOCH_3)

MS (EI) m/z (%) = 322 (100, M^+), 290 (12), 263 (25)

MS (CI) m/z (%) = 323 (64, $[M+H]^+$), 291 (100), 263 (8)

Methyl-2-(2-(5-(3-(trifluormethyl)phenyl)thiophen-2-yl)phenyl)acetat

Schl12239

C₂₀H₁₅F₃O₂SM_r = 376.39 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV1b** aus Methyl-2-(2-(5-bromthiophen-2-yl)phenyl)acetat (232 mg, 0.75 mmol) und 3-(Trifluormethyl)phenylboronsäure (425 mg, 2.25 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Dichlormethan = 7/3).

Ausbeute: 85 mg (31 %)

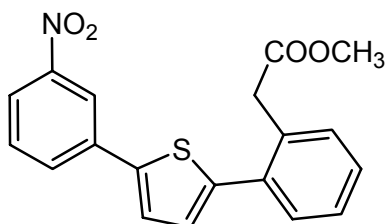
schwach gelbliches Öl

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm) = 3.69 (s, 3H, CH₃), 3.80 (s, 2H, CH₂), 7.06 (m, 1H, Thienyl-H), 7.32 – 7.40 (m, 4H, Thienyl-H, 3 Phenyl-H), 7.45 – 7.48 (m, 1H, Phenyl-H), 7.48 – 7.55 (m, 2H, 2 Phenyl-H), 7.77 (m, 1H, Phenyl-H), 7.84 (m, 1H, Phenyl-H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ_C (ppm) = 39.1 (CH₂), 52.1 (CH₃), 122.3 (q, J_{C-F} = 3.8 Hz, Aryl-C), 124.0 (q, J_{C-F} = 3.8 Hz, Aryl-C), 124.0 (q, J_{C-F} = 272.5 Hz, CF₃), 124.3 (Aryl-C), 127.4 (Aryl-C), 128.2 (Aryl-C), 128.5 (Aryl-C), 128.8 (Aryl-C), 129.4 (Aryl-C), 130.9 (Aryl-C), 131.0 (Aryl-C), 131.4 (q, J_{C-F} = 32.6 Hz, C-CF₃), 132.6 (Aryl-C), 134.2 (Aryl-C), 135.0 (Aryl-C), 142.5 (Thienyl-C), 142.8 (Thienyl-C), 172.1 (COOCH₃)

Methyl-2-(2-(5-(3-nitrophenyl)thiophen-2-yl)phenyl)acetat

Schl12238

C₁₉H₁₅NO₄SM_r = 353.39 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV1b** aus Methyl-2-(2-(5-bromthiophen-2-yl)phenyl)acetat (218 mg, 0.70 mmol)

C) Experimenteller Teil

und 3-Nitrophenylboronsäure (350 mg, 2.10 mmol). Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Dichlormethan = 65/35).

Ausbeute: 180 mg (73 %) leuchtend gelbes Öl

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 3.69 (s, 3H, CH₃), 3.80 (s, 2H, CH₂), 7.09 (m, 1H, Thienyl-H), 7.32 – 7.40 (m, 3H, 3 Phenyl-H), 7.41 (m, 1H, Thienyl-H), 7.56 (m, 1H, Phenyl-H), 7.45 – 7.48 (m, 1H, Phenyl-H), 7.90 (m, 1H, Phenyl-H), 8.12 (m, 1H, Phenyl-H), 8.45 (m, 1H, Phenyl-H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ_{C} (ppm) = 39.1 (CH₂), 52.1 (CH₃), 120.2 (Aryl-C), 121.9 (Aryl-C), 125.0 (Aryl-C), 127.4 (Aryl-C), 128.4 (Aryl-C), 128.7 (Aryl-C), 129.9 (Aryl-C), 130.9 (Aryl-C), 131.0 (Aryl-C), 131.3 (Aryl-C), 132.6 (Aryl-C), 134.0 (Aryl-C), 135.9 (Aryl-C), 141.6 (Thienyl-C), 143.3 (Thienyl-C), 148.8 (C-NO₂), 172.0 (COOCH₃)

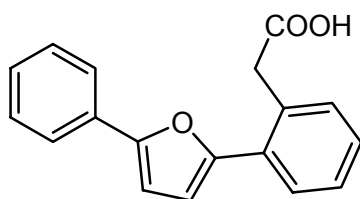
MS (EI) m/z (%) = 354 (28, M⁺), 322 (100)

MS (CI) m/z (%) = 353 (100, [M+H]⁺), 321 (15), 294 (35), 247 (24), 215 (14)

TRIARYLESSIGSÄUREN

2-(2-(5-Phenylfuran-2-yl)phenyl)essigsäure

Schl12230

 $C_{18}H_{14}O_3$ $M_r = 278.30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV11** aus Methyl-2-(2-(5-phenylfuran-2-yl)phenyl)acetat (90 mg, 0.31 mmol) und Kaliumcarbonat (128 mg, 0.92 mmol).

Ausbeute: 67 mg (78 %) oranger Feststoff

Fp.: 138 °C

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH- d_4 , 400 MHz) δ_{H} (ppm) = 3.96 (s, 2H, CH_2), 6.77 (m, 1H, Furyl-H), 6.87 (m, 1H, Furyl-H), 7.24 – 7.42 (m, 6H, 6 Phenyl-H), 7.71 (m, 1H, Phenyl-H), 7.75 – 7.79 (m, 2H, 2 Phenyl-H)

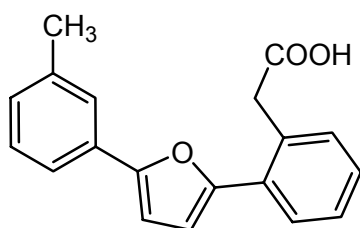
$^{13}\text{C-NMR}$ (MeOH- d_4 , 100 MHz) δ_{C} (ppm) = 41.1 (CH_2), 108.1 (Furyl-CH), 111.5 (Furyl-CH), 124.8 (2 Phenyl-C), 128.49 (Phenyl-C), 128.51 (Phenyl-C), 128.7 (Phenyl-C), 128.9 (Phenyl-C), 129.8 (2 Phenyl-C), 131.9 (Phenyl-C), 132.1 (Phenyl-C), 132.5 (Phenyl-C), 133.4 (Phenyl-C), 154.7 (Furyl-C), 155.3 (Furyl-C), 175.7 (COOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3061 (m), 1734 (w), 1631 (m), 1570 (s), 1483 (m), 1438 (m), 1428 (m), 1387 (s), 1312 (w), 1272 (m), 1207 (w), 1185 (w), 1112 (w), 1072 (w), 1026 (w), 940 (w), 928 (w), 877 (w), 844 (w), 789 (w), 761 (s), 719 (w), 687 (s), 668 (m), 651 (w), 621 (w), 488 (w)

HRMS (FAB-) ber.: 277.0865 gef.: 277.0863

2-(2-(5-(3-Methylphenyl)furan-2-yl)phenyl)essigsäure

Schl12235

 $C_{19}H_{16}O_3$ $M_r = 292.33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß AAV11 aus Methyl-2-(2-(5-(3-methylphenyl)furan-2-yl)phenyl)acetat (81 mg, 0.26 mmol) und Kaliumcarbonat (108 mg, 0.78 mmol).

Ausbeute: 51 mg (67 %) beiger Feststoff

Fp.: 118 °C

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH- d_4 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.38 (s, 3H, CH_3), 3.96 (s, 2H, CH_2), 6.76 (m, 1H, Furyl-H), 6.84 (m, 1H, Furyl-H), 7.08 (m, 1H, Phenyl-H), 7.24 – 7.36 (m, 4H, 4 Phenyl-H), 7.54 (m, 1H, Phenyl-H), 7.60 (m, 1H, Phenyl-H), 7.70 – 7.73 (m, 1H, Phenyl-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (MeOH- d_4 , 100 MHz, DEPT) δ_{C} (ppm) = 21.5 (CH_3), 41.2 (CH_2), 107.9 (Furyl-CH), 111.4 (Furyl-CH), 122.1 (Phenyl-CH), 125.3 (Phenyl-CH), 128.5 (Phenyl-CH), 128.6 (Phenyl-CH), 128.8 (Phenyl-CH), 129.3 (Phenyl-CH), 129.8 (Phenyl-CH), 131.9 (qPhenyl-C), 132.0 (qPhenyl-C), 132.4 (qPhenyl-C), 133.4 (Phenyl-CH), 139.6 (qPhenyl-C), 154.6 (qFuryl-C), 155.5 (qFuryl-C), 175.7 (qCOOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3028 (w), 2919 (w), 2739 (w), 2655 (w), 2556 (w), 1953 (w), 1705 (s), 1694 (s), 1607 (w), 1577 (w), 1560 (w), 1528 (w), 1477 (m), 1456 (w), 1410 (m), 1340 (w), 1297 (w), 1267 (w), 1233 (s), 1212 (w), 1189 (w), 1164 (w), 1114 (w), 1092 (w), 1080 (w), 1061 (w), 1031 (w), 987 (w), 958 (w), 945 (w), 936 (w), 918 (w), 870 (w), 849 (w), 839 (w), 778 (s), 769 (s), 746 (w), 693 (m), 685 (w), 675 (w), 659 (w), 613 (w), 508 (w), 463 (w)

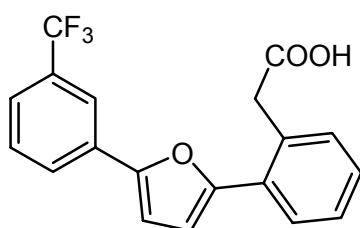
C) Experimenteller Teil

MS (EI) m/z (%) = 292 (100, M^+), 263 (6), 247 (7), 231 (8), 204 (10), 91 (12)

MS (CI) m/z (%) = 293 (100, $[M+H]^+$), 275 (10)

EI-HRMS ber.: 292.1100 gef.: 292.1085

2-(2-(5-(3-(Trifluormethyl)phenyl)furan-2-yl)phenyl)essigsäure Schl12241



$C_{19}H_{13}F_3O_3$

$M_r = 346.30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV11** aus Methyl-2-(2-(5-(3-(trifluormethyl)phenyl)furan-2-yl)phenyl)acetat (50 mg, 0.14 mmol) und Kaliumcarbonat (58 mg, 0.42 mmol).

Ausbeute: 33 mg (68 %)

beiger Feststoff

Fp.: 122 °C

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH- d_4 , 500 MHz) δ_H (ppm) = 3.97 (s, 2H, CH_2), 6.83 (m, 1H, Furyl-H), 7.04 (m, 1H, Furyl-H), 7.30 – 7.37 (m, 3H, 3 Phenyl-H), 7.55 (m, 1H, Phenyl-H), 7.60 (m, 1H, Phenyl-H), 7.72 – 7.75 (m, 1H, Phenyl-H), 8.00 – 8.05 (m, 2H, 2 Phenyl-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (MeOH- d_4 , 125 MHz) δ_C (ppm) = 38.5 (CH_2), 109.8 (Furyl-CH), 111.7 (Furyl-CH), 121.3 (q, $J_{C-F} = 3.8 \text{ Hz}$, Phenyl-C), 124.8 (q, $J_{C-F} = 3.8 \text{ Hz}$, Phenyl-C), 128.2 (Phenyl-C), 128.6 (Phenyl-C), 128.9 (Phenyl-C), 129.3 (Phenyl-C), 130.8 (Phenyl-C), 131.6 (Phenyl-C), 132.4 (q, $J_{C-F} = 32.6 \text{ Hz}$, $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$), 132.7 (Phenyl-C), 133.0 (Phenyl-C), 133.6 (Phenyl-C), 153.6 (Furyl-C), 155.7 (Furyl-C), 175.6 (qCOOH)
CF₃-Quartett zu schwach, siehe $^{19}\text{F-NMR}$)

$^{19}\text{F-NMR}$ (MeOH- d_4 , 470 MHz) δ_F (ppm) = - 61.7

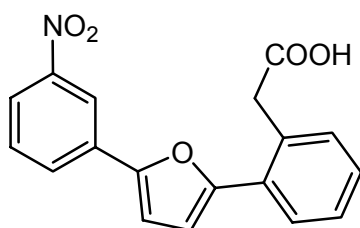
C) Experimenteller Teil

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3062 (w), 3019 (w), 2920 (w), 2735 (w), 2641 (w), 2551 (w), 1942 (w), 1703 (s), 1618 (w), 1595 (w), 1540 (w), 1507 (w), 1492 (w), 1470 (w), 1454 (w), 1431 (w), 1412 (m), 1337 (s), 1274 (m), 1258 (m), 1232 (m), 1178 (w), 1161 (s), 1123 (s), 1098 (m), 1080 (m), 1068 (m), 1059 (m), 1027 (m), 998 (w), 934 (m), 919 (m), 901 (w), 895 (w), 868 (w), 838 (w), 788 (s), 754 (m), 701 (m), 692 (m), 683 (m), 662 (w), 648 (w), 614 (w), 568 (w), 508 (w)

HRMS (FAB-) ber.: 345.0739 gef.: 345.0710

2-(2-(5-(3-Nitrophenyl)furan-2-yl)phenyl)essigsäure

Schl12221



C₁₈H₁₃NO₅

M_r = 323.30 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV11** aus Methyl-2-(2-(5-(3-nitrophenyl)furan-2-yl)phenyl)acetat (80 mg, 0.24 mmol) und Kaliumcarbonat (98 mg, 0.71 mmol).

Ausbeute: 43 mg (55 %) oranger Feststoff

Fp.: 160 °C

¹H-NMR (MeOH-d₄, 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 3.82 (s, 2H, CH₂), 6.87 (m, 1H, Furyl-H), 7.09 (m, 1H, Furyl-H), 7.27 – 7.29 (m, 3H, 3 Phenyl-H), 7.65 (m, 1H, Phenyl-H), 7.75 (m, 1H, Phenyl-H), 8.09 (m, 1H, Phenyl-H), 8.18 (m, 1H, Phenyl-H), 8.55 (m, 1H, Phenyl-H)

¹³C-NMR (MeOH-d₄, 100 MHz, DEPT) δ_{C} (ppm) = 43.7 (CH₂), 110.6 (Furyl-CH), 112.1 (Furyl-CH), 119.0 (Phenyl-CH), 122.5 (Phenyl-CH), 127.9 (Phenyl-CH), 128.6 (Phenyl-CH), 129.2 (Phenyl-CH), 130.5 (Phenyl-CH), 131.3 (Phenyl-CH), 131.4 (q-Phenyl-C), 133.3 (Phenyl-CH),

C) Experimenteller Teil

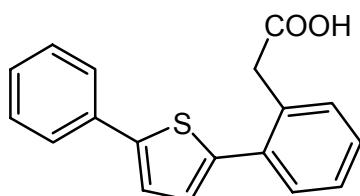
133.8 (qPhenyl-C), 135.2 (q-Phenyl-C), 150.3 (qC-NO₂), 152.4 (qFuryl-C), 155.9 (qFuryl-C)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3074 (w), 2924 (w), 1701 (w), 1685 (w), 1617 (m), 1578 (m), 1522 (s), 1487 (w), 1437 (w), 1381 (m), 1349 (s), 1298 (w), 1275 (w), 1165 (w), 1107 (w), 1030 (w), 949 (w), 921 (w), 894 (w), 862 (w), 793 (w), 760 (m), 739 (m), 732 (m), 681 (m), 668 (m), 618 (w), 458 (w)

HRMS (FAB-) ber.: 322.0715 gef.: 322.0703

2-(2-(5-Phenylthiophen-2-yl)phenyl)essigsäure

Schl12054



C₁₈H₁₄O₂S

M_r = 294.37 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV11** aus Methyl-2-(2-(5-phenylthiophen-2-yl)phenyl)acetat (54 mg, 0.15 mmol) und Kaliumcarbonat (62 mg, 0.45 mmol).

Ausbeute: 31 mg (70 %)

beiger Feststoff

Fp.: 120 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 3.85 (s, 2H, CH₂), 7.04 (m, 1H, Thienyl-H), 7.27 – 7.31 (m, 2H, Thienyl-H, Phenyl-H), 7.33 – 7.40 (m, 5H, 5 Phenyl-H), 7.46 – 7.49 (m, 1H, Phenyl-H), 7.60 – 7.63 (m, 2H, 2 Phenyl-H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ_{C} (ppm) = 38.8 (CH₂), 123.3 (Aryl-C), 125.7 (2 Phenyl-C), 127.56 (Aryl-C), 127.57 (Aryl-C), 128.1 (Aryl-C), 128.3 (Aryl-C), 128.9 (2 Phenyl-C), 130.9 (Aryl-C), 131.1 (Aryl-C), 131.9 (Aryl-C), 134.1 (Aryl-C), 134.7 (Aryl-C), 141.1 (Thienyl-C), 144.8 (Thienyl-C), 177.6 (COOH)

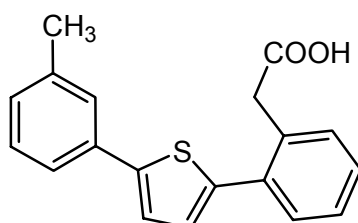
C) Experimenteller Teil

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3018 (w), 2921 (w), 1693 (s), 1597 (w), 1576 (w), 1560 (w), 1542 (w), 1507 (w), 1484 (w), 1463 (w), 1438 (w), 1412 (w), 1319 (w), 1279 (w), 1235 (m), 1160 (w), 1101 (w), 1073 (w), 1030 (w), 940 (w), 839 (w), 807 (w), 752 (s), 690 (m), 668 (w), 623 (w), 595 (w), 573 (w), 482 (w)

MS (CI) m/z (%) = 295 (88, [M+H]⁺), 277 (52), 202 (15), 156 (100), 145 (48), 127 (44)

EI-HRMS ber.: 294.0715 gef.: 294.703

2-(2-(5-(3-Methylphenyl)thiophen-2-yl)phenyl)essigsäure **Schl12240**



C₁₉H₁₆O₂S

M_r = 308.39 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV11** aus Methyl-2-(2-(5-(3-methylphenyl)thiophen-2-yl)phenyl)acetat (153 mg, 0.47 mmol) und Kaliumcarbonat (197 mg, 1.42 mmol).

Ausbeute: 101 mg (70 %) beiger Feststoff

Fp.: 105 °C

¹H-NMR (MeOH-d₄, 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.37 (s, 3H, CH₃), 3.77 (s, 2H, CH₂), 7.04 (m, 1H, Thienyl-H), 7.10 (m, 1H, Phenyl-H), 7.25 (m, 1H, Phenyl-H), 7.29 – 7.39 (m, 4H, Thienyl-H, 3 Phenyl-H), 7.41 – 7.44 (m, 2H, 2 Phenyl-H), 7.46 (m, 1H, Phenyl-H)

¹³C-NMR (MeOH-d₄, 100 MHz) δ_{C} (ppm) = 21.5 (CH₃), 40.1 (CH₂), 123.8 (Aryl-C), 124.3 (Aryl-C), 127.2 (Aryl-C), 128.3 (Aryl-C), 129.1 (Aryl-C), 129.3 (Aryl-C), 129.4 (Aryl-C), 130.0 (Aryl-C), 131.9 (Aryl-C)

C) Experimenteller Teil

132.4 (Aryl-C), 134.5 (Aryl-C), 135.5 (Aryl-C), 136.0 (Aryl-C),
139.9 (Aryl-C), 142.6 (Thienyl-C), 146.1 (Thienyl-C), 175.7 (COOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3072 (m), 3021 (m), 2911 (m), 2740 (m), 2643 (m), 2560 (m),
2249 (w), 1969 (w), 1931 (w), 1858 (w), 1826 (w), 1757 (w), 1698 (s),
1603 (m), 1584 (m), 1544 (w), 1482 (m), 1459 (m), 1441 (m), 1421 (s),
1412 (s), 1375 (w), 1335 (m), 1300 (m), 1280 (m), 1242 (s), 1188 (w),
1172 (m), 1106 (w), 1064 (w), 1046 (w), 959 (w), 949 (m), 923 (m), 867 (m),
842 (w), 818 (w), 805 (s), 773 (s), 762 (s), 740 (m), 695 (s), 686 (m), 672 (m),
622 (w), 614 (w), 598 (w), 588 (m), 560 (w), 536 (w), 524 (w), 502 (w),
473 (w)

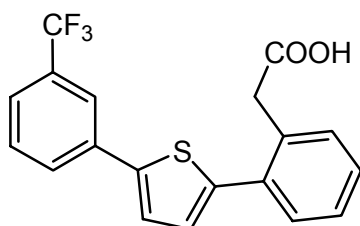
MS (EI) m/z (%) = 308 (100, M^+), 292 (13), 263 (29), 248 (8), 229 (12), 215 (11),
135 (8), 119 (7), 115 (10)

MS (CI) m/z (%) = 309 (51, $[M+H]^+$), 293 (100), 275 (8)

EI-HRMS ber.: 308.0871 gef.: 308.0917

2-(2-(5-(3-Trifluormethyl)phenyl)thiophen-2-yl)phenyl)essigsäure

Schl12243



$C_{19}H_{13}F_3O_2S$

$M_r = 362.37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Gemäß **AAV11** aus Methyl-2-(2-(5-3-(trifluormethyl)phenylthiophen-2-yl)phenyl)acetat
(153 mg, 0.47 mmol) und Kaliumcarbonat (197 mg, 1.42 mmol).

Ausbeute: 127 mg (75 %)

weißer Feststoff

Fp.: 122 °C

C) Experimenteller Teil

¹H-NMR (MeOH-d₄, 500 MHz) δ_H (ppm) = 3.77 (s, 2H, CH₂), 7.10 (m, 1H, Furyl-H), 7.30 – 7.40 (m, 3H, 3 Phenyl-H), 7.45 (m, 1H, Phenyl-H), 7.49 (m, 1H, Furyl-H), 7.56 – 7.60 (m, 2H, 2 Phenyl-H), 7.87 – 7.92 (m, 2H, 2 Phenyl-H)

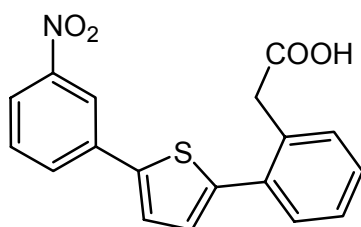
¹³C-NMR (MeOH-d₄, 125 MHz, DEPT) δ_C (ppm) = 40.1 (CH₂), 122.9 (q, J_{C-F} = 3.8 Hz, Aryl-CH), 125.0 (q, J_{C-F} = 3.8 Hz, Aryl-CH), 125.6 (q, J_{C-F} = 271.6 Hz, CF₃), 125.9 (Aryl-CH), 128.4 (Aryl-CH), 129.5 (Aryl-CH), 129.6 (Aryl-CH), 130.2 (Aryl-CH), 131.1 (Aryl-CH), 131.9 (Aryl-CH), 132.49 (q, J_{C-F} = 31.7 Hz, qC-3'''), 132.47 (Aryl-CH), 134.6 (qPhenyl-C), 135.6 (qPhenyl-C), 136.6 (qPhenyl-C), 143.8 (qThienyl-C), 144.2 (qThienyl-C), 175.6 (qCOOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3024 (w), 2913 (w), 2740 (w), 2641 (w), 2560 (w), 1829 (w), 1700 (s), 1654 (w), 1636 (w), 1591 (w), 1559 (w), 1542 (w), 1522 (w), 1507 (w), 1484 (w), 1472 (w), 1459 (w), 1443 (w), 1419 (m), 1341 (m), 1326 (s), 1281 (w), 1262 (w), 1243 (m), 1219 (w), 1172 (m), 1115 (s), 1074 (m), 1059 (m), 997 (w), 949 (w), 923 (w), 889 (w), 843 (w), 807 (w), 791 (m), 761 (m), 743 (w), 704 (w), 690 (m), 680 (w), 668 (w), 654 (w), 613 (w), 596 (w), 559 (w), 524 (w), 500 (w), 472 (w)

HRMS (FAB+) ber.: 362.0588 gef.: 362.0592

2-(2-(5-(3-Nitrophenyl)thiophen-2-yl)phenyl)essigsäure

Schl12242



C₁₈H₁₃NO₄S

M_r = 339.37 g·mol⁻¹

Gemäß **AAV11** aus Methyl-2-(2-(5-(3-nitrophenyl)thiophen-2-yl)phenyl)acetat (169 mg, 0.48 mmol) und Kaliumcarbonat (198 mg, 1.44 mmol).

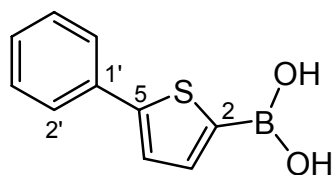
Ausbeute: 124 mg (76 %)

gelber Feststoff

C) Experimenteller Teil

Fp.:	149 °C
¹H-NMR	(MeOH-d ₄ , 500 MHz) δ _H (ppm) = 3.78 (s, 2H, CH ₂), 7.13 (m, 1H, Thienyl-H), 7.32 – 7.42 (m, 3H, 3 Phenyl-H), 7.44 – 7.47 (m, 1H, Phenyl-H), 7.56 (m, 1H, Thienyl-H), 7.64 (m, 1H, Phenyl-H), 8.04 (m, 1H, Phenyl-H), 8.14 (m, 1H, Phenyl-H), 8.45 (m, 1H, Phenyl-H)
¹³C-NMR	(MeOH-d ₄ , 125 MHz) δ _C (ppm) = 40.1 (CH ₂), 120.8 (Aryl-C), 123.0 (Aryl-C), 126.5 (Aryl-C), 128.4 (Aryl-C), 129.67 (Aryl-C), 129.71 (Aryl-C), 131.5 (Aryl-C), 131.9 (Aryl-C), 132.4 (Aryl-C), 132.5 (Aryl-C), 134.7 (Aryl-C), 135.5 (Aryl-C), 137.3 (Aryl-C), 142.9 (Thienyl-C), 144.8 (Thienyl-C), 150.3 (C-NO ₂), 175.6 (COOH)
IR (KBr)	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3067 (w), 3022 (w), 2914 (w), 2740 (w), 2642 (w), 2562 (w), 1702 (s), 1638 (w), 1545 (m), 1530 (s), 1480 (w), 1454 (w), 1439 (w), 1417 (w), 1346 (s), 1304 (w), 1282 (w), 1244 (m), 1171 (w), 1094 (w), 1064 (w), 1047 (w), 1005 (w), 962 (w), 951 (w), 925 (w), 889 (w), 876 (w), 858 (w), 843 (w), 804 (w), 795 (w), 762 (m), 747 (w), 735 (m), 725 (w), 698 (w), 687 (w), 669 (w), 614 (w), 598 (w), 562 (w), 524 (w), 490 (w)
HRMS	(FAB-) ber.: 338.0487 gef.: 338.0477

SONSTIGE

5-Phenylthiophen-2-boronsäure**Schl12053**

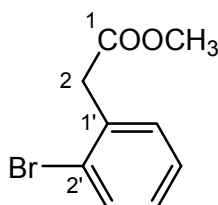
M_r = 204.05 g·mol⁻¹

2-Phenylthiophen (513 mg, 3.20 mmol) wird in trockenem THF (10 ml) unter Inertgasatmosphäre gelöst und auf 0°C abgekühlt. In die gerührte Lösung gibt man tropfenweise *n*-Butyllithium (1.28 ml einer 2.5 M Lösung von *n*-BuLi in *n*-Hexan, 3.20 mmol) und erhitzt dann für 2 Stunden zum Rückfluss. Nach dem Abkühlen gibt man die entstandene tiefrote Lösung in eine gerührte Lösung von Borsäuretrimethylester (665 mg, 6.40 mmol) in trockenem THF (5 ml) bei – 78 °C unter Inertgasatmosphäre. Man lässt über Nacht rühren, wobei sich der Reaktionsansatz langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von 10%iger wässriger Salzsäure (10 ml) lässt man für eine weitere Stunde rühren. Es wird dreimal mit Diethylether extrahiert (jeweils 50 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird vollständig am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende grau-weiße Feststoff wird aus Wasser/Ethanol (95/5) umkristallisiert. (modifizierte Vorschrift²²⁰)

Ausbeute: 465 mg (71 %)

weißer Feststoff

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ_H (ppm) = 7.31 (m, 1H, H-4''), 7.42 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.53 (m, 1H, Thienyl-H), 7.66 (m, 1H, Thienyl-H), 7.66 – 7.70 (m, 2H, H-2'', H-6''), 8.28 (s, 2H, B(OH)₂)

Methyl-2-(2-bromphenyl)acetat**Schl12066B**

M_r = 229.07 g·mol⁻¹

2-Bromphenylessigsäure (6.45 g, 30.0 mmol) wird in Methanol (60 ml) nach Zugabe von 3 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Natriumhydrogencarbonat wird das überschüssige Lösungsmittel vollständig am

C) Experimenteller Teil

Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in Wasser aufgenommen und die wässrige Phase wird dann zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt.

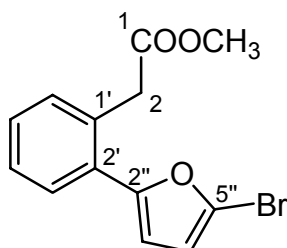
Ausbeute: 5.72 g (83 %) farbloses Öl

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm) = 3.71 (s, 3H, CH₃), 3.80 (s, 2H, H-2), 7.14 (m, 1H, Phenyl-H), 7.27 – 7.29 (m, 2H, 2 Phenyl-H), 7.56 (m, 1H, Phenyl-H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ_C (ppm) = 41.7 (C-2), 52.4 (CH₃), 125.2 (Phenyl-C), 127.8 (Phenyl-C), 129.1 (Phenyl-C), 131.7 (Phenyl-C), 133.0 (Phenyl-C), 134.4 (Phenyl-C), 171.1 (COOMe)

Methyl-2-(2-(5-bromfuran-2-yl)phenyl)acetat

Schl12182



C₁₃H₁₁BrO₃

M_r = 295.13 g·mol⁻¹

Methyl-2-(2-(furan-2-yl)phenyl)acetat (1.17 g, 5.39 mmol) wird in Dichlormethan (15 ml) gelöst. *N*-Bromsuccinimid (461 mg, 2.59 mmol) wird portionsweise bei 0°C zugegeben. Man lässt 36 Stunden rühren und dabei auf Raumtemperatur erwärmen. Nach Zugabe von Wasser (20 ml) und Dichlormethan (20 ml) wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase wird noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Dichlormethan = 4/1).

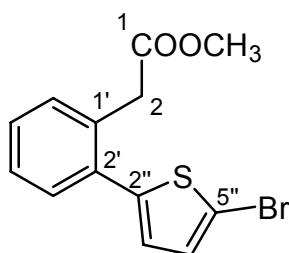
Ausbeute: 1.21 g (76 %) gelbliches Öl

C) Experimenteller Teil

¹H-NMR	(CDCl ₃ , 500 MHz) δ _H (ppm) = 3.71 (s, 3H, CH ₃), 3.83 (s, 2H, H-2), 6.39 (m, 1H, Furyl-H), 6.54 (m, 1H, Furyl-H), 7.28 – 7.35 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.57 (m, 1H, H-6')
¹³C-NMR	(CDCl ₃ , 125 MHz) δ _C (ppm) = 40.0 (C-2), 52.1 (CH ₃), 110.7 (Aryl-C), 113.1 (Aryl-C), 121.7 (Aryl-C), 127.6 (Aryl-C), 127.9 (Aryl-C), 128.4 (Aryl-C), 129.8 (Aryl-C), 130.9 (Aryl-C), 131.8 (Aryl-C), 155.3 (C-2''), 172.0 (qCOOMe)
MS (EI)	m/z (%) = 294.0 (76, M ⁺), 215.1 (36), 187.1 (100), 155.0 (39), 128.1 (87), 99.1 (46)

Methyl-2-(2-(5-bromthiophen-2-yl)phenyl)acetat

Schl12225



C₁₃H₁₁BrO₂S

M_r = 311.19 g·mol⁻¹

Methyl-2-(2-(thiophen-2-yl)phenyl)acetat (502 mg, 2.16 mmol) wird in Dichlormethan (5 ml) gelöst. *N*-Bromsuccinimid (461 mg, 2.59 mmol) wird portionsweise bei 0°C zugegeben. Man lässt über Nacht rühren und dabei auf Raumtemperatur erwärmen. Nach Zugabe von Wasser (5 ml) und Dichlormethan (10 ml) wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase wird noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Dichlormethan = 80/20).

Ausbeute: 612 mg (91 %) gelbliches Öl

¹H-NMR	(CDCl ₃ , 500 MHz) δ _H (ppm) = 3.67 (s, 3H, CH ₃), 3.73 (s, 2H, H-2), 6.81 (m, 1H, Thienyl-H), 7.03 (m, 1H, Thienyl-H), 7.29 – 7.33 (m, 1H, Phenyl-H), 7.34 – 7.38 (m, 3H, 3 Phenyl-H)
--------------------------	--

C) Experimenteller Teil

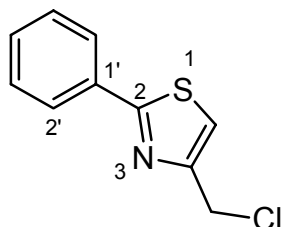
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz, DEPT) δ_{C} (ppm) = 38.9 (C-2), 52.1 (CH_3), 112.1 (qC-5''), 127.37 (Aryl-CH), 127.38 (Aryl-CH), 128.7 (Aryl-CH), 130.1 (Aryl-CH), 130.8 (Aryl-CH), 131.1 (Aryl-CH), 132.7 (q-Phenyl-C), 133.8 (qPhenyl-C), 143.5 (qC-2''), 172.0 (qCOOMe)

MS (EI) m/z (%) = 312 (58, Isotop $^{81}\text{Br M}^+$), 310 (54, Isotop $^{79}\text{Br M}^+$), 172 (100)

MS (CI) m/z (%) = 313 (28, Isotop $^{81}\text{Br M}^+\text{H}$), 311 (44, Isotop $^{79}\text{Br M}^+\text{H}$), 281 (100, Isotop $^{81}\text{Br M}^+\text{H}$), 279 (44, Isotop $^{79}\text{Br M}^+\text{H}$), 172 (14)

4-(Chlormethyl)-2-phenylthiazol

Schl12068



$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClNS}$

$M_{\text{r}} = 209.70 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

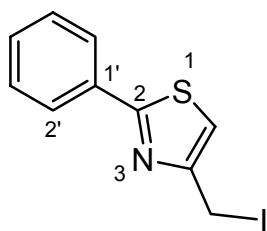
Nach modifizierter Vorschrift¹⁸⁷: Thiobenzamid (4.12 g, 30.0 mmol) und 1,3-Dichloraceton (3.81 g, 30.0 mmol) werden in Aceton (12 ml) gelöst und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Den Reaktionsansatz lässt man über Nacht stehen, wobei ein gelber Feststoff ausfällt. Der Feststoff wird abgesaugt mit wenig kaltem Aceton gewaschen und getrocknet. Unter Rühren gibt man portionsweise konzentrierte Schwefelsäure (18 ml) hinzu. Die entstandene klare Lösung wird 15 Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann wird in Eis gegossen, wobei ein weißer Niederschlag ausfällt, der abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen wird.

Ausbeute: 5.94 g (94 %, über 2 Stufen)

weißer Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 4.87 (s, 2H, CH_2), 7.47 – 7.54 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.79 (s, 1H, H-5), 7.90 – 7.98 (m, 2H, H-2', H-6')

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 125 MHz) δ_{C} (ppm) = 41.5 (CH_2), 120.1 (C-5), 126.7 (C-2', C-6'), 129.9 (C-3', C-5'), 131.1 (C-4'), 133.3 (C-1'), 153.4 (C-4), 168.3 (C-2)

4-(Iodmethyl)-2-phenylthiazol**Schl12069** $C_{10}H_8INS$ $M_r = 301.15 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Nach modifizierter Vorschrift¹⁸⁷: 4-(Chlormethyl)-2-phenylthiazol (2.94 g, 14.0 mmol) wird in Ethanol (40 ml) gelöst, mit KI (2.32 g, 14.0 mmol) in Wasser (5 ml) versetzt und eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Beim Abkühlen fällt ein oranger Feststoff aus, der abgesaugt und mit wenig Ethanol gewaschen wird. Der getrocknete Feststoff wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 2.56 g (61 %)

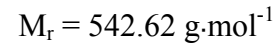
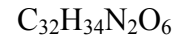
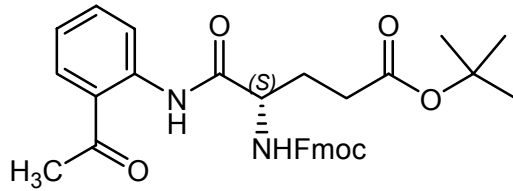
oranger Feststoff

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ_H (ppm) = 4.70 (s, 2H, CH₂), 7.49 – 7.54 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.76 (s, 1H, H-5), 7.91 – 7.97 (m, 2H, H-2', H-6')

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz) δ_C (ppm) = 49.2 (CH₂), 118.1 (C-5), 126.7 (C-2', C-6'), 129.9 (C-3', C-5'), 131.0 (C-4'), 133.3 (C-1'), 154.7 (C-4), 167.7 (C-2)

BENZODIAZEPINE und Vorstufen

(S)-tert-Butyl-4-(2-acetylphenylcarbamoyl)-4-(9H-fluoren-9-yl-methoxycarbonylamino)butanoat	Schl12245
--	------------------



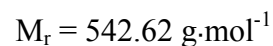
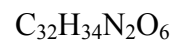
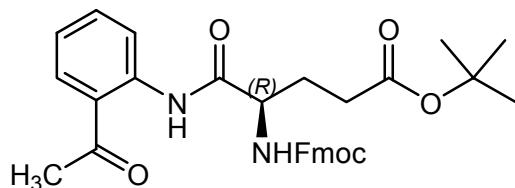
Unter Inertgasatmosphäre wird Fmoc-(L)-Glutaminsäure-5-*tert*-butylester (425 mg, 1.00 mmol) in trockenem THF (3 ml) gelöst und *N*-Methylmorpholin (0.11 ml, 1.00 mmol) zugegeben. Der Reaktionsansatz wird auf -15 °C abgekühlt. In die gerührte Lösung wird Isobutylchloroformiat (0.13 ml, 1.00 mmol) zugetropft und weitere 5 Minuten gerührt. Dazu wird eine unter Inertgas hergestellte Lösung von 2-Aminoacetophenon (135 mg, 1.00 mmol) in THF (3 ml) mittels einer Spritze über ein Septum zugegeben. Man lässt über Nacht rühren und dabei auf Raumtemperatur erwärmen. Der Ansatz wird in eine gerührte, gesättigte NaCl-Lösung geschüttet (50 ml). Dann wird dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen (je 25 ml) und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt.

Ausbeute: 488 mg (90 %)

rot-oranger Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm) = 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.72 – 2.15 (m, 2H, CH₂), 2.24 – 2.51 (m, 2H, CH₂), 2.62 (s, 3H, CH₃), 4.19 – 4.53 (m, 4H, 9H-Fluoren, Fluorenyl-CH₂-O, CHCH₂), 5.92 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, NHFmoc), 7.14 (m, 1H, Aryl-H), 7.27 – 7.34 (m, 2H, 2 Aryl-H), 7.35 – 7.43 (m, 2H, 2 Aryl-H), 7.53 – 7.60 (m, 1H, Aryl-H), 7.62 – 7.72 (m, 2H, 2 Aryl-H), 7.76 (m, 2H, 2 Aryl-H), 7.89 (m, 1H, Aryl-H), 8.74 (m, 1H, Aryl-H), 12.29 (s, 1H, NHCO)

(R)-tert-Butyl-4-(2-acetylphenylcarbamoyl)-4-(9H-fluoren-9-yl-methoxycarbonylamino)butanoat	Schl12249
--	------------------

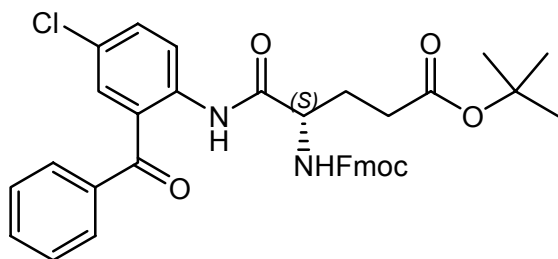


Unter Inertgasatmosphäre wird Fmoc-(D)-Glutaminsäure-5-*tert*-butylester (1.70 g, 4.00 mmol) in trockenem THF (5 ml) gelöst und *N*-Methylmorpholin (0.44 ml, 4.00 mmol) zugegeben. Der Reaktionsansatz wird auf -15 °C abgekühlt. In die gerührte Lösung wird Isobutylchloroformiat (0.52 ml, 4.00 mmol) zugetropft und weitere 5 Minuten gerührt. Dazu wird eine unter Inertgas hergestellte Lösung von 2-Aminoacetophenon (540 mg, 4.00 mmol) in THF (5 ml) mittels einer Spritze über ein Septum zugegeben. Man lässt über Nacht rühren und dabei auf Raumtemperatur erwärmen. Der Ansatz wird in eine gerührte, gesättigte NaCl-Lösung geschüttet (100 ml). Dann wird dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen (je 50 ml) und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt.

Ausbeute: 1.98 g (91 %)

rot-oranger Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.71 – 2.14 (m, 2H, CH₂), 2.24 – 2.50 (m, 2H, CH₂), 2.61 (s, 3H, CH₃), 4.18 – 4.55 (m, 4H, 9H-Fluoren, Fluorenyl-CH₂-O, CHCH₂), 5.94 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, NHFmoc), 7.14 (m, 1H, Aryl-H), 7.26 – 7.34 (m, 2H, 2 Aryl-H), 7.35 – 7.42 (m, 2H, 2 Aryl-H), 7.53 – 7.62 (m, 1H, Aryl-H), 7.62 – 7.72 (m, 2H, 2 Aryl-H), 7.75 (m, 2H, 2 Aryl-H), 7.89 (m, 1H, Aryl-H), 8.73 (m, 1H, Aryl-H), 12.28 (s, 1H, NHCO)

(S)-tert-Butyl-4-(2-benzoyl-4-chlorphenylcarbamoyl)-4-(9H-fluoren-9-yl-methoxycarbonylamino)butanoat**Schl12169** $C_{37}H_{35}ClN_2O_6$ $M_r = 639.14 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Unter Inertgasatmosphäre wird Fmoc-(L)-Glutaminsäure-5-*tert*-butylester (3.40 g, 8.00 mmol) in trockenem THF (5 ml) gelöst und *N*-Methylmorpholin (0.88 ml, 8.00 mmol) zugegeben. Der Reaktionsansatz wird auf $-15 \text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. In die gerührte Lösung wird Isobutylchloroformiat (1.04 ml, 8.00 mmol) zugetropft und weitere 5 Minuten gerührt. Es ergibt sich eine weiße Trübung. Dazu wird eine unter Inertgas hergestellte Lösung von 2-Amino-5-chlorbenzophenon (1.86 g, 8.00 mmol) in THF (5 ml) mittels einer Spritze über ein Septum zugegeben. Man lässt über Nacht rühren und dabei auf Raumtemperatur erwärmen. Der Ansatz wird in eine gerührte, gesättigte NaCl-Lösung geschüttet (100 ml). Dann wird dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen (je 50 ml) und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Es verbleibt ein orange-brauner Feststoff, der mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 85/15) gereinigt wird.

Ausbeute: 3.05 g (60 %)

schwach gelblicher Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.05 – 2.51 (m, 4H, CH_2CH_2), 4.21 - 4.52 (m, 4H, 9H-Fluoren, Fluorenyl- $\text{CH}_2\text{-O}$, CHCH_2), 5.95 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H, NHFmoc), 7.22 – 7.30 (m, 2H, 2 Aryl-H), 7.35 – 7.44 (m, 4H, 4 Aryl-H), 7.50 – 7.62 (m, 6H, 6 Aryl-H), 7.67 (m, 1H, Aryl-H), 7.75 (m, 2H, 2 Aryl-H), 8.60 (m, 1H, Aryl-H), 11.27 (s, 1H, NHCO)

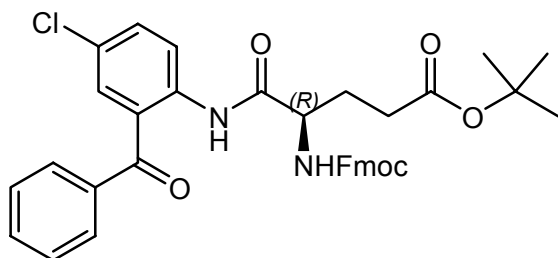
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ_{C} (ppm) = 25.9 (CH_2), 26.8 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.7 (CH_2), 50.0 (Fluoren-C-9), 55.1 (CNH), 66.3 (Fluorenyl- $\text{CH}_2\text{-O}$), 80.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 118.7 (2 Aryl-C), 121.9 (Aryl-C), 124.0 (Aryl-C), 124.2 (Aryl-C), 125.8 (2 Aryl-C), 126.4 (2 Aryl-C), 127.2 (2 Aryl-C), 128.7 (2 Aryl-C),

C) Experimenteller Teil

131.4 (2 Aryl-C), 131.7 (2 Aryl-C), 132.6 (2 Aryl-C), 136.4 (Aryl-C),
137.0 (Aryl-C), 140.1 (Aryl-C), 142.4 (Aryl-C), 143.0 (Aryl-C),
155.1 (NHCOO), 169.4 (NHCO), 171.5 (COOC), 196.7 (COC)

(R)-tert-Butyl-4-(2-benzoyl-4-chlorphenylcarbamoyl)-4-(9H-fluoren-9-yl-methoxycarbonylamino)butanoat

Schl12186



$C_{37}H_{35}ClN_2O_6$

$M_r = 639.14 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Unter Inertgasatmosphäre wird Fmoc-(D)-Glutaminsäure-5-tert-butylester (3.40 g, 8.00 mmol) in trockenem THF (5 ml) gelöst und N-Methylmorpholin (0.88 ml, 8.00 mmol) zugegeben. Der Reaktionsansatz wird auf -15°C abgekühlt. In die gerührte Lösung wird Isobutylchloroformiat (1.04 ml, 8.00 mmol) zugetropft und weitere 5 Minuten gerührt. Es ergibt sich eine weiße Trübung. Dazu wird eine unter Inertgas hergestellte Lösung von 2-Amino-5-Chlorbenzophenon (1.86 g, 8.00 mmol) in THF (5 ml) mittels einer Spritze über ein Septum zugegeben. Man lässt über Nacht rühren und dabei auf Raumtemperatur erwärmen. Der Ansatz wird in eine gerührte, gesättigte NaCl-Lösung geschüttet (100 ml). Dann wird dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen (je 50 ml) und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Es verbleibt ein orange-brauner Feststoff, der mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 85/15) gereinigt wird.

Ausbeute: 3.32 g (65 %)

schwach gelblicher Feststoff

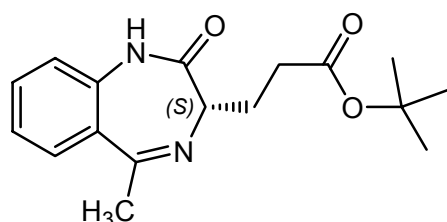
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.05 – 2.51 (m, 4H, CH_2CH_2), 4.21 - 4.52 (m, 4H, 9H-Fluoren, Fluorenyl- CH_2 -O, CHCH_2), 6.15 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H, NHFmoc), 7.18 – 7.33 (m, 2H, 2 Aryl-H), 7.35 – 7.63 (m, 10H, 10 Aryl-H), 7.67 (m, 1H, Aryl-H), 7.74 (m, 2H, 2 Aryl-H), 8.59 (m, 1H, Aryl-H), 11.27 (s, 1H, NHCO)

C) Experimenteller Teil

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ_C (ppm) = 25.7 (CH₂), 28.1 (3C, C(CH₃)₃), 32.0 (CH₂), 47.2 (Fluoren-C-9), 56.4 (CNH), 67.5 (Fluorenyl-CH₂-O), 81.2 (C(CH₃)₃), 119.9 (2 Aryl-C), 123.2 (Aryl-C), 125.3 (Aryl-C), 125.5 (Aryl-C), 127.1 (2 Aryl-C), 127.7 (2 Aryl-C), 128.5 (2 Aryl-C), 130.0 (2 Aryl-C), 132.5 (2 Aryl-C), 132.9 (2 Aryl-C), 133.8 (2 Aryl-C), 137.6 (Aryl-C), 138.2 (Aryl-C), 141.3 (Aryl-C), 143.7 (Aryl-C), 144.2 (Aryl-C), 156.5 (NHCOO), 170.8 (NHCO), 171.5 (COOC), 197.9 (COC)

(S)-tert-Butyl-3-(2,3-dihydro-5-methyl-2-oxo-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat

Schl12247



C₁₇H₂₂N₂O₃

M_r = 302.37 g·mol⁻¹

(S)-tert-Butyl-4-(2-acetylphenylcarbamoyl)-4-(9H-fluoren-9-yl-methoxycarbonylamino)butanoat (400 mg, 0.74 mmol) wird nach Lösen in Piperidin/DMF (1ml/4ml) über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird dann durch dosiertes Anlegen von Vakuum in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Vorlage abdestilliert. Es verbleibt ein gelb-oranger Feststoff, der in Methanol (15 ml) und etwas Dichlormethan (5 ml) unter leichtem Erwärmen gelöst wird. Mit 1N wässriger NaOH-Lösung wird auf pH = 8 eingestellt und es wird noch weitere drei Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des verbleibenden gelblichen Feststoffes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 1/1).

Ausbeute: 194 mg (87 %)

gelblicher Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm) = 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.31 – 2.49 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.44 (s, 3H, CH₃), 3.42 – 3.47 (m, 1H, CHCH₂), 7.06 (m, 1H, Phenyl-H), 7.18 – 7.23 (m, 1H, Phenyl-H), 7.42 – 7.48 (m, 1H, Phenyl-H), 7.56 (m, 1H, Phenyl-H), 8.73 (s, 1H, NHCO)

C) Experimenteller Teil

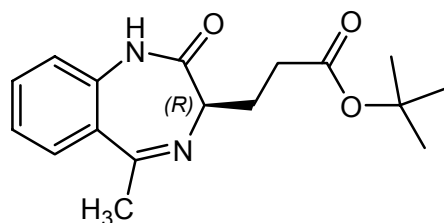
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, DEPT) δ_C (ppm) = 25.9 (CH₃), 26.4 (CH₂), 28.0 (C(CH₃)₃), 31.8 (CH₂), 61.4 (CHCH₂), 80.1 (qC(CH₃)₃), 121.1 (Phenyl-CH), 124.0 (Phenyl-CH), 128.3 (Phenyl-CH), 129.0 (qPhenyl-C), 131.3 (Phenyl-CH), 136.3 (qPhenyl-C), 168.4 (qC=N), 171.4 (qNHCO), 172.8 (qCOOC)

MS (EI) m/z (%) = 246 (100), 229 (73), 203 (30), 187 (95), 145 (46), 57 (34)

MS (CI) m/z (%) = 303 (33, M⁺), 247 (100), 229 (11)

(R)-tert-Butyl-3-(2,3-dihydro-5-methyl-2-oxo-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat

Schl12250



C₁₇H₂₂N₂O₃

M_r = 302.37 g·mol⁻¹

(R)-tert-Butyl-4-(2-acetylphenylcarbamoyl)-4-(9H-fluoren-9-yl-methoxycarbonylamino)butanoat (1.90 g, 3.50 mmol) wird nach Lösen in Piperidin/DMF (1ml/4ml) über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird dann durch dosiertes Anlegen von Vakuum in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Vorlage abdestilliert. Es verbleibt ein gelb-oranger Feststoff, der in Methanol (15 ml) und etwas Dichlormethan (5 ml) unter leichtem Erwärmen gelöst wird. Mit 1N wässriger NaOH-Lösung wird auf pH = 8 eingestellt und es wird noch weitere drei Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des verbleibenden gelblichen Feststoffes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 1/1).

Ausbeute: 940 mg (89 %)

gelblicher Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ_H (ppm) = 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.32 – 2.50 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.44 (s, 3H, CH₃), 3.42 – 3.46 (m, 1H, CHCH₂), 7.07 (m, 1H, Phenyl-H), 7.17 – 7.22 (m, 1H, Phenyl-H), 7.42 – 7.47 (m, 1H, Phenyl-H), 7.55 (m, 1H, Phenyl-H), 8.84 (s, 1H, NHCO)

C) Experimenteller Teil

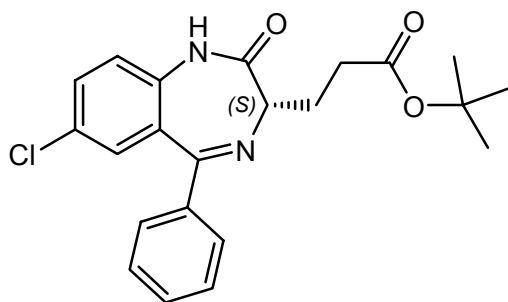
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, DEPT) δ_C (ppm) = 25.8 (CH₃), 26.4 (CH₂), 28.0 (C(CH₃)₃), 31.8 (CH₂), 61.4 (CHCH₂), 80.0 (qC(CH₃)₃), 121.1 (Phenyl-CH), 124.0 (Phenyl-CH), 128.3 (Phenyl-CH), 129.0 (qPhenyl-C), 131.3 (Phenyl-CH), 136.4 (qPhenyl-C), 168.4 (qC=N), 171.5 (qNHCO), 172.8 (qCOOC)

MS (EI) m/z (%) = 246 (96), 229 (70), 203 (27), 187 (100), 145 (42), 57 (25)

MS (CI) m/z (%) = 303 (61, M⁺), 247 (100), 229 (8)

(S)-tert-Butyl-3-(7-chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat

Schl12175



C₂₂H₂₃ClN₂O₃

M_r = 398.88 g·mol⁻¹

(S)-tert-Butyl-4-(2-benzoyl-4-chlorphenylcarbamoyl)-4-(9H-fluoren-9-yl-methoxycarbonylamino)butanoat (2.56 g, 4.00 mmol) wird nach Lösen in Piperidin/DMF (1ml/4ml) über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird dann durch dosiertes Anlegen von Vakuum in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Vorlage abdestilliert. Es verbleibt ein oranger Feststoff, der in Methanol (25 ml) und etwas Dichlormethan (5 ml) unter leichtem Erwärmen gelöst wird. Mit 1N wässriger NaOH-Lösung wird auf pH = 8 eingestellt und es wird über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der verbleibende Rückstand in Dichlormethan (30 ml) gelöst. Es wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (zweimal 50 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des verbleibenden gelblichen Feststoffes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 7/3).

Ausbeute: 1.15 g (72 %)

weißer Feststoff

C) Experimenteller Teil

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm) = 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.40 – 2.70 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.63 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, CHCH₂), 7.17 (m, 1H, Phenyl-H), 7.27 (m, 1H, Phenyl-H), 7.34 – 7.47 (m, 4H, 4 Phenyl-H), 7.51 (m, 2H, 2 Phenyl-H), 9.13 (s, 1H, NHCO)

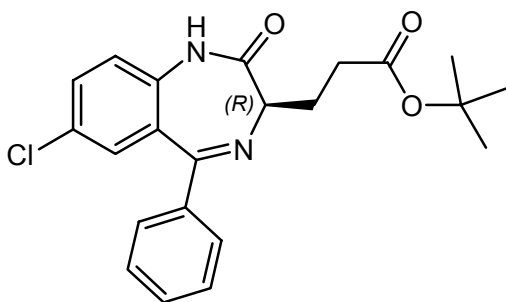
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ_C (ppm) = 26.5 (CH₂), 28.1 (C(CH₃)₃), 31.8 (CH₂), 62.1 (CHCH₂), 80.3 (C(CH₃)₃), 122.9 (Phenyl-C), 128.4 (2 Phenyl-C), 128.7 (Phenyl-C), 129.8 (3 Phenyl-C), 130.4 (Phenyl-C), 130.6 (Phenyl-C), 131.9 (Phenyl-C), 137.2 (Phenyl-C), 138.7 (Phenyl-C), 168.5 (C=N), 172.1 (NHCO), 173.0 (COOC)

MS (EI+) m/z (%) = 398.12 (7, M⁺), 342.06 (100), 325.08 (50), 299.06 (62), 283.06 (100), 241.06 (44), 205.06 (16), 178.07 (16), 151.06 (18), 104.94 (26)

[α]_D²⁰ + 74.0 (c = 1.034 in CHCl₃)

(*R*)-tert-Butyl-3-(7-chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat

Schl12191



C₂₂H₂₃ClN₂O₃

M_r = 398.88 g·mol⁻¹

(*R*)-tert-Butyl-4-(2-benzoyl-4-chlorphenylcarbamoyl)-4-(9*H*-fluoren-9-yl-methoxycarbonylamino)butanoat (3.32 g, 5.20 mmol) wird nach Lösen in Piperidin/DMF (1ml/4ml) über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird dann durch dosiertes Anlegen von Vakuum in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Vorlage abdestilliert. Es verbleibt ein oranger Feststoff, der in Methanol (25 ml) und etwas Dichlormethan (5 ml) unter leichtem Erwärmen gelöst wird. Mit 1N wässriger NaOH-Lösung wird auf pH = 8 eingestellt und es wird über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der verbleibende Rückstand in Dichlormethan (30 ml) gelöst. Es wird mit gesättigter NaCl-

C) Experimenteller Teil

Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (zweimal 50 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des verbleibenden gelblichen Feststoffes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Isohexan/Ethylacetat = 7/3).

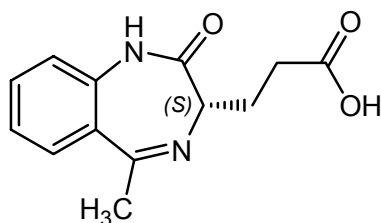
Ausbeute: 1.68 g (81%) weißer Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.38 – 2.63 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.64 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, CHCH₂), 7.15 (m, 1H, Phenyl-H), 7.24 – 7.56 (m, 7H, 7 Phenyl-H), 9.54 (s, 1H, NHCO)

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ_{C} (ppm) = 26.5 (CH₂), 28.2 (C(CH₃)₃), 31.8 (CH₂), 62.1 (CHCH₂), 80.4 (C(CH₃)₃), 122.8 (Phenyl-C), 128.5 (2 Phenyl-C), 128.7 (Phenyl-C), 129.8 (3 Phenyl-C), 130.5 (Phenyl-C), 130.7 (Phenyl-C), 131.9 (Phenyl-C), 137.1 (Phenyl-C), 138.7 (Phenyl-C), 168.4 (C=N), 171.9 (NHCO), 173.0 (COOC)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ - 69.4 (c = 0.8964 in CHCl₃)

(S)-3-(2,3-Dihydro-5-methyl-2-oxo-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propansäure **Schl12248**



C₁₃H₁₄N₂O₃

M_r = 246.26 g·mol⁻¹

(S)-*tert*-Butyl-3-(2,3-dihydro-5-methyl-2-oxo-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat (170 mg, 0.56 mmol) wird in einer 4M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan gelöst und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die vollständige Abspaltung der Schutzgruppe wird mittels DC kontrolliert. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt. Es wird mit wenig Dioxan und ausreichend Diethylether und *n*-Pentan gewaschen.

Ausbeute: 129 mg (94 %) weißer Feststoff

Fp.: 188 °C

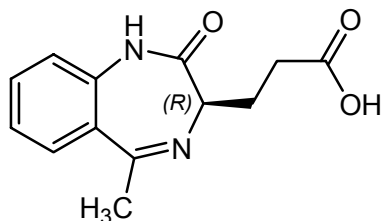
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ_H (ppm) = 2.18 – 2.34 (m, 2H, CH₂), 2.35 – 2.54 (m, 2H, CH₂), 2.84 (s, 3H, CH₃), 3.88 (b, 1H, CHCH₂), 7.32 (m, 1H, Phenyl-H), 7.41 (m, 1H, Phenyl-H), 7.79 (m, 1H, Phenyl-H), 7.99 (m, 1H, Phenyl-H), 11.24 (s, 1H, NHCO)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz, DEPT) δ_C (ppm) = 22.3 (CH₂), 23.0 (CH₃), 29.6 (CH₂), 58.2 (CHCH₂), 122.0 (Phenyl-CH), 123.1 (qPhenyl-C), 124.4 (Phenyl-CH), 131.2 (Phenyl-CH), 135.8 (Phenyl-CH), 138.7 (qPhenyl-C), 165.2 (qC=N), 167.5 (qNHCO), 173.6 (qCOOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2920 (m), 2727 (m), 1714 (s), 1688 (s), 1649 (m), 1606 (m), 1570 (w), 1522 (w), 1473 (m), 1430 (m), 1372 (w), 1293 (w), 1216 (w), 1175 (w), 1106 (w), 905 (w), 768 (m), 640 (w), 604 (w), 546 (w), 511 (w)

EI-HRMS ber.: 246.1005 gef.: 246.1016

(R)-3-(2,3-Dihydro-5-methyl-2-oxo-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propansäure **Schl12251**



C₁₃H₁₄N₂O₃

M_r = 246.26 g·mol⁻¹

(R)-*tert*-Butyl-3-(2,3-dihydro-5-methyl-2-oxo-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat (170 mg, 0.56 mmol) wird in einer 4M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan gelöst und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die vollständige Abspaltung der Schutzgruppe wird mittels DC kontrolliert. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt. Es wird mit wenig

C) Experimenteller Teil

Dioxan und ausreichend Diethylether und *n*-Pentan gewaschen.

Ausbeute: 123 mg (89 %) weißer Feststoff

Fp.: 190 °C

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.17 – 2.32 (m, 2H, CH₂), 2.35 – 2.54 (m, 2H, CH₂), 2.82 (s, 3H, CH₃), 3.85 (b, 1H, CHCH₂), 7.31 (m, 1H, Phenyl-H), 7.40 (m, 1H, Phenyl-H), 7.78 (m, 1H, Phenyl-H), 7.99 (m, 1H, Phenyl-H), 11.24 (s, 1H, NHCO)

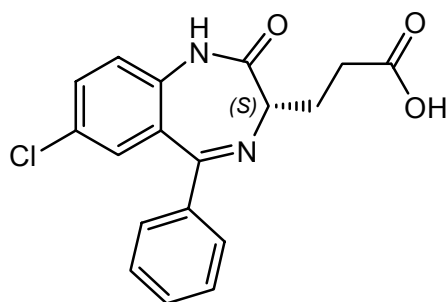
¹³C-NMR (DMSO, 100 MHz, DEPT) δ_{C} (ppm) = 22.3 (CH₂), 23.0 (CH₃), 29.6 (CH₂), 58.2 (CHCH₂), 122.0 (Phenyl-CH), 123.1 (qPhenyl-C), 124.4 (Phenyl-CH), 131.2 (Phenyl-CH), 135.8 (Phenyl-CH), 138.7 (qPhenyl-C), 165.2 (qC=N), 167.5 (qNHCO), 173.6 (qCOOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2923 (m), 2727 (m), 1713 (s), 1688 (s), 1640 (m), 1607 (m), 1522 (w), 1475 (m), 1430 (w), 1370 (w), 1291 (w), 1212 (w), 1170 (m), 1107 (w), 907 (w), 767 (m), 636 (w), 600 (w), 576 (w), 546 (w), 511 (w)

EI-HRMS ber.: 246.1005 gef.: 246.1038

(S)-3-(7-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propansäure

Schl12188



C₁₈H₁₅ClN₂O₃

M_r = 342.78 g·mol⁻¹

(S)-*tert*-Butyl-3-(7-chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat (200 mg, 0.50 mmol) wird in einer 4M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan

C) Experimenteller Teil

gelöst und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die vollständige Abspaltung der Schutzgruppe wird mittels DC kontrolliert. Mit Stickstoffgas wird der Chlorwasserstoff vollständig aus der Lösung getrieben. Zur verbleibenden Lösung tropft man nun solange *n*-Pentan zu, bis sich kein weiterer Niederschlag mehr bildet. Der Niederschlag wird abgesaugt, gründlich mit *n*-Pentan und Dichlormethan gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 155 mg (90 %) gelb-oranger Feststoff

Fp.: 237 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.16 – 2.55 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.62 (dd, $J_1 = 7.9$, $J_2 = 5.7$, 1H, CHCH₂), 7.25 (m, 1H, Phenyl-H), 7.32 (m, 1H, Phenyl-H), 7.46 – 7.59 (m, 5H, 5 Phenyl-H), 7.70 (m, 1H, Phenyl-H), 10.87 (s, 1H, NHCO)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz, DEPT) δ_{C} (ppm) = 25.8 (CH₂), 30.0 (CH₂), 61.6 (CHCH₂), 123.4 (Phenyl-CH), 126.7 (qPhenyl-C), 127.1 (qPhenyl-C), 128.5 (2 Phenyl-CH), 129.9 (2 Phenyl-CH), 130.1 (Phenyl-CH), 131.3 (Phenyl-CH), 132.5 (Phenyl-CH), 137.3 (qPhenyl-C), 138.6 (qPhenyl-C), 168.4 (qC=N), 170.0 (qNHCO), 174.4 (qCOOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3126 (w), 3061 (w), 2919 (w), 2601 (w), 1711 (s), 1656 (m), 1618 (s), 1562 (w), 1476 (m), 1444 (w), 1341 (m), 1290 (w), 1275 (w), 1219 (m), 1172 (w), 1099 (w), 919 (w), 836 (w), 773 (w), 743 (w), 689 (m), 668 (m), 584 (w), 531 (w), 511 (w)

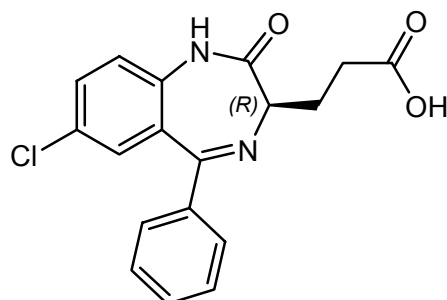
MS (CI) m/z (%) = 343 (100, [M+H]⁺), 325 (16), 268 (18), 200 (13), 179 (20), 159 (29), 145 (78), 127 (73), 117 (21), 103 (27)

HRMS (FAB+) ber.: 343.0849 gef.: 343.0887

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ - 24.3 (c = 0.2601 in Aceton)

(R)-3-(7-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propansäure

Schl12205



$$C_{18}H_{15}ClN_2O_3$$

$$M_r = 342.78 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

(R)-*tert*-Butyl-3-(7-chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat (200 mg, 0.50 mmol) wird in einer 4M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan gelöst und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die vollständige Abspaltung der Schutzgruppe wird mittels DC kontrolliert. Mit Stickstoffgas wird der Chlorwasserstoff vollständig aus der Lösung getrieben. Zur verbleibenden Lösung tropft man nun solange *n*-Pentan zu, bis sich kein weiterer Niederschlag mehr bildet. Der Niederschlag wird abgesaugt gründlich mit *n*-Pentan und Dichlormethan gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 145 mg (85 %) gelb-oranger Feststoff

Fp.: 238 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ_H (ppm) = 2.15 – 2.55 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.60 (dd, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 5.5$ Hz, 1H, CHCH₂), 7.25 (m, 1H, Phenyl-H), 7.30 (m, 1H, Phenyl-H), 7.45 – 7.57 (m, 5H, 5 Phenyl-H), 7.68 (m, 1H, Phenyl-H), 10.80 (s, 1H, NHCO)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz, DEPT, 60°C) δ_C (ppm) = 25.7 (CH₂), 29.8 (CH₂), 61.6 (CHCH₂), 123.0 (Phenyl-CH), 126.3 (qPhenyl-C), 127.2 (qPhenyl-C), 128.1 (2 Phenyl-CH), 129.3 (2 Phenyl-CH), 129.5 (Phenyl-CH), 130.5 (Phenyl-CH), 131.7 (Phenyl-CH), 137.5 (qPhenyl-C), 138.2 (qPhenyl-C), 167.5 (qC=N), 169.7 (qNHCO), 173.9 (qCOOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3062 (m), 2919 (w), 2600 (w), 1711 (s), 1618 (m), 1562 (w), 1476 (m), 1444 (w), 1341 (m), 1291 (w), 1274 (w), 1220 (w), 1172 (w),

C) Experimenteller Teil

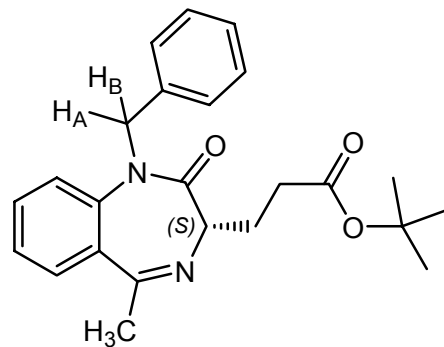
1100 (w), 920 (w), 836 (w), 772 (w), 743 (w), 690 (w) 668 (w), 585 (w),
532 (w), 512 (w)

HRMS (FAB+) ber.: 343.0849 gef.: 343.0880

$[\alpha]_D^{20}$ + 23.8 (c = 0.1509 in Aceton)

(S)-tert-Butyl-3-(1-benzyl-2,3-dihydro-5-methyl-2-oxo-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat

Schl12252



$C_{24}H_{28}N_2O_3$

$M_r = 392.49 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

(S)-tert-Butyl-3-(2,3-dihydro-5-methyl-2-oxo-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat
(302 mg,

1.00 mmol) wird unter Inertgasatmosphäre in THF (5 ml) gelöst. Diese Lösung wird zu einer gerührten Lösung von NaH (60%ige Dispersion in Mineralöl; 44 mg, 1.10 mmol) in THF (3 ml) bei 0 °C unter Inertgasatmosphäre getropft. Während des einstündigen Rührens erwärmt sich der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur. Dann wird wieder auf 0 °C gekühlt und Benzylbromid (0.30 ml, 3.75 mmol) zugetropft. Derr Reaktionsansatz wird 18 Stunden gerührt; dabei erwärmt er sich langsam auf Raumtemperatur. Nach Zugabe von Wasser (10 ml) wird die organische Phase abgetrennt. Zur wässrigen Phase wird Wasser/gesättigte NaCl-Lösung (5 ml/5 ml) gegeben und dreimal mit Dichlormethan (jeweils 30 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das zurückbleibende Öl wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Isohexan/Ethylacetat = 3/2).

Ausbeute: 294 mg (75 %)

gelbes Öl

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm) = 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.14 – 2.51 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.36 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, CH₃), 3.54 – 3.58 (m, 1H, CHCH₂), 4.92 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, H_A), 5.30 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, H_B), 7.02 – 7.06 (m, 2H, 2 Phenyl-H), 7.15 – 7.24 (m, 4H, 4 Phenyl-H), 7.28 (m, 1H, Phenyl-H), 7.37 – 7.40 (m, 1H, Phenyl-H), 7.44 (m, 1H, Phenyl-H)

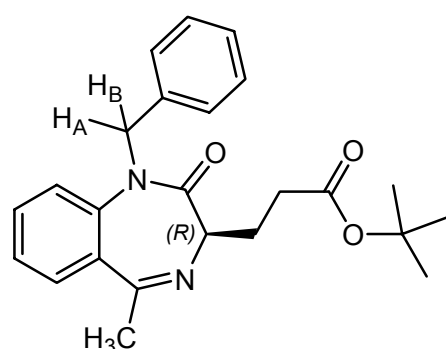
¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, DEPT) δ_C (ppm) = 25.1 (CH₃), 26.9 (CH₂), 28.0 (3C, C(CH₃)₃), 32.0 (CH₂), 50.8 (NCH₂Bn), 61.7 (CHCH₂), 80.0 (C(CH₃)₃), 122.3 (Phenyl-C), 124.8 (Phenyl-C), 127.0 (2 Phenyl-C), 127.1 (Phenyl-C), 127.2 (Phenyl-C), 128.5 (2 Phenyl-C), 130.9 (Phenyl-C), 131.8 (qPhenyl-C), 137.0 (qPhenyl-C), 140.4 (qPhenyl-C), 168.0 (qC=N), 169.4 (qNCO), 172.8 (qCOOC)

MS (EI) m/z (%) = 336 (25), 319 (45), 245 (16), 203 (100), 144 (38), 91 (88)

MS (CI) m/z (%) = 393 (100, [M+H]⁺), 337 (86), 332 (41), 319 (12), 203 (8)

(*R*)-tert-Butyl-3-(1-benzyl-2,3-dihydro-5-methyl-2-oxo-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat

Schl12253



C₂₄H₂₈N₂O₃

M_r = 392.49 g·mol⁻¹

(*R*)-tert-Butyl-3-(2,3-dihydro-5-methyl-2-oxo-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat
(302 mg,

1.00 mmol) wird unter Inertgasatmosphäre in THF (5 ml) gelöst. Diese Lösung wird zu einer gerührten Lösung von NaH (60%ige Dispersion in Mineralöl; 44 mg, 1.10 mmol) in THF (3 ml) bei 0 °C unter Inertgasatmosphäre getropft. Während des einstündigen Rührens

C) Experimenteller Teil

erwärmt sich der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur. Dann wird wieder auf 0 °C gekühlt und Benzylbromid (0.30 ml, 3.75 mmol) zugegeben. Der Reaktionsansatz wird 18 Stunden gerührt; dabei erwärmt er sich langsam auf Raumtemperatur. Nach Zugabe von Wasser (10 ml) wird die organische Phase abgetrennt. Zur wässrigen Phase wird Wasser/gesättigte NaCl-Lösung (5 ml/5 ml) gegeben und dreimal mit Dichlormethan (jeweils 30 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das zurückbleibende Öl wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Isohexan/Ethylacetat = 3/2).

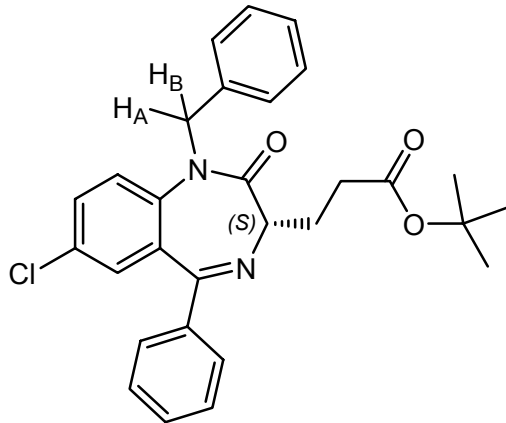
Ausbeute: 285 mg (73 %) gelbes Öl

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm) = 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.15 – 2.49 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.36 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, CH₃), 3.52 – 3.57 (m, 1H, CHCH₂), 4.92 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_A), 5.30 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_B), 7.02 – 7.07 (m, 2H, 2 Phenyl-H), 7.15 – 7.24 (m, 4H, 4 Phenyl-H), 7.27 – 7.31 (m, 1H, Phenyl-H), 7.36 – 7.41 (m, 1H, Phenyl-H), 7.44 (m, 1H, Phenyl-H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, DEPT) δ_C (ppm) = 25.1 (CH₃), 26.9 (CH₂), 28.0 (3C, C(CH₃)₃), 32.0 (CH₂), 50.8 (NCH₂Bn), 61.7 (CHCH₂), 80.0 (C(CH₃)₃), 122.3 (Phenyl-C), 124.8 (Phenyl-C), 127.0 (2 Phenyl-C), 127.1 (Phenyl-C), 127.2 (Phenyl-C), 128.5 (2 Phenyl-C), 130.9 (Phenyl-C), 131.8 (qPhenyl-C), 137.0 (qPhenyl-C), 140.4 (qPhenyl-C), 168.0 (qC=N), 169.4 (qNCO), 172.8 (qCOOC)

MS (EI+) m/z (%) = 392.2 (24, M⁺), 336.1 (46), 319.1 (59), 245.1 (31), 203.1 (98), 144.1 (38), 91.1 (100)

EI-HRMS ber.: 392.2100 gef.: 392.2109

(S)-tert-Butyl-3-(1-benzyl-7-chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat**Schl12180** $C_{29}H_{29}ClN_2O_3$ $M_r = 488.01 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

(S)-tert-Butyl-3-(7-chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat (798 mg, 2.00 mmol) wird unter Inertgasatmosphäre in THF (5 ml) gelöst. Diese Lösung wird zu einer gerührten Lösung von NaH (60%ige Dispersion in Mineralöl; 53 mg, 2.20 mmol) in THF bei 0 °C unter Inertgasatmosphäre getropft. Während des einstündigen Rührens erwärmt sich der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur. Dann wird wieder auf 0 °C gekühlt und Benzylbromid (0.59 ml, 7.50 mmol) zugegeben. Der Reaktionsansatz wird 18 Stunden gerührt; dabei erwärmt er sich langsam auf Raumtemperatur. Nach Zugabe von Wasser (10 ml) wird die organische Phase abgetrennt. Zur wässrigen Phase wird Wasser/gesättigte NaCl-Lösung (5 ml/5 ml) gegeben und dreimal mit Dichlormethan (jeweils 30 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wird das Lösungsmittel vollständig am Rotationsverdampfer entfernt. Das zurückbleibende Öl wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Isohexan/Ethylacetat = 4/1).

Ausbeute: 717 mg (73 %)

weißer Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm) = 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.45 – 2.64 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.72 (dd, $J_1 = 8.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.5 \text{ Hz}$, 1H, CHCH₂), 4.70 (d, $J = 15.4 \text{ Hz}$, 1H, H_A), 5.66 (d, $J = 15.4 \text{ Hz}$, 1H, H_B), 6.98 (m, 2H, 2 Phenyl-H), 7.09 – 7.15 (m, 4H, 4 Phenyl-H), 7.33 – 7.38 (m, 5H, 5 Phenyl-H), 7.40 (m, 1H, Phenyl-H), 7.43 – 7.47 (m, 1H, Phenyl-H)

C) Experimenteller Teil

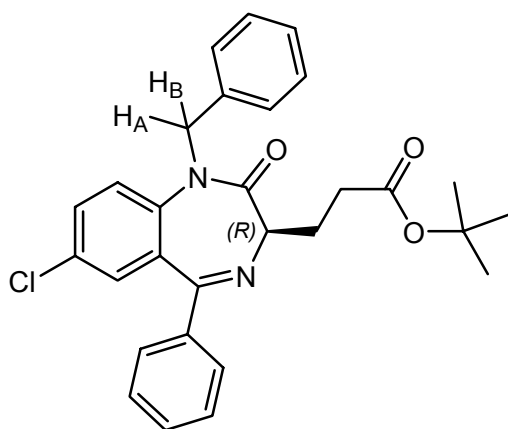
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ_{C} (ppm) = 25.8 (CH_2), 26.9 (3C, ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$)), 30.7 (CH_2), 48.7 (NCH_2), 61.2 ($\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$), 79.0 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 122.8 (Phenyl-C), 126.23 (Phenyl-C), 126.27 (2 Phenyl-C), 127.1 (2 Phenyl-C), 127.5 (2 Phenyl-C), 128.27 (Phenyl-C), 128.32 (2 Phenyl-C), 128.7 (Phenyl-C), 129.4 (Phenyl-C), 130.1 (Phenyl-C), 131.1 (Phenyl-C), 135.3 (Phenyl-C), 136.8 (Phenyl-C), 139.2 (Phenyl-C), 166.6 ($\text{C}=\text{N}$), 168.2 (NHCO), 171.7 (COOC)

MS (CI) m/z (%) = 489 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 426 (95), 332 (41), 332 (41), 299 (52), 252 (82), 232 (78), 186 (74), 137 (98), 332 (41)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ + 76.9 ($c = 1.411$ in CHCl_3)

(*R*)-tert-Butyl-3-(1-benzyl-7-chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat

Schl12226



$\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3$

$M_{\text{r}} = 488.01 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

(*R*)-tert-Butyl-3-(7-chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat (1.20 g, 3.00 mmol) wird in THF (5 ml) gelöst. Diese Lösung wird zu einer gerührten Lösung von NaH (60%ige Dispersion in Mineralöl; 79 mg, 3.30 mmol) in THF bei 0 °C unter Inertgasatmosphäre zugetropft. Während dem einstündigen Rühren erwärmt sich der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur. Dann wird wieder auf 0 °C gekühlt und Benzylbromid (0.89 ml, 11.25 mmol) zugetropft. Der Reaktionsansatz wird 18 Stunden gerührt; dabei erwärmt er sich langsam auf Raumtemperatur. Nach Zugabe von Wasser (10 ml) wird die organische Phase abgetrennt. Zur wässrigen Phase wird Wasser/gesättigte

C) Experimenteller Teil

NaCl-Lösung (5 ml/5 ml) gegeben und dreimal mit Dichlormethan (jeweils 30 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das zurückbleibende Öl wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Isohexan/Ethylacetat = 4/1).

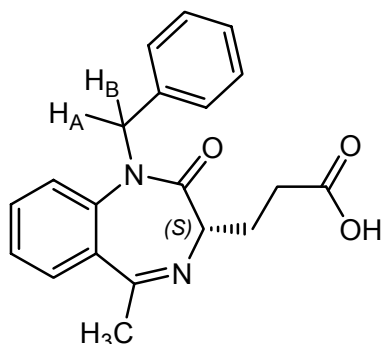
Ausbeute: 1.29 g (88 %) weißer Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 1.36 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.45 – 2.65 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.72 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 5.5$ Hz, 1H, CHCH_2), 4.70 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H_A), 5.65 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H_B), 6.98 (m, 2H, 2 Phenyl-H), 7.09 – 7.16 (m, 4H, 4 Phenyl-H), 7.33 – 7.37 (m, 5H, 5 Phenyl-H), 7.39 (m, 1H, Phenyl-H), 7.42 – 7.47 (m, 1H, Phenyl-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ_{C} (ppm) = 25.7 (CH_2), 26.9 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.7 (CH_2), 48.9 (NCH_2), 59.2 (CHCH_2), 79.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 122.8 (Phenyl-C), 126.23 (Phenyl-C), 126.25 (2 Phenyl-C), 127.1 (2 Phenyl-C), 127.5 (2 Phenyl-C), 128.22 (Phenyl-C), 128.30 (2 Phenyl-C), 128.7 (Phenyl-C), 129.4 (Phenyl-C), 130.1 (Phenyl-C), 131.0 (Phenyl-C), 135.3 (Phenyl-C), 136.8 (Phenyl-C), 139.1 (Phenyl-C), 166.6 ($\text{C}=\text{N}$), 168.2 (NHCO), 171.7 (COOC)

MS (CI) m/z (%) = 489 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 433 (45), 299 (20)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ - 73.6 (c = 0.976 in CHCl_3)

(S)-3-(1-Benzyl-2,3-dihydro-5-methyl-2-oxo-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propansäure**Schl12254**C₂₀H₂₀N₂O₃M_r = 336.38 g·mol⁻¹

(S)-*tert*-Butyl-3-(1-benzyl-2,3-dihydro-5-methyl-2-oxo-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat (100 mg, 0.25 mmol) wird in einer 4M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan gelöst und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die vollständige Abspaltung der Schutzgruppe wird mittels DC kontrolliert. Mit Stickstoffgas wird der Chlorwasserstoff vollständig aus der Lösung getrieben. Zur verbleibenden Lösung wird nun solange Diethylether zugetropft, bis sich kein weiterer Niederschlag mehr bildet. Der Niederschlag wird abgesaugt, gründlich mit Diethylether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 74 mg (88 %) schwach gelblicher Feststoff

Fp.: 85 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ_H (ppm) = 2.26 – 2.53 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.75 (s, 3H, CH₃), 4.02 (dd, *J*₁ = *J*₂ = 5.7 Hz, 1H, CHCH₂), 5.09 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H_A), 5.21 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H_B), 7.08 (m, 2H, 2 Phenyl-H), 7.18 – 7.24 (m, 1H, Phenyl-H), 7.25 – 7.31 (m, 2H, 2 Phenyl-H), 7.42 (m, 1H, Phenyl-H), 7.56 (m, 1H, Phenyl-H), 7.73 (m, 1H, Phenyl-H), 7.91 (m, 1H, Phenyl-H)

¹³C-NMR (Aceton-d₆, 125 MHz) δ_C (ppm) = 24.8 (CH₃), 31.7 (CH₂), 31.5 (CH₂), 53.3 (N-CH₂-Ph), 60.8 (CHCH₂), 125.7 (Phenyl-CH), 128.0 (Phenyl-CH), 128.8 (Phenyl-CH), 129.0 (2 Phenyl-CH), 129.2 (Phenyl-CH), 130.5 (2 Phenyl-CH), 132.2 (Phenyl-CH), 137.5 (Phenyl-CH), 138.6 (Phenyl-CH), 143.7 (Phenyl-CH), 168.7 (C=N), 174.9 (NHCO), 182.4 (COOH)

C) Experimenteller Teil

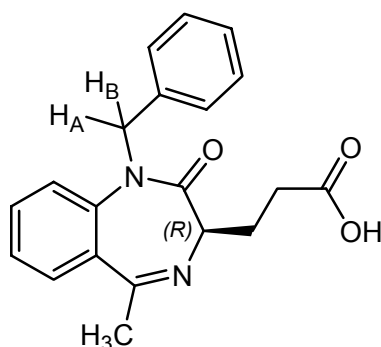
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3030 (w), 2922 (w), 2854 (w), 2591 (w), 1911 (w), 1726 (s), 1691 (s), 1641 (m), 1601 (m), 1566 (w), 1517 (w), 1484 (w), 1382 (w), 1365 (w), 1324 (w), 1289 (w), 1241 (w), 1175 (m), 1118 (m), 1081 (w), 1043 (w), 923 (w), 888 (w), 871 (m), 770 (m), 734 (w), 701 (m), 656 (w), 614 (w), 570 (w), 510 (w)

MS (EI+) m/z (%) = 336.1 (16, [M+H]⁺), 318.1 (100), 235.1 (93), 203.2 (26)

EI-HRMS ber.: 336.1474 gef.: 336.1440

(R)-3-(1-Benzyl-2,3-dihydro-5-methyl-2-oxo-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propansäure

Schl12255



C₂₀H₂₀N₂O₃

M_r = 336.38 g·mol⁻¹

(R)-*tert*-Butyl-3-(1-benzyl-2,3-dihydro-5-methyl-2-oxo-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat (75 mg, 0.19 mmol) wird in einer 4M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan gelöst und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die vollständige Abspaltung der Schutzgruppe wird mittels DC kontrolliert. Mit Stickstoffgas wird der Chlorwasserstoff vollständig aus der Lösung getrieben. Zur verbleibenden Lösung wird nun solange Diethylether zugetropft, bis sich kein weiterer Niederschlag mehr bildet. Der Niederschlag wird abgesaugt, gründlich mit Diethylether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 57 mg (89 %)

schwach gelblicher Feststoff

Fp.: 86 °C

C) Experimenteller Teil

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ_H (ppm) = 2.26 – 2.53 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.75 (s, 3H, CH₃), 4.02 (dd, *J*₁ = *J*₂ = 5.7 Hz, 1H, CHCH₂), 5.09 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H_A), 5.21 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H_B), 7.08 (m, 2H, 2 Phenyl-H), 7.18 – 7.24 (m, 1H, Phenyl-H), 7.25 – 7.31 (m, 2H, 2 Phenyl-H), 7.42 (m, 1H, Phenyl-H), 7.56 (m, 1H, Phenyl-H), 7.73 (m, 1H, Phenyl-H), 7.91 (m, 1H, Phenyl-H)

¹³C-NMR (Aceton-d₆, 125 MHz) δ_C (ppm) = 24.8 (CH₃), 31.7 (CH₂), 31.5 (CH₂), 53.3 (N-CH₂-Ph), 60.8 (CHCH₂), 125.7 (Phenyl-CH), 128.0 (Phenyl-CH), 128.8 (Phenyl-CH), 129.0 (2 Phenyl-CH), 129.2 (Phenyl-CH), 130.5 (2 Phenyl-CH), 132.2 (Phenyl-CH), 137.5 (Phenyl-CH), 138.6 (Phenyl-CH), 143.7 (Phenyl-CH), 168.7 (C=N), 174.9 (NHCO), 182.4 (COOH)

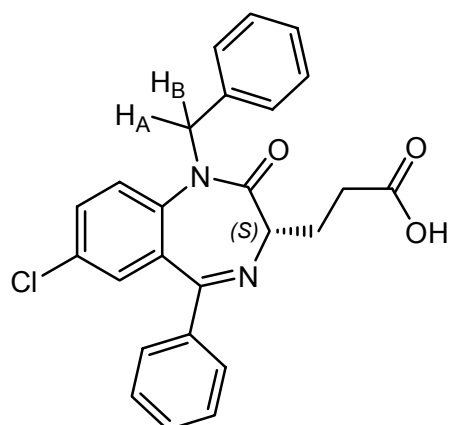
IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3030 (w), 2917 (w), 2853 (w), 2583 (w), 1911 (w), 1727 (s), 1690 (s), 1642 (m), 1601 (m), 1566 (w), 1518 (w), 1484 (w), 1382 (w), 1365 (w), 1323 (w), 1288 (w), 1241 (w), 1173 (m), 1118 (m), 1080 (w), 1043 (w), 923 (w), 888 (w), 871 (m), 769 (m), 735 (w), 700 (m), 656 (w), 613 (w), 570 (w), 510 (w)

MS (EI+) *m/z* (%) = 336.1 (25, [M+H]⁺), 318.1 (100), 235.1 (98), 203.2 (38)

EI-HRMS ber.: 336.1474 gef.: 336.1476

(S)-3-(1-Benzyl-7-chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propansäure

Schl12193



C₂₅H₂₁ClN₂O₃

M_r = 432.90 g·mol⁻¹

C) Experimenteller Teil

(*S*)-*tert*-Butyl-3-(1-benzyl-7-chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat (200 mg, 0.41 mmol) wird in einer 4M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan gelöst und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die vollständige Abspaltung der Schutzgruppe wird mittels DC kontrolliert. Mit Stickstoffgas wird der Chlorwasserstoff vollständig aus der Lösung getrieben. Zur verbleibenden Lösung wird nun solange *n*-Pentan zugetropft, bis sich kein weiterer Niederschlag mehr bildet. Der Niederschlag wird abgesaugt gründlich mit *n*-Pentan und Diethylether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 134 mg (75 %) schwach gelblicher Feststoff

Fp.: 116 °C

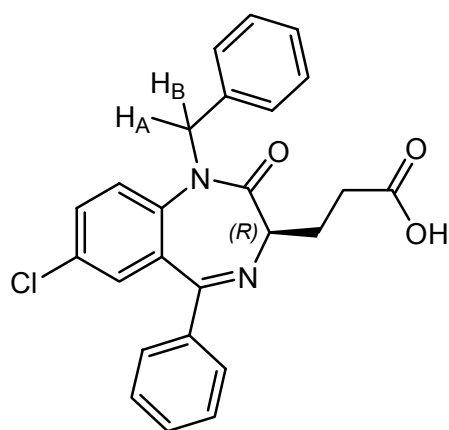
¹H-NMR (MeOH-*d*₄, 400 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.40 – 2.57 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.80 (dd, $J_1 = 7.4$ Hz, $J_2 = 5.8$ Hz, 1H, CHCH₂), 4.79 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H_A), 5.71 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H_B), 6.97 – 7.01 (m, 2H, 2 Phenyl-H), 7.07 - 7.18 (m, 4H, 4 Phenyl-H), 7.22 – 7.26 (m, 2H, 2 Phenyl-H), 7.38 (m, 2H, 2 Phenyl-H), 7.47 – 7.52 (m, 1H, Phenyl-H), 7.56 (m, 1H, Phenyl-H), 7.68 (m, 1H, Phenyl-H)

¹³C-NMR (MeOH-*d*₄, 100 MHz, DEPT) δ_{C} (ppm) = 27.8 (CH₂), 31.2 (CH₂), 50.7 (N-CH₂-Ph), 63.7 (CHCH₂), 126.3 (Phenyl-CH), 128.6 (Phenyl-CH), 128.8 (2 Phenyl-CH), 129.4 (2 Phenyl-CH), 129.8 (2 Phenyl-CH), 130.4 (Phenyl-CH), 130.7 (2 Phenyl-CH), 131.3 (qPhenyl-C), 132.0 (Phenyl-CH), 133.0 (Phenyl-CH), 133.6 (qPhenyl-C), 138.0 (qPhenyl-C), 139.1 (qPhenyl-C), 141.6 (qPhenyl-C), 170.4 (qC=N), 170.9 (qNHCO), 177.2 (qCOOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3061 (w), 3030 (w), 2927 (w), 1734 (m), 1680 (s), 1605 (m), 1576 (w), 1560 (w), 1480 (m), 1446 (m), 1407 (m), 1323 (m), 1260 (w), 1233 (w), 1179 (w), 1135 (w), 1104 (w), 1078 (w), 1027 (w), 887 (w), 826 (w), 780 (w), 743 (w), 696 (s), 668 (w), 602 (w), 563 (w), 535 (w), 516 (w), 456 (w)

MS (CI) m/z (%) = 433 (89, [M+H]⁺), 334 (20), 295 (40), 282 (26), 229 (18), 202 (44), 177 (60), 159 (25), 151 (31), 127 (53), 117 (39), 105 (32)

EI-HRMS ber.: 432.1241 gef.: 432.1256

 $[\alpha]_D^{20}$ + 64.3 (c = 0.2601 in Aceton)**(R)-3-(1-Benzyl-7-chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propansäure****Schl12228** $C_{25}H_{21}ClN_2O_3$ $M_r = 432.90 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

(R)-*tert*-Butyl-3-(1-benzyl-7-chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)propanoat (200 mg, 0.41 mmol) wird in einer 4M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan gelöst und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die vollständige Abspaltung der Schutzgruppe wird mittels DC kontrolliert. Mit Stickstoffgas wird der Chlorwasserstoff vollständig aus der Lösung getrieben. Zur verbleibenden Lösung wird nun solange *n*-Pentan zugetropft, bis sich kein weiterer Niederschlag mehr bildet. Der Niederschlag wird abgesaugt, und gründlich mit *n*-Pentan und Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 122 mg (69 %)

schwach gelblicher Feststoff

Fp.: 108 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ_{H} (ppm) = 2.42 -2.50 (m, 1H, $\frac{1}{2}$ CH_2), 2.64 – 2.74 (m, 2H, CH_2), 2.78 – 2.86 (m, 1H, $\frac{1}{2}$ CH_2), 3.79 (dd, $J_1 = J_2 = 6.6$ Hz, 1H, CHCH_2), 4.70 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H_A), 5.67 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H_B), 6.98 (m, 2H, 2 Phenyl-H), 7.10 – 7.18 (m, 4H, 4 Phenyl-H), 7.29 – 7.32 (m, 2H, 2 Phenyl-H), 7.33 – 7.39 (m, 3H, 3 Phenyl-H), 7.41 – 7.44 (m, 1H, Phenyl-H), 7.46 (m, 1H, Phenyl-H)

C) Experimenteller Teil

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ_{C} (ppm) = 24.9 (CH_2), 29.4 (CH_2), 49.0 (NCH_2), 60.9 ($\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$), 122.9 (Phenyl-C), 126.30 (2 Phenyl-C), 126.35 (Phenyl-C), 127.3 (2 Phenyl-C), 127.6 (2 Phenyl-C), 128.4 (2 Phenyl-C), 128.6 (Phenyl-C), 128.9 (Phenyl-C), 129.8 (Phenyl-C), 130.5 (Phenyl-C), 130.8 (Phenyl-C), 135.0 (Phenyl-C), 136.3 (Phenyl-C), 139.0 (Phenyl-C), 167.7 ($\text{C}=\text{N}$), 168.1 (NHCO), 176.2 (COOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3062 (w), 3029 (w), 2928 (m), 1732 (w), 1678 (s), 1607 (m), 1576 (w), 1560 (m), 1479 (m), 1446 (m), 1406 (m), 1323 (m), 1254 (m), 1235 (m), 1177 (m), 1137 (w), 1119 (m), 1079 (w), 1027 (w), 1001 (w), 887 (w), 832 (w), 779 (w), 745 (w), 697 (s), 668 (w), 598 (w), 566 (w), 535 (w), 515 (w), 458 (w)

MS (EI+) m/z (%) = 432.21 (10, M^+), 341.12 (13), 332.07 (20), 299.09 (66), 281.07 (18), 269.08 (14), 251.99 (13), 240.06 (18), 105.05 (12)

EI-HRMS ber.: 432.1241 gef.: 432.1288

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ - 63.9 (c = 0.3751 in Aceton)

6.4 Enzymassay

Der *in vitro* Enzymassay zur Bestimmung der IC_{50} -Werte beruht auf der Fähigkeit der humanen AR, Aldehyd-Substrate (z.B. D-Xylose) zu den entsprechenden Alkoholen zu reduzieren. Dabei überträgt NADPH ein Hydrid des C4-Atoms des Nicotinamid-Teils auf das Substrat und geht dabei in seine oxidierte Form $NADP^+$ über. Daraus resultiert eine Abnahme der Absorption bei 340 nm, die mit einem UV-Photometer verfolgt werden kann.

Je höher dabei die Konzentration des zugegebenen Inhibitors ist, desto langsamer verläuft die Umsetzung des Substrates und damit auch die Abnahme der Absorption durch NADPH.

Als IC_{50} ist die Inhibitor-Konzentration definiert, bei der das Enzym *in vitro* eine um 50 % verminderte Aktivität zeigt. Zur Bestimmung dieses Wertes werden sogenannte „Dosis-Aktivitäts-Diagramme“ (*dose-response-curves*) ausgewertet, bei denen auf der y-Achse die relative Änderung der Enzymaktivität im Vergleich zur nicht inhibierten Reaktion, und auf der x-Achse die logarithmierte Inhibitor-Konzentration aufgetragen ist (siehe Abbildung 64).²²¹

Als Maß für die Enzymaktivität wird die Geschwindigkeit der von dem Enzym katalysierten Reaktion verwendet, die proportional zur Steigung der Absorptionsänderung bei der jeweiligen Inhibitor-Konzentration ist. Die Enzym- und Substratkonzentration ist bei allen Messungen gleich.

Zur Durchführung der Messung wurde für jeden Inhibitor eine Verdünnungsreihe angesetzt. Eine Stammlösung (in der Regel 1 mM) des Inhibitors in einem Phosphat-Puffer (100 mM, pH 6.2) wurde hergestellt und anschließend mit dem Phosphat-Puffer schrittweise jeweils um den Faktor 10 verdünnt.

Die Testung wurde bei 25°C in einer hochtransparenten Mikrotiterplatte mit 96 Reaktionsgefäßen (Greiner GmbH, Deutschland) durchgeführt. Die Absorption bei 340 nm wurde mit einem Plattenreader (iEMS Reader MF, Labsystems Oy, Finnland) detektiert. Die Mischungen in den Reaktionsgefäßen hatten ein Volumen von 250 µl und bestanden aus Phosphat-Puffer (100 mM, pH 6.2) in dem NADPH (0.14 mM), D-Xylose (26.5 mM) und humane Aldose-Reduktase (0.28 µM) gelöst waren. Die zu testenden Verbindungen wurden bei Konzentrationen von 0.8 mM bis 20 nM auf Inhibition getestet. Um die Mischungen anzusetzen, wurden nacheinander folgende Lösungen nach dem dargestellten Schema pipettiert (siehe Tabelle 26).

C) Experimenteller Teil

Tabelle 26: Schema zum Pipettieren der Lösungen. Jede Zelle steht für ein Reaktionsgefäß der Mikrotiterplatte. In jeder Zeile wird die angegebene Verdünnung der Inhibitor-Stammlösung verwendet. Das dabei eingesetzte Volumen ist von Spalte zu Spalte verschieden und in den Zellen angegeben. Die Farben symbolisieren mit welchem Puffervolumen aufgefüllt wird (entnommen aus³⁵)

Reihenfolge	Substanz	Konzentration
1	Phosphat-Puffer pH 6,2	100 mM
2	Inhibitor in Phosphat-Puffer	s. Schema
3	D-Xylose in Wasser (bidest.)	50 mg/ml
4	NADPH in Wasser (bidest.)	3 mg/ml
5	Aldose Reduktase in TRIS-Puffer (10 mM, pH 8,0)	0,125 mg/ml

	1	2	3	4	Verdünnung
A	200 µl	150 µl	100 µl	50 µl	Stammlösung
B	200 µl	150 µl	100 µl	50 µl	1:10
C	200 µl	150 µl	100 µl	50 µl	1:100
D	200 µl	150 µl	100 µl	50 µl	1:1.000
E	200 µl	150 µl	100 µl	50 µl	1:10.000
F	MAX				

Puffervolumen

0 µl	50 µl	100 µl	150 µl	200 µL
------	-------	--------	--------	--------

MAX = Maximale Anfangsgeschwindigkeit ohne Inhibition

Die Validierung der Testung erfolgte mit dem Inhibitor Sorbinil. Der IC₅₀-Wert von Sorbinil fiel bei den Messungen in den gleichen Bereich wie die in der Literatur angegebenen Werte (3.5 – 0.15 µM)^{222,223,224,225}, die allerdings z.T. mit anderen Substraten oder dem Enzym aus Rind oder Ratte gemessen wurden.

Zur Auswertung der Dosis-Aktivitäts-Diagramme mittels nichtlinearer Regression wurde das Programm GRAFIT²²⁶ verwendet. Der IC₅₀-Wert ergibt sich aus dem Wendepunkt der an die experimentellen Werte angepassten, sigmoidalen Kurve. Die Fehlergrenzen wurden anhand der nichtlinearen Regression ebenfalls mit GRAFIT bestimmt.

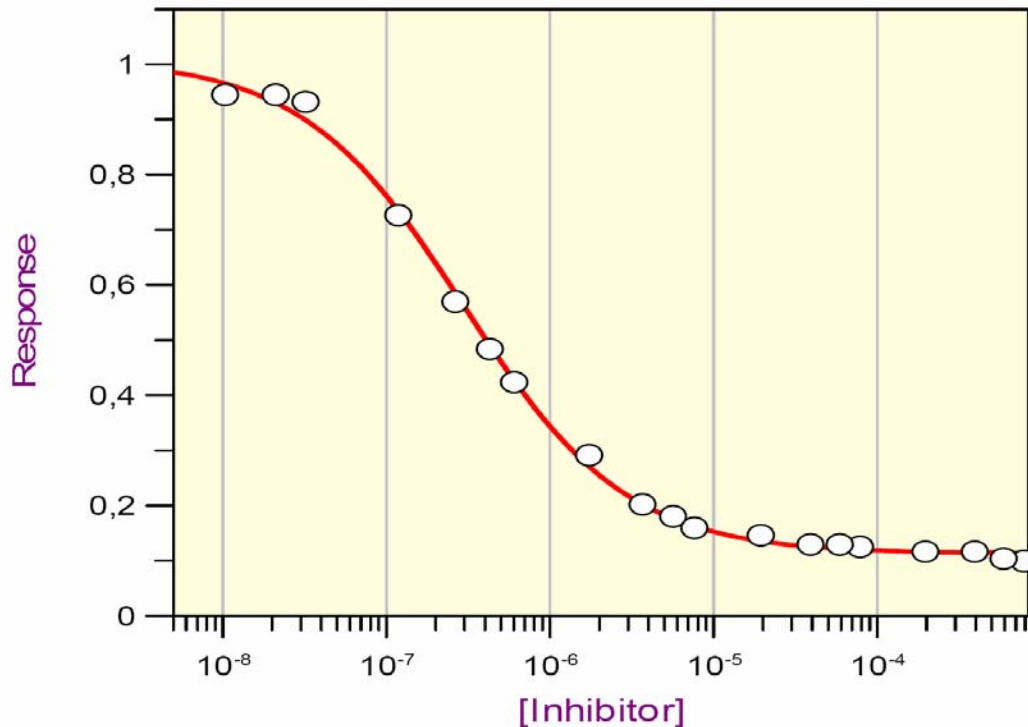


Abbildung 64: Dosis-Aktivitäts-Diagramm der Bestimmung des IC₅₀-Wertes von 3-(5-(3-Nitrophenyl)furan-2-yl)propansäure

Um eine ausreichende Änderung der Absorption während der Reaktionszeit zu erreichen, wird zur Aktivitätsbestimmung eine relativ hohe Enzymkonzentration benötigt. Dies wiederum hat zur Folge, dass die freie Inhibitor-Konzentration (Menge des frei in Lösung vorliegenden Inhibitors) geringer ist als die ursprünglich eingesetzte Konzentration. Ein Teil des Inhibitors ist nach dem Massenwirkungsgesetz mit der Gleichgewichtskonstante K_i an das Enzym gebunden und liegt somit nicht mehr in Lösung als freier Inhibitor vor. Dieser Effekt macht sich allerdings erst bei Inhibitor-Konzentrationen im nanomolaren Bereich bemerkbar und konnte daher meist vernachlässigt werden.

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin converting enzyme
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
ber.	Berechnet
DC	Dünnschichtchromatographie
DCCI	Dicyclohexylcarbodiimid
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMSO-d ₆	Hexadeuterodimethylsulfoxid
EtOAc	Ethylacetat
Fmoc	9 <i>H</i> -Fluoren-9-yl-methoxycarbonyl
gef.	Gefunden
HbA _{1c}	relativ stabile Form von Hämoglobin mit gebundener Glukose
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IC ₅₀	Inhibitorkonzentration, bei der 50%ige Hemmung eintritt
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante [Hz]
MeOH	Methanol
MeOH-d ₄	Tetradeteromethanol
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMR	Nuclear magnetic resonance (kernmagnetische Resonanz)
PDB	Protein Data Bank
PdCl ₂ *dppf	[1,1'-Bisdiphenylphosphino]ferrocen]palladium(II)chlorid
RCSB	Research Collaboratory for Structural Bioinformatics
RT	Raumtemperatur
TIM	Triosephosphat-Isomerase
THF	Tetrahydrofuran
<i>tert</i>	tertiär
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study

Abkürzungsverzeichnis

UV	Ultraviolett
WHO	World Health Organisation

Literaturverzeichnis

- 1 Maehle, A.-H., *"Receptive substances": John Newport Langley (1852-1925) and his path to a receptor theory of drug action*. *Medical history*, 2004. **48**(2): p. 153-74.
- 2 Maehle, A.-H., C.-R. Pruell, and R.F. Halliwell, *Timeline: The emergence of the drug receptor theory*. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2002. **1**(8): p. 637-641.
- 3 Langley, J.N., *On the reaction of cells and of nerve-endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curari*. *Journal of Physiology (Oxford, United Kingdom)*, 1905. **33**: p. 374-413.
- 4 Drews, J., *Drug discovery: a historical perspective*. *Science*, 2000. **287**(5460): p. 1960-4.
- 5 Clark, A.J., *The Mode of Action of Drugs on Cells*. 298 pp.
- 6 Noda, M., et al., *Primary structures of beta- and delta-subunit precursors of Torpedo californica acetylcholine receptor deduced from cDNA sequences*. *Nature*, 1983. **301**(5897): p. 251-5.
- 7 Noda, M., et al., *Structural homology of Torpedo californica acetylcholine receptor subunits*. *Nature*, 1983. **302**(5908): p. 528-32.
- 8 Numa, S., et al., *Molecular structure of the nicotinic acetylcholine receptor*. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*, 1983. **48 Pt 1**: p. 57-69.
- 9 Gregory, S.G., et al., *The DNA sequence and biological annotation of human chromosome 1*. *Nature (London, United Kingdom)*, 2006. **441**(7091): p. 315-321.
- 10 Lander, E.S., et al., *Initial sequencing and analysis of the human genome*. *Nature (London, United Kingdom)*, 2001. **409**(6822): p. 860-921.
- 11 Venter, J.C., et al., *The sequence of the human genome*. *Science (Washington, DC, United States)*, 2001. **291**(5507): p. 1304-1351.
- 12 http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/project/journals/journals.html#2003
Science Apr 11 2003: 277 – 293 und *Nature* Apr 24 2003: 821 – 857
- 13 Terwilliger, T.C., *Structures and technology for biologists*. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2004. **11**(4): p. 296-297.

14 www.isgo.org

15 Stevens, R.C., *Long live structural biology*. Nature Structural & Molecular Biology, 2004. **11**(4): p. 293-295.

16 <http://www.rcsb.org/>

17 Lahana, R., *How many leads from HTS?* Drug Discovery Today, 1999. **4**(10): p. 447-448.

18 Ramesha, C.S., *How many leads from HTS? - Comment*. Drug Discovery Today, 2000. **5**(2): p. 43-44.

19 Klebe, G., *New leads out of the computer: two alternative approaches*. BIOforum Europe, 2005. **9**(2): p. 32-33.

20 Zsoldos, Z., et al., *Software tools for structure based rational drug design*. Theochem, 2003. **666-667**: p. 659-665.

21 Hann, M.M., A.R. Leach, and G. Harper, *Molecular Complexity and Its Impact on the Probability of Finding Leads for Drug Discovery*. Journal of Chemical Information and Computer Sciences, 2001. **41**(3): p. 856-864.

22 Oprea, T.I., et al., *Is There a Difference between Leads and Drugs? A Historical Perspective*. Journal of Chemical Information and Computer Sciences, 2001. **41**(5): p. 1308-1315.

23 Klebe, G., *Recent developments in structure-based drug design*. Journal of Molecular Medicine (Berlin), 2000. **78**(5): p. 269-281.

24 Klebe, G., *Virtual ligand screening: strategies, perspectives and limitations*. Drug Discovery Today, 2006. **11**(13 & 14): p. 580-594.

25 Klebe, G., *Lead identification in post-genomics: computers as a complementary alternative*. Drug Discovery Today: Technologies, 2004. **1**(3): p. 225-330.

26 van Dongen, M., et al., *Structure-based screening and design in drug discovery*. Drug Discovery Today, 2002. **7**(8): p. 471-478.

27 Cushman, D.W., et al., *Design of potent competitive inhibitors of angiotensin-converting enzyme. Carboxyalkanoyl and mercaptoalkanoyl amino acids*. Biochemistry, 1977. **16**(25): p. 5484-91.

- 28 Greer, J., et al., *Application of the three-dimensional structures of protein target molecules in structure-based drug design*. Journal of medicinal chemistry, 1994. **37**(8): p. 1035-54.
- 29 von Itzstein, M., et al., *Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication*. Nature, 1993. **363**(6428): p. 418-23.
- 30 Vacca, J.P. and J.H. Condra, *Clinically effective HIV-1 protease inhibitors*. Drug Discovery Today, 1997. **2**(7): p. 261-272.
- 31 Gruneberg, S., B. Wendt, and G. Klebe, *Subnanomolar inhibitors from computer screening: a model study using human carbonic anhydrase II*. Angewandte Chemie, International Edition, 2001. **40**(2): p. 389-393.
- 32 Iwata, Y., et al., *Discovery of novel aldose reductase inhibitors using a protein structure-based approach: 3D-database search followed by design and synthesis*. J Med Chem, 2001. **44**(11): p. 1718-28.
- 33 Iwata, Y., et al., *Protein structure-based de novo design and synthesis of aldose reductase inhibitors*. Drug Des Discov, 2001. **17**(4): p. 349-59.
- 34 Rastelli, G., et al., *Discovery of new inhibitors of aldose reductase from molecular docking and database screening*. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2002. **10**(5): p. 1437-1450.
- 35 Krämer, O., et al., *Virtual screening for inhibitors of human aldose reductase*. Proteins, 2004. **55**(4): p. 814-23.
- 36 Vedani, A., P. Zbinden, and J.P. Snyder, *Pseudo-receptor modeling: a new concept for the three-dimensional construction of receptor binding sites*. Journal of receptor research, **13**(1-4): p. 163-77.
- 37 Urzhumtsev, A., et al., *A 'specificity' pocket inferred from the crystal structures of the complexes of aldose reductase with the pharmaceutically important inhibitors tolrestat and sorbinil*. Structure, 1997. **5**(5): p. 601-12.
- 38 Sotriffer, C.A., O. Krämer, and G. Klebe, *Probing flexibility and "induced-fit" phenomena in aldose reductase by comparative crystal structure analysis and molecular dynamics simulations*. Proteins, 2004. **56**(1): p. 52-66.
- 39 Dissertationsarbeit von Oliver Krämer: „Theoretische und experimentelle Untersuchungen zur Inhibition des Enzyms Aldose-Reduktase“ (2003).

- 40 "Characterization of Binding Pocket Flexibility of Aldose Reductase", Dissertationsarbeit Matthias Zentgraf (AK Klebe, Marburg).
- 41 „Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus“ - Evidenzbasierte Leitlinie DDG, Aktualisierung 10/2004;
http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Klassifikation.pdf
- 42 Kuzuya, T. and A. Matsuda, *Classification of diabetes on the basis of etiologies versus degree of insulin deficiency*. Diabetes care, 1997. **20**(2): p. 219-20.
- 43 <http://www.who.int/en/>
- 44 Soltesz, G., *Type 2 diabetes in children*. Diabetes Research and Clinical Practice, 2006. **74**(Suppl. 1): p. S9-S11.
- 45 "Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland" - Evidenzbasierte Leitlinie DDG, Aktualisierung 05/2004.
http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Update_Epidemiologie_05_2004_neues_Layout.pdf
- 46 Hauner, H., *Occurrence of diabetes mellitus in Germany*. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946), 1998. **123**(24): p. 777-82.
- 47 Stock, S.A.K., et al., *Diabetes--prevalence and cost of illness in Germany: a study evaluating data from the statutory health insurance in Germany*. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2006. **23**(3): p. 299-305.
- 48 Rathmann, W., et al., *High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000*. Diabetologia, 2003. **46**(2): p. 182-9.
- 49 Thefeld, W., *Prevalence of diabetes mellitus in the adult German population*. Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany)), 1999. **61** Spec No: p. S85-9.
- 50 Naik, R.G. and J.P. Palmer, *Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA)*. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders, 2003. **4**(3): p. 233-241.

- 51 Schernthaner, G., et al., Progress in the characterization of slowly progressive autoimmune diabetes in adult patients (LADA or type 1.5 diabetes). *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2001. **109**(Suppl. 2): p. S94-S108.
- 52 Cnop, M., et al., *Mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities*. *Diabetes*, 2005. **54 Suppl 2**: p. S97-107.
- 53 Ammon, Häring, Kellerer, Laube, Mark, *Antidiabetika – Diabetes mellitus und Pharmakotherapie*.
- 54 „Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus“ - DDG-Praxis-Leitlinie, Aktualisierung 12/2005.
http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Definition_Leit-012.pdf
- 55 Reaven, G.M., Banting lecture 1988. *Role of insulin resistance in human disease*. *Diabetes*, 1988. **37**(12): p. 1595-607.
- 56 Federspil, G., E. Nisoli, and R. Vettor, *A critical reflection on the definition of metabolic syndrome*. *Pharmacological Research*, 2006. **53**(6): p. 449-456.
- 57 Alberti, K.G.M.M., P. Zimmet, and J. Shaw, *The metabolic syndrome--a new worldwide definition*. *Lancet*, 2005. **366**(9491): p. 1059-62.
- 58 Schriftenreihe der Bayerischen Landesapothekerkammer, Heft 71, *Diabetes mellitus Typ 2*.
- 59 Rhodes, C.J., *Type 2 Diabetes-a matter of b-Cell life and death?* *Science* (Washington, DC, United States), 2005. **307**(5708): p. 380-384.
- 60 Anonymous, *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*. *The New England journal of medicine*, 1993. **329**(14): p. 977-86.
- 61 Anonymous, *Implementing the lessons of DCCT. Report of a national workshop under the auspices of the British Diabetic Association*. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 1994. **11**(2): p. 220-8.
- 62 Nathan, D.M., Inferences and implications. *Do results from the Diabetes Control and Complications Trial apply in NIDDM?* *Diabetes care*, 1995. **18**(2): p. 251-7.

- 63 Zimmerman, B.R., *Glycaemia control in diabetes mellitus. Towards the normal profile?* *Drugs*, 1994. **47**(4): p. 611-21.
- 64 *Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. *Lancet*, 1998. **352**(9131): p. 837-853.
- 65 *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. *Lancet*, 1998. **352**(9131): p. 854-865.
- 66 Zimmet, P., *The burden of type 2 diabetes: are we doing enough?* *Diabetes & metabolism*, 2003. **29**(4 Pt 2): p. 6S9-18.
- 67 Rendell, M., et al., *The health care status of the diabetic population as reflected by physician claims to a major insurer*. *Archives of internal medicine*, 1993. **153**(11): p. 1360-6.
- 68 "Therapie des Diabetes mellitus Typ 1" – DDG Evidenzbasierte Leitlinie
http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/therapie_typ1.pdf
- 69 „Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“ - DDG-Praxis-Leitlinie
http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Typ_1_Leit-018.pdf
- 70 „Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2“ – DDG Evidenzbasierte Leitlinie
http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Leitlinie_Typ2_Diabetes.pdf
- 71 „Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ – DDG-Praxis-Leitlinie
http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Typ_2_Leit-019.pdf
- 72 http://www.brenda-enzymes.info/php/result_flat.php4?ecno=1.1.1.21
- 73 Grundmann, U., et al., *Cloning and prokaryotic expression of a biologically active human placental aldose reductase*. *DNA Cell Biol*, 1990. **9**(3): p. 149-57.
- 74 Nishimura, C., et al., *Cloning and expression of human aldose reductase*. *J Biol Chem*, 1990. **265**(17): p. 9788-92.

- 75 Carper, D., et al., *Aldose reductase and p-crystallin belong to the same protein superfamily as aldehyde reductase*. FEBS Lett, 1987. **220**(1): p. 209-13.
- 76 Carper, D.A., et al., *A superfamily of NADPH-dependent reductases in eukaryotes and prokaryotes*. Experimental Eye Research, 1989. **49**(3): p. 377-388.
- 77 Old, S.E., et al., *In vitro expression of rat lens aldose reductase in Escherichia coli*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990. **87**(13): p. 4942-5.
- 78 Yabe-Nishimura, C., *Aldose reductase in glucose toxicity: a potential target for the prevention of diabetic complications*. Pharmacol Rev, 1998. **50**(1): p. 21-33.
- 79 <http://www.med.upenn.edu/akr/index.html> : AKR Superfamily homepage
- 80 Hyndman, D., et al., *The aldo-keto reductase superfamily homepage*. Chem Biol Interact, 2003. **143-144**: p. 621-31.
- 81 Sato, S. and P.F. Kador, *Inhibition of aldehyde reductase by aldose reductase inhibitors*. Biochemical Pharmacology, 1990. **40**(5): p. 1033-1042.
- 82 Rondeau, J.M., et al., *Novel NADPH-binding domain revealed by the crystal structure of aldose reductase*. Nature, 1992. **355**(6359): p. 469-72.
- 83 Wilson, D.K., et al., *An unlikely sugar substrate site in the 1.65 Å structure of the human aldose reductase holoenzyme implicated in diabetic complications*. Science, 1992. **257**(5066): p. 81-4.
- 84 Urzhumtsev, A., et al., *A "specificity" pocket inferred from the crystal structures of the complexes of aldose reductase with the pharmaceutically important inhibitors tolrestat and sorbinil*. Structure (London), 1997. **5**(5): p. 601-612.
- 85 Steuber, H., et al., *Expect the Unexpected or Caveat for Drug Designers: Multiple Structure Determinations Using Aldose Reductase Crystals Treated under Varying Soaking and Co-crystallisation Conditions*. Journal of Molecular Biology, 2006. **363**(1): p. 174-187.
- 86 Wilson, D.K., et al., *Refined 1.8 Å structure of human aldose reductase complexed with the potent inhibitor zopolrestat*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1993. **90**(21): p. 9847-51.

- 87 Da Settimo, F., et al., *Naphtho[1,2-d]isothiazole acetic acid derivatives as a novel class of selective aldose reductase inhibitors*. J Med Chem, 2005. **48**(22): p. 6897-907.
- 88 Steuber, H., et al., *Evidence for a Novel Binding Site Conformer of Aldose Reductase in Ligand-Bound State*. Journal of Molecular Biology, 2007. **369**(1): p. 186-197.
- 89 Fischer, E., *Einfluss der Konfiguration auf die Wirkung der Enzyme*. Ber Dtsch Chem Ges **27**, 1894. p: 2984–2993
- 90 Pauling, L., *Molecular architecture and biological reactions*. Chemical & Engineering News, 1946. **24**: p. 1375-7.
- 91 Koshland, D.E., Jr., *Application of a theory of enzyme specificity to protein synthesis*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1958. **44**: p. 98-105.
- 92 Stein, R.L., *A process theory of enzyme catalytic power - The interplay of science and metaphysics*. Foundations of Chemistry, 2006. **8**(1): p. 3-29.
- 93 Bohren, K.M., et al., *The structure of Apo R268A human aldose reductase: hinges and latches that control the kinetic mechanism*. Biochim Biophys Acta, 2005. **1748**(2): p. 201-12.
- 94 De Winter, H.L. and M. von Itzstein, *Aldose reductase as a target for drug design: molecular modeling calculations on the binding of acyclic sugar substrates to the enzyme*. Biochemistry, 1995. **34**(26): p. 8299-308.
- 95 Cachau, R., et al., *Model of the catalytic mechanism of human aldose reductase based on quantum chemical calculations*. Journal de Physique IV: Proceedings, 2000. **10**(Pr10, Rayons X et Matiere): p. Pr10/3-Pr10/13.
- 96 Steuber, H. et al., *Tracing Changes in Protonation: A Prerequisite to Factorize Thermodynamic Data of Inhibitor Binding to Aldose Reductase*, J. Mol. Biol., 2007.
- 97 Kador, P.F., et al., *Identification of an aldose reductase inhibitor site by affinity labeling*. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1995. **3**(10): p. 1313-1324.
- 98 Griffin, B.W. and L.G. McNatt, *Characterization of the reduction of 3-acetylpyridine adenine dinucleotide phosphate by benzyl alcohol catalyzed by aldose reductase*. Archives of Biochemistry and Biophysics, 1986. **246**(1): p. 75-81.

- 99 Liu, S.Q., A. Bhatnagar, and S.K. Srivastava, *Does sorbinil bind to the substrate binding site of aldose reductase?* Biochem Pharmacol, 1992. **44**(12): p. 2427-9.
- 100 Harrison, D.H., et al., *An anion binding site in human aldose reductase: mechanistic implications for the binding of citrate, cacodylate, and glucose 6-phosphate.* Biochemistry, 1994. **33**(8): p. 2011-20.
- 101 Wermuth, B. and C. Monder, *Aldose and aldehyde reductase exhibit isocorticosteroid reductase activity.* European Journal of Biochemistry, 1983. **131**(2): p. 423-6.
- 102 Matsuura, K., et al., *Aldose reductase is a major reductase for isocaproaldehyde, a product of side-chain cleavage of cholesterol, in human and animal adrenal glands.* Archives of Biochemistry and Biophysics, 1996. **328**(2): p. 265-71.
- 103 Turner, A.J. and K.F. Tipton, *Characterization of two reduced nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-linked aldehyde reductases from pig brain.* Biochemical Journal, 1972. **130**(3): p. 765-72.
- 104 Tabakoff, B., R. Anderson, and S.G.A. Alivisatos, *Enzymic reduction of biogenetic aldehydes in brain.* Molecular Pharmacology, 1973. **9**(4): p. 428-37.
- 105 Vander Jagt, D.L., et al., *Reduction of trioses by NADPH-dependent aldo-keto reductases. Aldose reductase, methylglyoxal, and diabetic complications.* Journal of Biological Chemistry, 1992. **267**(7): p. 4364-9.
- 106 Petrash, J.M., T.M. Harter, and G.L. Murdock, *A potential role for aldose reductase in steroid metabolism.* Advances in Experimental Medicine and Biology, 1997. **414**(Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism 6): p. 465-473.
- 107 Vander Jagt, D.L., et al., *Substrate specificity of human aldose reductase: identification of 4-hydroxynonenal as an endogenous substrate.* Biochimica et Biophysica Acta, Protein Structure and Molecular Enzymology, 1995. **1249**(2): p. 117-26.
- 108 Feather, M.S., et al., *Catalysis of reduction of carbohydrate 2-oxoaldehydes (osones) by mammalian aldose reductase and aldehyde reductase.* Biochimica et Biophysica Acta, General Subjects, 1995. **1244**(1): p. 10-16.
- 109 Kolb, N.S., L.A. Hunsaker, and D.L. Vander Jagt, *Aldose reductase-catalyzed reduction of acrolein: implications in cyclophosphamide toxicity.* Molecular Pharmacology, 1994. **45**(4): p. 797-801.

- 110 Vander Jagt, D.L., et al., *Aldehyde and aldose reductases from human placenta. Heterogeneous expression of multiple enzyme forms*. Journal of Biological Chemistry, 1990. **265**(19): p. 10912-18.
- 111 Oates, P.J., *Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy*. International Review of Neurobiology, 2002. **50**(Neurobiology of Diabetic Neuropathy): p. 325-392.
- 112 O'Hare, J.A., *The enigma of insulin resistance and hypertension. Insulin resistance, blood pressure, and the circulation*. The American journal of medicine, 1988. **84**(3 Pt 1): p. 505-10.
- 113 Wang, C.C.L., M.L. Goalstone, and B. Draznin, *Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology*. Diabetes, 2004. **53**(11): p. 2735-2740.
- 114 Erdmann, E., *Cardiovascular events in patients with type 2 diabetes*. British Journal of Diabetes & Vascular Disease, 2002. **2**(Suppl. 1): p. S4-S8.
- 115 Altan, V.M., *The pharmacology of diabetic complications*. Curr Med Chem, 2003. 10(15): p. 1317-27.
- 116 Gonzalez, R.G., et al., *Direct measurement of polyol pathway activity in the ocular lens*. Diabetes, 1984. **33**(2): p. 196-9.
- 117 Kinoshita, J.H., *Cataracts in galactosemia. The Jonas S. Friedenwald Memorial Lecture*. Investigative Ophthalmology, 1965. **4**(5): p. 786-99.
- 118 Nishimura, C., et al., *Characterization of mRNA and genes for aldose reductase in rat*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1988. **153**(3): p. 1051-9.
- 119 Bhatnagar, A., et al., *Regulation of vascular smooth muscle cell growth by aldose reductase*. Chemico-Biological Interactions, 2001. **130-132**(1-3): p. 627-636.
- 120 Gabbay, K.H., L.O. Merola, and R.A. Field, *Sorbitol pathway: presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes*. Science (Washington, DC, United States), 1966. **151**(3707): p. 209-10.
- 121 Brownlee, M., *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications*. Nature, 2001. **414**: p. 813-820.
- 122 Ward, J.D., *Diabetic neuropathy*. British medical bulletin, 1989. **45**(1): p. 111-26.

- 123 Greene, D.A., et al., *Role of sorbitol accumulation and myo-inositol depletion in paranodal swelling of large myelinated nerve fibers in the insulin-deficient spontaneously diabetic bio-breeding rat. Reversal by insulin replacement, an aldose reductase inhibitor, and myo-inositol.* J Clin Invest, 1987. **79**(5): p. 1479-85.
- 124 Greene, D.A., S.A. Lattimer, and A.A. Sima, *Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications.* N Engl J Med, 1987. **316**(10): p. 599-606.
- 125 Greene, D., *The pathogenesis and prevention of diabetic neuropathy and nephropathy,* Metabolism, 1988. **37**(2, Supplement 1): p. 25-29.
- 126 Greene, D.A., S.A. Lattimer, and A.A. Sima, *Are disturbances of sorbitol, phosphoinositide, and Na⁺-K⁺-ATPase regulation involved in pathogenesis of diabetic neuropathy?* Diabetes, 1988. **37**(6): p. 688-93.
- 127 Lang, G. and J. Kampmeier, *Die Bedeutung der Proteinkinase C in der Pathophysiologie der diabetischen Retinopathie.* The Role of Protein Kinase C in the Pathophysiology of Diabetic Retinopathy, 2002(11): p. 769-776.
- 128 Eichberg, J., *Protein kinase C changes in diabetes: Is the concept relevant to neuropathy?* International Review of Neurobiology, 2002. **50**(Neurobiology of Diabetic Neuropathy): p. 61-82.
- 129 Aiello, L.P., et al., *Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective b-isoform-selective inhibitor.* Diabetes, 1997. **46**(9): p. 1473-1480.
- 130 Koya, D. and G.L. King, *Protein kinase C in diabetic renal involvement, the perspective of its inhibition.* Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus (4th Edition), 1998: p. 263-268.
- 131 Idris, I., S. Gray, and R. Donnelly, *Protein kinase C activation: isozyme-specific effects on metabolism and cardiovascular complications in diabetes.* Diabetologia, 2001. **44**(6): p. 659-673.
- 132 Brownlee, M., *The pathological implications of protein glycation.* Clinical and Investigative Medicine, 1995. **18**(4): p. 275-81.
- 133 Beisswenger, P.J., et al., *Formation of immunochemical advanced glycosylation end products precedes and correlates with early manifestations of renal and retinal disease in diabetes.* Diabetes, 1995. **44**(7): p. 824-9.

- 134 Giugliano, D., A. Ceriello, and G. Paolisso, *Oxidative stress and diabetic vascular complications*. *Diabetes care*, 1996. **19**(3): p. 257-67.
- 135 West, I.C., *Radicals and oxidative stress in diabetes*. *Diabetic Medicine*, 2000. **17**(3): p. 171-180.
- 136 Dincer, U.D., et al., *The effect of diabetes on expression of b1-, b2-, and b3-adrenoreceptors in rat hearts*. *Diabetes*, 2001. **50**(2): p. 455-461.
- 137 Dincer, U.D., et al., *The effects of diabetes on b-adrenoceptor mediated responsiveness of human and rat atria*. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 1998. **40**(2): p. 113-122.
- 138 Maxfield, E.K., et al., *Nerve function and regeneration in diabetic rats: effects of ZD-7155, an AT1 receptor antagonist*. *American Journal of Physiology*, 1995. **269**(3, Pt. 1): p. E530-E537.
- 139 Cameron, N.E. and M.A. Cotter, *Effects of a nonpeptide endothelin-1 ETA antagonist on neurovascular function in diabetic rats: interaction with the renin-angiotensin system*. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1996. **278**(3): p. 1262-1268.
- 140 Hers, H.G., *Mechanism of the transformation of glucose to fructose by the seminal vesicles*. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1956. **22**: p. 202-3.
- 141 Hayman, S. and J.H. Kinoshita, *Isolation and properties of lens aldose reductase*. *Journal of Biological Chemistry*, 1965. **240**(2): p. 877-82.
- 142 Suzen, S. and E. Buyukbingol, *Recent studies of aldose reductase enzyme inhibition for diabetic complications*. *Current Medicinal Chemistry*, 2003. **10**(15): p. 1329-1352.
- 143 Peterson, M.J., et al., *CP-45,634: a novel aldose reductase inhibitor that inhibits polyol pathway activity in diabetic and galactosemic rats*. *Metabolism, Clinical and Experimental*, 1979. **28**(4, Suppl. 1): p. 456-61.
- 144 Pitts, N.E., et al., *Aldose reductase inhibitors in clinical practice. Preliminary studies on diabetic neuropathy and retinopathy*. *Drugs*, 1986. **32 Suppl 2**: p. 30-5.
- 145 Malamas, M.S., T.C. Hohman, and J. Millen, *Novel Spirosuccinimide Aldose Reductase Inhibitors Derived from Isoquinoline-1,3-diones: 2-[(4-Bromo-2-fluorophenyl)methyl]-6-fluorospiro[isoquinoline-4(11H),3'-pyrrolidine]-1,2',3,5'(2H)-tetrone and Congeners. 1*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1994. **37**(13): p. 2043-58.

- 146 Griffin, B.W., et al., *Effects of two new aldose reductase inhibitors, AI-1567 and AI-1576, in diabetic rats*. *Metabolism, Clinical and Experimental*, 1987. **36**(5): p. 486-90.
- 147 Kato, K., et al., *Effects of novel hydantoin derivatives with aldose reductase inhibiting activity on galactose-induced cataract in rats*. *Jpn J Pharmacol*, 1990. **54**(4): p. 355-64.
- 148 Hirata, Y., S. Fujimori, and K. Okada, *Effect of a new aldose reductase inhibitor, 8'-chloro-2',3'-dihydrospiro [pyrrolidine-3,6'(5'H)-pyrrolo[1,2,3-de] [1,4]benzoxazine]-2,5,5'-trione (ADN-138), on delayed motor nerve conduction velocity in streptozotocin-diabetic rats*. *Metabolism*, 1988. **37**(2): p. 159-63.
- 149 Dundar, B., et al., *Synthesis and antioxidative properties of novel thiazolidinedione/imidazolidinedione compounds as retinoids*. *Die Pharmazie FIELD Publication Date:2002*. **57**(7): p. 438-41.
- 150 Costantino, L., et al., *Pharmacological approaches to the treatment of diabetic complications*. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2000. **10**(8): p. 1245-1262.
- 151 Asano, T., et al., *Fidarestat (SNK-860), a potent aldose reductase inhibitor, normalizes the elevated sorbitol accumulation in erythrocytes of diabetic patients*. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2002. **16**(2): p. 133-138.
- 152 Asano, T., et al., *Erythrocytic sorbitol contents in diabetic patients correlate with blood aldose reductase protein contents and plasma glucose levels, and are normalized by the potent aldose reductase inhibitor fidarestat (SNK-860)*. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2004. **18**(6): p. 336-342.
- 153 Sobajima, H., et al., *Pharmacological properties of fidarestat, a potent aldose reductase inhibitor, clarified by using sorbitol in human and rat erythrocytes*. *Pharmacology*, 2001. **62**(4): p. 193-9.
- 154 Uehara, K., et al., *Effects of polyol pathway hyperactivity on protein kinase C activity, nociceptive peptide expression, and neuronal structure in dorsal root ganglia in diabetic mice*. *Diabetes*, 2004. **53**(12): p. 3239-47.
- 155 Kato, N., et al., *Long-term treatment with fidarestat suppresses the development of diabetic retinopathy in STZ-induced diabetic rats*. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2003. **17**(6): p. 374-379.

- 156 Drel, V.R., et al., *Aldose reductase inhibition counteracts nitrosative stress and poly(ADP-ribose) polymerase activation in diabetic rat kidney and high-glucose-exposed human mesangial cells*. Free Radical Biology & Medicine, 2006. **40**(8): p. 1454-1465.
- 157 Petrova, T., et al., *Factorizing selectivity determinants of inhibitor binding toward aldose and aldehyde reductases: structural and thermodynamic properties of the aldose reductase mutant Leu300Pro-fidarestat complex*. J Med Chem, 2005. **48**(18): p. 5659-65.
- 158 El-Kabbani, O., et al., *Structure of aldehyde reductase holoenzyme in complex with the potent aldose reductase inhibitor fidarestat: implications for inhibitor binding and selectivity*. J Med Chem, 2005. **48**(17): p. 5536-42.
- 159 Kinoshita, J.H., et al., *The effect of an aldose reductase inhibitor on the galactose-exposed rabbit lens*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects, 1968. **158**(3): p. 472-475.
- 160 Dvornik, D., et al., *Polyol accumulation in galactosemic and diabetic rats. Control by an aldose reductase inhibitor*. Science (Washington, DC, United States), 1973. **182**(4117): p. 1146-8.
- 161 Fagius, J. and S. Jameson, *Effects of aldose reductase inhibitor treatment in diabetic polyneuropathy - a clinical and neurophysiological study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1981. **44**(11): p. 991-1001.
- 162 Didangelos, T.P., et al., *Effect of Aldose Reductase Inhibition on Cardiovascular Reflex Tests in Patients with Definite Diabetic Autonomic Neuropathy Over a Period of 2 Years*. Journal of Diabetes and its Complications, 1998. **12**(4): p. 201-207.
- 163 Tomlinson, D.R., J. Townsend, and P. Fretten, *Prevention of defective axonal transport in streptozocin-diabetic rats by treatment with "Statil" (ICI 128436), an aldose reductase inhibitor*. Diabetes, 1985. **34**(10): p. 970-2.
- 164 Sundkvist, G., et al., *Peripheral and autonomic nerve function in 259 diabetic patients with peripheral neuropathy treated with ponalrestat (an aldose reductase inhibitor) or placebo for 18 months. United Kingdom/Scandinavian Ponalrestat Trial*. J Diabetes Complications, 1992. **6**(2): p. 123-30.
- 165 Greene, D.A. and A.A. Sima, *Effects of aldose reductase inhibitors on the progression of nerve damage*. Diabet Med, 1993. **10 Suppl 2**: p. 31S-32S.
- 166 Greene, D.A., et al., *Effect of aldose reductase inhibition on nerve conduction and morphometry in diabetic neuropathy*. Neurology, 1999. **53**(3): p. 580-591.

- 167 Beyer-Mears, A., et al., *Zopolrestat prevention of proteinuria, albuminuria and cataractogenesis in diabetes mellitus*. Pharmacology, 1996. **52**(5): p. 292-302.
- 168 Okayama, N., et al., *Mechanisms of inhibitory activity of the aldose reductase inhibitor, epalrestat, on high glucose-mediated endothelial injury: Neutrophil-endothelial cell adhesion and surface expression of endothelial adhesion molecules*. Journal of Diabetes and its Complications, 2002. **16**(5): p. 321-326.
- 169 Varma, S.D., I. Mikuni, and J.H. Kinoshita, *Flavonoids as inhibitors of lens aldose reductase*. Science (Washington, DC, United States), 1975. **188**(4194): p. 1215-16.
- 170 Costantino, L., et al., *1-Benzopyran-4-one antioxidants as aldose reductase inhibitors*. J Med Chem, 1999. **42**(11): p. 1881-93.
- 171 Severi, F., et al., *Synthesis and activity of a new series of chalcones as aldose reductase inhibitors*. European Journal of Medicinal Chemistry, 1998. **33**(11): p. 859-866.
- 172 Iwata, S., et al., *Inhibitory effect of chalcone derivatives on recombinant human aldose reductase*. Biol Pharm Bull, 1999. **22**(3): p. 323-5.
- 173 Jung, S.H., et al., *Isoflavonoids from the rhizomes of Belamcanda chinensis and their effects on aldose reductase and sorbitol accumulation in streptozotocin induced diabetic rat tissues*. Arch Pharm Res, 2002. **25**(3): p. 306-12.
- 174 Matsuda, H., et al., *Structural requirements of flavonoids and related compounds for aldose reductase inhibitory activity*. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2002. **50**(6): p. 788-795.
- 175 Iinuma, M., et al., *Structure-activity correlation of flavonoids for inhibition of bovine lens aldose reductase*. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1989. **37**(7): p. 1813-5.
- 176 Ward, W.H., et al., *Inhibition of aldose reductase by (2,6-dimethylphenylsulphonyl)nitromethane: possible implications for the nature of an inhibitor binding site and a cause of biphasic kinetics*. Adv Exp Med Biol, 1993. **328**: p. 301-11.
- 177 Calcutt, N.A., et al., *Different effects of two aldose reductase inhibitors on nociception and prostaglandin E*. European Journal of Pharmacology, 1995. **285**(2): p. 189-197.
- 178 DeRuiter, J., et al., *Relative structure-inhibition analyses of the N-benzoyl and N-(phenylsulfonyl) amino acid aldose reductase inhibitors*. J Med Chem, 1991. **34**(7): p. 2120-6.

- 179 DeRuiter, J., et al., *In vitro* aldose reductase inhibitory activity of substituted *N*-benzenesulfonylglycine derivatives. *J Pharm Sci*, 1987. **76**(2): p. 149-52.
- 180 Nakai, N., et al., *Aldose reductase inhibitors: flavonoids, alkaloids, acetophenones, benzophenones, and spirohydantoin*s of chroman. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1985. **239**(2): p. 491-496.
- 181 Yoshikawa, M., et al., *Medicinal flowers. I. Aldose reductase inhibitors and three new eudesmane-type sesquiterpenes, kikkanol*s A, B, and C, from the flowers of *Chrysanthemum indicum* L. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1999. **47**(3): p. 340-5.
- 182 Yoshikawa, M., *Saponin-containing tea flower extracts, pharmaceutical compositions, and health foods for absorption inhibition of neutral lipids and sugar, and gastric mucosal membrane protection*, in *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*. 2006, (Nihon Yakuyo Shokuhin Kenkyusho K. K., Japan; Harima Kanpo Seiyaku K. K.). Jp. p. 28 pp.
- 183 Terasawa, K., I. Adachi, and A. Kato, *Evodiae fructus extracts containing *N,N*-dimethyl-5-methoxytryptamine as aldose reductase inhibitors and antidiabetics*, in *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*. 2006, (Japan). Jp. p. 7 pp.
- 184 Howard, E.I., et al., *Ultrahigh resolution drug design I: Details of interactions in human aldose reductase-inhibitor complex at 0.66 Å*. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 2004. **55**(4): p. 792-804.
- 185 Steuber, H., A. Heine, and G. Klebe, *Structural and Thermodynamic Study on Aldose Reductase: Nitro-substituted Inhibitors with Strong Enthalpic Binding Contribution*. *Journal of Molecular Biology*, 2007. **368**(3): p. 618-638.
- 186 Bussolari, J.C. and D.C. Rehborn, *Preparation of 5-Arylfurals and Arylthiophene-2-carboxaldehydes via Palladium-Catalyzed C-C Bond Formation in Aqueous Media*. *Organic Letters*, 1999. **1**(7): p. 965-967.
- 187 Alexandru Silberg, I.S.H.M., *Beiträge zum Studium der Thiazole, I. Über die Herstellung und die Eigenschaften von 2-Aryl-4-halogenmethyl-thiazolen*. *Chemische Berichte*, 1961. **94**(11): p. 2887-2894.
- 188 Marzoni, G., *A modified synthesis of 4-chloromethylthiazoles*. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1986. **23**(2): p. 577-80.
- 189 Angyal, S.J., G.B. Barlin, and P.C. Wailes, *The Sommelet reaction. V. *N*-heteroaromatic*

- aldehydes*. Journal of the Chemical Society, 1953: p. 1740-1.
- 190 Alexandru Silberg, A.B.G.C., *Beiträge zum Studium der Thiazole, VIII. Neue Phenylthiazolaldehyde*. Chemische Berichte, 1964. **97**(6): p. 1684-1687.
- 191 Sonpatki, V.M., et al., *Troublesome Alkoxythiophenes. A Highly Efficient Synthesis via Cyclization of Keto Esters*. J. Org. Chem., 2001. **66**(22): p. 7283-7286.
- 192 Cauquil-Caubere, I. and J.-M. Kamenka, *New structures able to prevent the inhibition by hydroxyl radicals of glutamate transport in cultured astrocytes*. European Journal of Medicinal Chemistry, 1998. **33**(11): p. 867-877.
- 193 Huang, M., *Reduction of steroid ketones and other carbonyl compounds by modified Wolff-Kishner method*. Journal of the American Chemical Society, 1949. **71**: p. 3301-3.
- 194 Dann, O., et al., *Trypanocidal diamidines with three isolated ring systems*. Justus Liebigs Annalen der Chemie, 1975(1): p. 160-94.
- 195 Das, B.P. and D.W. Boykin, *Synthesis and antiprotozoal activity of 2,5-bis(4-guanylphenyl)furans*. Journal of Medicinal Chemistry, 1977. **20**(4): p. 531-6.
- 196 Boykin, D.W., et al., *Anti-pneumocystis activity of bisamidoximes and bis-O-alkylamidoximes prodrugs*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1996. **6**(24): p. 3017-3020.
- 197 Yeramian, P., et al., *Efficacy of DB289 in Thai patients with Plasmodium vivax or acute, uncomplicated Plasmodium falciparum infections*. The Journal of infectious diseases, 2005. **192**(2): p. 319-22.
- 198 Kumar, A., C.E. Stephens, and D.W. Boykin, *Palladium catalyzed cross-coupling reactions for the synthesis of 2,5-disubstituted furans*. Heterocyclic Communications, 1999. **5**(4): p. 301-304.
- 199 Ansede, J.H., et al., *O-Alkoxyamidine Prodrugs of Furamidine: In Vitro Transport and Microsomal Metabolism as Indicators of in Vivo Efficacy in a Mouse Model of Trypanosoma brucei rhodesiense Infection*. Journal of Medicinal Chemistry, 2004. **47**(17): p. 4335-4338.
- 200 Zhang, B.-X., et al., *Diels-Alder reaction and double phenylation in reaction of thiophenes with diphenyliodonium triflate*. Heterocycles, 2004. **64**: p. 199-206.

- 201 Chandra, R., M.-P. Kung, and H.F. Kung, Design, synthesis, and structure-activity relationship of novel thiophene derivatives for b-amyloid plaque imaging. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006. **16**(5): p. 1350-1352.
- 202 Takimiya, K., N. Niihara, and T. Otsubo, *Syntheses of 2-(pentafluorophenyl)thiophene derivatives via the palladium-catalyzed Suzuki reaction*. *Synthesis*, 2005(10): p. 1589-1592.
- 203 Chaires, J.B., et al., *Structural Selectivity of Aromatic Diamidines*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2004. **47**(23): p. 5729-5742.
- 204 Nicolaou, K.C., et al., *Chemistry and Biology of Diazonamide A: Second Total Synthesis and Biological Investigations*. *Journal of the American Chemical Society*, 2004. **126**(40): p. 12897-12906.
- 205 Laaman, S.M., O. Meth-Cohn, and C.W. Rees, *The interaction of 1,4-diketones with thiazyl chloride (NhSCI)*. *ARKIVOC* (Gainesville, FL, United States) [online computer file], 2002(3): p. 90-94.
- 206 Kiryanov, A.A., P. Sampson, and A.J. Seed, *Synthesis of 2-Alkoxy-Substituted Thiophenes, 1,3-Thiazoles, and Related S-Heterocycles via Lawesson's Reagent-Mediated Cyclization under Microwave Irradiation: Applications for Liquid Crystal Synthesis*. *Journal of Organic Chemistry*, 2001. **66**(23): p. 7925-7929.
- 207 Bailey, P.S. and H.H. Hwang, *Ozonation of phenyl-substituted thiophenes*. *Journal of Organic Chemistry*, 1985. **50**(10): p. 1778-9.
- 208 Lansiaux, A., et al., *Distribution of Furamide Analogues in Tumor Cells: Influence of the Number of Positive Charges*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2002. **45**(10): p. 1994-2002.
- 209 Vachal, P. and L.M. Toth, *General facile synthesis of 2,5-diarylheteropentalenes*. *Tetrahedron Letters*, 2004. **45**(38): p. 7157-7161.
- 210 Han, Y., A. Roy, and A. Giroux, *A divergent protocol for solid-phase synthesis of highly substituted bi-aryl furan derivatives*. *Tetrahedron Letters*, 2000. **41**(29): p. 5447-5451.
- 211 Zentgraf M., Klebe G., Sotriffer C., *Extending Aldose Reductase charted space: comparative analysis of MD simulations*, Poster
- 212 Mylari, B.L., et al., *A Novel Series of Non-Carboxylic Acid, Non-Hydantoin Inhibitors of Aldose Reductase with Potent Oral Activity in Diabetic Rat Models: 6-(5-Chloro-3-methylbenzofuran-*

- 2-sulfonyl)-2*H*-pyridazin-3-one and Congeners. *J. Med. Chem.*, 2005. **48**(20): p. 6326-6339.
- 213 Das Evcimen, N., et al., *The inhibitory effect of benzodiazepine derivatives on the bovine lens aldose reductase enzyme*. *Biochemistry and Molecular Biology International*, 1998. **45**(2): p. 381-387.
- 214 Walser, A. and R.I. Fryer, *Dihydro-1,4-benzodiazepinones and thiones*. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Chichester, United Kingdom), 1991. **50**(Bicyclic Diazepines): p. 631-848.
- 215 Salvadori, P., et al., *Direct resolution, characterization, and stereospecific binding properties of an atropisomeric 1,4-benzodiazepine*. *Chirality*, 1997. **9**(5/6): p. 495-505.
- 216 Wong, M.G., J.A. Defina, and P.R. Andrews, *Conformational analysis of clinically active anticonvulsant drugs*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1986. **29**(4): p. 562-72.
- 217 Gottlieb, H.E., V. Kotlyar, and A. Nudelman, *NMR chemical shifts of common laboratory solvents as trace impurities*. *Journal of Organic Chemistry*, 1997. **62**(21): p. 7512-7515.
- 218 Autorenkollektiv *Organikum 20*. bearbeitete und erweiterte Auflage, Johann Ambrosius Barth-Verlag, Hüthig GmbH, Heidelberg · Leipzig 1996
- 219 Morris G.M., Goodsell D.S., Halliday R.S., Huey R., Hart, W.E., Belew R.K., and Olson A.J. *Automated Docking Using a Lamarckian Genetic Algorithm and Empirical Binding Free Energy Function*, *J. Computational Chemistry*, 1998. **19**: p.1639-1662.
- 220 Dingemans, T.J., N.S. Murthy, and E.T. Samulski, *Javelin-, Hockey Stick-, and Boomerang-Shaped Liquid Crystals. Structural Variations on p-Quinquephenyl*. *Journal of Physical Chemistry B*, 2001. **105**(37): p. 8845-8860.
- 221 Copeland, R.A. and Editor, *Enzymes: A Practical Introduction to Structure, Mechanism, and Data Analysis*. 1996. 260 pp.
- 222 Kato, K., et al., Properties of novel aldose reductase inhibitors, M16209 and M16287, in comparison with known inhibitors, ONO-2235 and sorbinil. *Chemical & pharmaceutical bulletin*, 1991. **39**(6): p. 1540-5.
- 223 Poulsom, R., *Inhibition of aldose reductase from human retina*. *Current Eye Research*, 1987. **6**(3): p. 427-32.

Literaturverzeichnis

224 Poulson, R., *Comparison of aldose reductase inhibitors in vitro. Effects of enzyme purification and substrate type*. Biochemical Pharmacology, 1987. **36**(10): p. 1577-81.

225 Sarges, R. and M.J. Peterson, *Sorbinil: a member of the novel class of spirohydantoin aldose reductase inhibitors*. Metabolism, Clinical and Experimental, 1986. **35**(4, Suppl. 1): p. 101-4.

226 *GraFit 4.09* (1989-1999). Leatherbarrow, R. J., Erithacus Software Ltd., Horley (UK).

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Michael Eisenmann
Geburtsdatum: 30.01.1976
Geburtsort: Rheinfelden (Baden)
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Ausbildung:

1982 – 1986 Grundschule Maulburg
1986 – 1995 Theodor-Heuss-Gymnasium Schopfheim
1995 – 1996 Zivildienst im Kreiskrankenhaus Lörrach
1997 – 2002 Studium der Pharmazie an der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg
2002 – 2003 Pharmaziepraktikum in der Hoffmann-LaRoche AG in
Grenzach-Wyhlen
Pharmaziepraktikum in der Pestalozzi-Apotheke in
Lörrach
03.2000 Erster Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
03.2002 Zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
06.2003 Dritter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
08.2003 Approbation als Apotheker
08.2003 – 10.2006 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Department für
Pharmazie/Zentrum für Pharmaforschung der LMU
München im Arbeitskreis von Prof. Dr. Martin Schlitzer
12.2006 Prüfung und Abschluss der Weiterbildung zum
Fachapotheker für Pharmazeutische Analytik
seit 11.2006 Pestalozzi-Apotheke Lörrach, unterbrochen durch
Elternzeit ab 02.2007