
Entwicklung potentieller Fluoreszenzliganden für GABA- Transporterproteine

Markus Daerr

München 2020

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

Entwicklung potentieller Fluoreszenzliganden für GABA- Transporterproteine

Markus Daerr

aus

Burghausen, Deutschland

2020

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 7 der Promotionsordnung vom 28. November 2011 von Herrn Prof. Dr. Klaus T. Wanner betreut.

Eidesstattliche Versicherung

Diese Dissertation wurde eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, den 13.02.2020

.....
(Markus Daerr)

Dissertation eingereicht am:	13.02.2020
Erstgutachter:	Prof. Dr. Klaus T. Wanner
Zweitgutachter:	Prof. Dr. Franz Paintner
Tag der mündlichen Prüfung:	03.03.2020

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Januar 2010 bis Februar 2020 am Department Pharmazie – Zentrum für Pharmaforschung der Ludwigs-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. Klaus T. Wanner

Für die vorzügliche Betreuung und Förderung meiner Arbeit sowie für die hervorragenden Forschungsbedingungen danke ich Herrn Prof. Dr. Klaus T. Wanner sehr herzlich.

Herrn Prof. Dr. F. Paintner danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Danksagungen

Für die gute Zusammenarbeit und die schöne gemeinsame Zeit danke ich allen aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises.

Den Mitarbeitern der analytischen Abteilung, Dr. Lars Allmendinger, Claudia Glas, Ursula Groß, Akemi Sato und Claudia Scherübel möchte ich ganz herzlich für die Aufnahme unzähliger NMR-, IR- und Massenspektren und Tanja Franz für die Messung der Schmelzpunkte meiner Verbindungen danken. Ebenso möchte ich Dr. W. Spahl für die Anfertigung von Elementaranalysen und die Aufnahme von Massenspektren danken. Für die Aufnahme der Röntgenstrukturanalysen möchte ich Herrn Dr. Peter Mayer sehr herzlich danken.

Dr. Georg Höfner, Silke Duensing-Kropp, Ljilijana Galogaza und Keum-Ja Panku danke ich für die biologische Prüfung meiner Verbindungen.

Dr. Jörg Pabel danke ich für fachliche Ratschläge und die tatkräftige Unterstützung bei kleinen und großen Problemen mit dem Computer.

Mein besonderer Dank gilt meiner Laborkollegin Dr. Susanne Petz sowie Dr. Cornelia Schmaunz, Dr. Gabriele Quandt, Katharina Heimberger und Dr. Felix Kern: Ich möchte euch ganz herzlich für die gemeinsame Zeit am Arbeitskreis, die täglichen Mittagsrunden und Kaffeestunden, amüsante und lustige Besuche im Labor, die Besuche im Biergarten und gemeinsames Karaoke sowie endlose Diskussionen über fachliches und die großen und kleinen Dinge, die die Welt bewegen, danken.

An dieser Stelle möchte ich auch Verena Schuster und Julian Leder danken, die immer für mich da waren und mir den Rücken gestärkt haben, für die Motivation, die Unterstützung bei wichtigen Entscheidungen, die Geduld und ihre Freundschaft.

Zum Schluss möchte ich meinen Eltern und meinen beiden Schwestern für ihre moralische und finanzielle Unterstützung danken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Fluorimetrische Methoden	1
1.1.1 Fluoreszenz	1
1.1.2 Fluoreszenzanalyse	3
1.1.2.1 Fluoreszenzspektroskopie	3
1.1.2.2 Förster-Resonanz-Energie-Transfer	4
1.2 SLC-6 Transporter als Targets in pharmakologischen Studien	6
1.2.1 Struktur und Transportmechanismus der SLC6-Transporter	6
1.3 Die GABAergen Transporter	9
1.3.1 Subtypenselektive Inhibitoren der GAT	10
1.3.1.1 mGAT1-selektive Inhibitoren	11
1.3.1.2 mGAT2-selektive Substanzen	13
1.3.1.3 mGAT3- und mGAT4-selektive Substanzen	14
2. Zielsetzung:	18
2.1 Entwicklung und Synthese von Fluoreszenzliganden für GABA-Transporter	18
2.2 Extrinsische Fluoreszenzmarker für Proteine	19
3. Theoretischer Teil	21
3.1 Entwicklung und Synthese der Fluoreszenzliganden	21
3.1.1 Difluorborindacen	21
3.1.1.1 Allgemeine Synthese des BODIPY-Grundgerüsts	21
3.1.1.2 Modifizierungen des BODIPY-Grundgerüsts	23
3.1.2 Auswahl der Amingrundkörper	25
3.1.3 Synthese von Fluoreszenzliganden der GABA-Transporter mit über die <i>meso</i> - Position verknüpften BODIPY-Resten	27
3.1.3.1 Synthesekonzept	27
3.1.3.2 Synthese potentieller GAT-Liganden mit Propylspacer zwischen polarer Kopfgruppe und lipophilen Rest in <i>meso</i> -Position	28
3.1.3.3 Synthese potentieller GAT-Liganden mit Butylspacer zwischen polarer Kopf- gruppe und lipophilem Rest in <i>meso</i> -Position	36
3.1.3.4 Synthese potentieller GAT-Liganden mit Pentylspacer zwischen polarer Kopfgruppe und lipophilem Rest in <i>meso</i> -Position	42
3.1.4 Biologische Prüfung der <i>meso</i> -substituierten Fluoreszenzliganden	48
3.1.4.1 GABA-Uptake-Studien	48
3.1.4.2 Bindungsexperiment	48
3.1.4.3 Testergebnisse potentieller Fluoreszenzliganden mit Propylspacer zwischen polarer Gruppe und lipophilem Rest in <i>meso</i> -Position	50
3.1.4.4 Testergebnisse potentieller Fluoreszenzliganden mit Butylspacer zwischen polarer Gruppe und lipophilem Rest in <i>meso</i> -Position	53

3.1.4.5	Testergebnisse potentieller Fluoreszenzliganden mit Pentylspacer zwischen polarer Gruppe und lipophilem Rest in <i>meso</i> -Position	57
3.1.5	Synthese von in der <i>meso</i> -Position substituierten BODIPY-Derivaten als potentielle GAT-Liganden mit 2-Oxa- bzw. 2-Azabutyl- oder Butenylspacer.....	61
3.1.5.1	Synthese potentieller GAT-Liganden mit 2-Oxabutylspacer in <i>meso</i> -Position der BODIPY-Derivate	61
3.1.5.2	Synthese potentieller GAT-Liganden mit 2-Azabutylspacer in <i>meso</i> -Position der BODIPY-Derivate	65
3.1.5.3	Synthese potentieller GAT-Liganden mit einem Butenylspacer zwischen der <i>meso</i> -Position des BODIPY und der cyclischen Aminofunktion.....	66
3.1.6	Synthese von Fluoreszenzliganden der GABA-Transporter mit asymmetrischen BODIPY-Liganden und Alkenspacer	69
3.1.6.1	Die Suzuki-Reaktion	69
3.1.6.2	Synthese potentieller GAT-Liganden mit asymmetrischem BODIPY-Rest... ..	70
3.1.6.3	Testergebnisse potentieller Fluoreszenzliganden mit asymmetrischen BODIPY-Liganden	78
3.1.6.4	Synthese von BODIPY-Derivaten mit Alkenspacer in 3-Position und H-Atom in <i>meso</i> -Position des BODIPY-Grundgerüsts	81
3.1.7	Fluoreszenzliganden der GABA-Transporter bestehend aus polarer Kopfgruppe, Alkenspacer und über die 3-Position verknüpften BODIPY-Resten	83
3.1.7.1	Die Sonogashira-Reaktion.....	83
3.1.7.2	Synthese der Fluoreszenzliganden der GABA-Transporter bestehend aus polarer Kopfgruppe, Alkenspacer und über die 3-Position verknüpfte BODIPY-Zentren.....	84
3.1.7.3	Synthese von Fluoreszenzliganden der GAT bestehend aus polarer Kopfgruppe, Azaalkylspacer und über die 3-Position verknüpfte BODIPY-Zentren	90
3.1.7.4	Biologische Prüfung der Fluoreszenzliganden bestehend aus polarer Kopfgruppe, Aza-alkylspacer und über die 3-Position verknüpfte BODIPY-Zentren	91
3.2	Entwicklung und Synthese von Fluoreszenzmarkern	92
3.2.1	Fluoreszenzmarkierende Reagenzien	92
3.2.2	Synthese der extrinsischen Fluoreszenzmarker	93
3.2.2.1	Synthese eines extrinsischen Fluoreszenzmarkers mit einer Maleinimideinheit als reaktiver Gruppe die über einen Propylspacer mit der <i>meso</i> -Position eines BODIPY-Restes verbunden ist.....	93
3.2.2.2	Synthese eines extrinsischen Fluoreszenzmarkers mit einer Maleinimideinheit als reaktive Gruppe die über einen Pentylspacer mit der <i>meso</i> -Position eines BODIPY-Restes verbunden ist.....	99

3.2.2.3	Biologische Prüfung der Fluoreszenzmarker mit Alkylspacer zwischen der <i>meso</i> -Position eines BODIPY-Restes und einer Maleinimideinheit als reaktiver Gruppe	101
4.	Zusammenfassung.....	103
4.1	Entwicklung von Fluoreszenzliganden.....	103
4.1.1	Entwicklung von Fluoreszenzliganden der GABA-Transporter mit über die <i>meso</i> -Position verknüpften BODIPY-Resten	103
4.1.2	Entwicklung von Fluoreszenzliganden der GABA-Transporter mit asymmetrischen BODIPY-Resten	108
4.1.2.1	Entwicklung von Fluoreszenzliganden bestehend aus polarer Kopfgruppe, Azaalkylspacer und über die 3-Position verknüpfte BODIPY-Resten.....	111
4.2	Synthese von Affinitätsmarkern	112
5.	Experimenteller Teil	114
5.1	Allgemeine Hinweise	114
5.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	116
5.3	Versuche zu Kapitel 3.1.2.....	118
5.4	Versuche zu Kapitel 3.1.3.2.....	121
5.5	Versuche zu Kapitel 3.1.3.3.....	135
5.6	Versuche zu Kapitel 3.1.3.4.....	150
5.7	Versuche zu Kapitel 3.1.5.....	163
5.8	Versuche zu Kapitel 3.1.6.2.....	167
5.9	Versuche zu Kapitel 3.1.6.4.....	182
5.10	Versuche zu Kapitel 3.1.7.2.....	184
5.11	Versuche zu Kapitel 3.1.7.3.....	189
5.12	Versuche zu Kapitel 3.2.2.1.....	191
5.13	Versuche zu Kapitel 3.2.2.2.....	192
6.	Formelverzeichnis	195
7.	Abkürzungsverzeichnis	200
8.	Anhang.....	202
8.1	Kristallstruktur von 10-(3-Chlorpropyl)-5,5-difluor-1,3,7,9-tetramethyl-5 <i>H</i> -dipyrrolo[1,2- <i>c</i> :2',1'- <i>f</i>][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (88)	202
8.2	Kristallstruktur von 10-(3-Chlorpropyl)-5,5-difluor-1,3,7,9-tetramethyl-5 <i>H</i> -dipyrrolo[1,2- <i>c</i> :2',1'- <i>f</i>][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (115)	218
8.3	Kristallstruktur von 5,5-Difluor-7-(5-hydroxypent-1-yn-1-yl)-1,3,10-trimethyl-5 <i>H</i> -dipyrrolo[1,2- <i>c</i> :2',1'- <i>f</i>][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (200)	237
9.	Literaturverzeichnis	246

1. Einleitung

1.1 Fluorimetrische Methoden

1.1.1 Fluoreszenz

Fluoreszenz ist definiert als die spontane Emission von Strahlung eines angeregten Moleküles unter Beibehaltung der Spin-Multiplizität.^[1]

Die vermutlich erste dokumentierte Beschreibung von Fluoreszenz geht zurück ins 16. Jahrhundert: Im Jahr 1565 beschrieb der spanische Physiker und Botaniker Nicolás Monardes, dass ein wässriger Aufguss des Holzes vom Baum *Lignum Nephriticum* das Wasser unter bestimmten Bedingungen blau erscheinen ließ.^[2] Die blaue Fluoreszenz wird, wie man heute weiß, durch den Farbstoff Matlalin (**1**, Abb.1) hervorgerufen, der im Holz des Baumes an sich nicht vorkommt, jedoch durch eine spontane Oxidation einer der Flavonoide des Baumes im wässrigen Milieu entsteht.^[3]

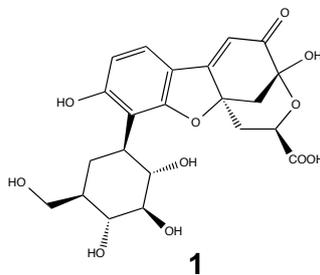


Abb. 1: Matlalin, der Fluorophor aus *Lignum Nephriticum*.

Der Begriff der Fluoreszenz dagegen wurde erst im 19. Jahrhundert von Sir George Gabriel Stokes, Physiker und Professor für Mathematik an der Cambridge University, eingeführt. In seiner berühmten Publikation „On the refrangibility of light“ im Jahr 1852 beschreibt Stokes eine Reihe von Experimenten, mit denen er belegen konnte, dass Fluoreszenz eine Emission von Licht ist bedingt durch Absorption von Licht.^[4] Zuerst nannte er das Phänomen noch „streuende Reflexion“ und stellte damals auch fest, dass die Wellenlänge des emittierten Lichtes immer länger ist als die des absorbierten Lichtes. Diese Gesetzmäßigkeit ist heute, obwohl die Beobachtung eigentlich schon 1842 vom französischen Physiker Edmond Becquerel in seiner Arbeit über die Phosphoreszenz von Calciumsulfid veröffentlicht wurde, als Stoke'sches Gesetz bekannt. Erst im zweiten Teil seiner Publikation 1853 führte Stokes den Begriff Fluoreszenz endgültig ein.^[5]

Unser heutiges Verständnis von Fluoreszenz und Phosphoreszenz geht auf die Arbeiten von F. Perrin und A. Jablonski zurück. Das nach ihnen benannte Perrin-Jablonski-Diagramm, das wichtige Ergebnisse zusammenfasst, veranschaulicht die Vorgänge, die bei der Absorption von Licht und der anschließenden Rückkehr des Systems in den Grundzustand ablaufen. Diese seien hier kurz erläutert (Abb.2):^[6-7]

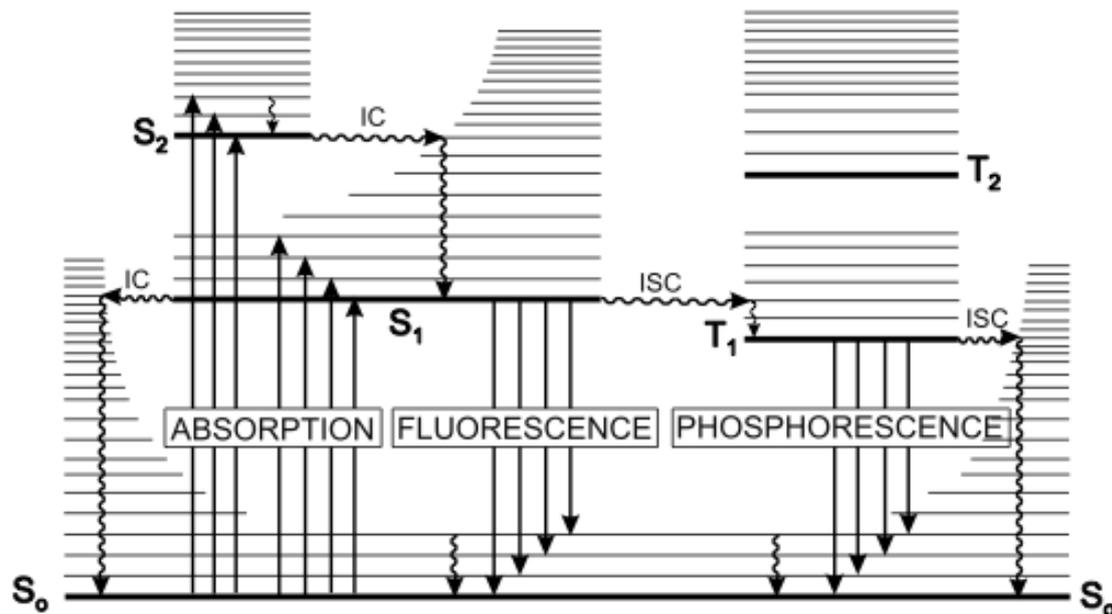


Abb. 2 Perrin-Jablonski-Diagramm.^[6]

Ausgehend vom Singulett-Zustand S_0 führt Absorption eines Photons zur elektronischen Anregung eines Moleküls, das dadurch in den S_1 -Zustand oder höher und die zugehörigen Vibrationszustände gelangt. Anschließend kann das angeregte Molekül durch innere Konversion (IC) strahlungsfrei von einem elektronischen Zustand zu einem mit gleicher Spinmultiplizität wechseln ($S_2 \rightarrow S_1$, oder $S_1 \rightarrow S_0$). Außerdem kann das Molekül durch Schwingungsrelaxation in den geringsten Schwingungszustand des nun erreichten elektronischen Zustandes, in dem es sich befindet, übergehen. Kommt es jedoch zum Übergang von S_1 auf S_0 unter Emission eines Photons, so nennt man dies Fluoreszenz. Da Fluoreszenz bis auf wenige Ausnahmen vom Singulett-Zustand S_1 ausgeht, ist das Emissionsspektrum in der Regel unabhängig von der Wellenlänge des absorbierten Lichtes. Auch das Stoke'sche Gesetz lässt sich mit Hilfe des Perrin-Jablonski-Diagrammes erklären: Da das Molekül im angeregten Zustand, z.B. S_1 , erst in den niedrigsten Vibrationszustand zurückfällt und von dort in der Regel in angeregte Schwingungszustände des Grundzustandes, ist die Wellenlänge des emittierten Lichtes immer länger als die des absorbierten Lichtes.

Eine weitere Möglichkeit, durch die ein Molekül wieder in den elektronischen Grundzustand S_0 kommen kann, ist das sogenannte Intersystem Crossing (ISC) gefolgt von Phosphoreszenz. ISC ist ein strahlungsfreier Übergang zwischen zwei energetisch gleichen Vibrationszuständen, die zu verschiedenen elektronischen Zuständen mit unterschiedlicher Spinmultiplizität gehören. So kann zum Beispiel ein Molekül vom untersten Vibrationszustand des elektronischen Zustandes S_1 durch ISC in den gleichen energetischen Vibrationszustand des Triplettzustandes T_1 gelangen und dann durch Vibrationsrelaxation in den geringsten Schwingungszustand des Triplettzustandes T_1 . Findet nun ein Übergang von T_1 auf S_0 unter Emission eines Photons statt, so nennt man dies Phosphoreszenz.^[7]

1.1.2 Fluoreszenzanalyse

Schon früh erkannte man das Potential und die Leistungsfähigkeit der Fluoreszenz für analytische Anwendungen. Eingeführt wurde der Begriff der „Fluoreszenzanalyse“ von F. Goppelsröder 1868^[9] in seinen Arbeiten über das Auftreten von Fluoreszenz einer Morinlösung, wenn man sie mit „Thonerde“ (Aluminiumoxid) mischte.^[10-11]

Die Fluoreszenzspektroskopie, aber auch Fluoreszenzindikatoren und bildgebende Verfahren beruhend auf Fluorophoren haben in vielen Bereichen der modernen Wissenschaft wie Medizin und klinische Diagnostik, Biotechnologie, Molekularbiologie, Biochemie und der analytischen Chemie große Bedeutung erlangt.^[12] So auch die auf dem Förster-Effekt beruhende Methode der Förster-Resonanz-Energie-Transfer-Messungen (FRET), zur Bestimmung von Abständen im atomaren Bereich.

1.1.2.1 Fluoreszenzspektroskopie

Der grundlegende Aufbau für die Aufnahme eines Fluoreszenzspektrums ist in Abb. 3 dargestellt.

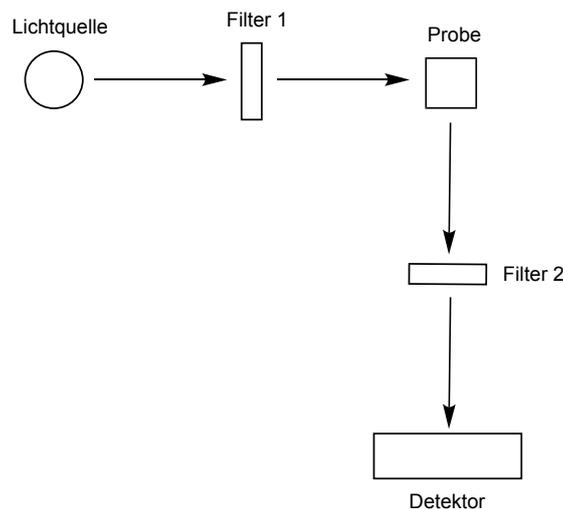


Abb. 3 Typische Versuchsanordnung zur Aufnahme eines Fluoreszenzspektrums.

Das Licht der Lichtquelle wird durch einen Filter 1 geleitet, so dass nur noch das Licht einer bestimmten Wellenlänge (monochromates Licht) durch die Probe strahlt. Oft wählt man dabei die Wellenlänge, bei der die Probe ein Absorptionsmaximum besitzt. Der Detektor befindet sich im rechten Winkel zur Messprobe, um eine Verfälschung des Messwertes durch nicht absorbiertes Licht zu vermeiden. Bevor das Licht den Detektor erreicht, wird es nochmals gefiltert. Dabei wird der Filter in der Regel so eingestellt, dass eine Wellenlänge durchgelassen wird, bei der die Emission ihr Maximum aufweist. Da die Fluoreszenzintensität linear von der Intensität des eingestrahlteten Lichtes abhängt (Formel 1) verwendet man als Lichtquelle normalerweise Lampen mit einer hohen Lichtintensität wie zum Beispiel Xenonhochdrucklampen, Wolfram-Halogenlampen, oder es kommen Laser zum Einsatz.^[13]

$$F \approx I_0 * \phi * (2,303 * \varepsilon * c * d)$$

mit:	F	Fluoreszenzintensität
	I_0	Intensität des eingestrahlteten Lichtes
	ϕ	Fluoreszenzausbeute
	ε	molarer Absorptionskoeffizient der Substanz
	c	Konzentration
	d	Schichtdicke

Formel 1 Formel zur Berechnung der Fluoreszenzintensität.

Der in der obenstehenden Gleichung beschriebene lineare Zusammenhang zwischen Fluoreszenzintensität, Konzentration und Intensität des eingestrahlteten Lichtes gilt nur bei kleinen Konzentrationen, wenn der Anteil des emittierten Lichtes, das wieder absorbiert wird, sehr klein ist. Auch kann es bei höheren Konzentrationen durch Kollisionsprozesse der Moleküle zur Fluoreszenzlöschung (Quenching) kommen, die in obiger Gleichung nicht berücksichtigt wird. Dabei wird die Energie von einem angeregten Molekül auf ein anderes übertragen, so dass die Wahrscheinlichkeit für die Emission eines Photons sinkt und der angeregte Zustand strahlungsfrei in den Grundzustand übergeht.

Durch immer bessere und leistungsstärkere Laser sowie verbesserte Messtechniken liegen die Nachweisgrenzen in der Fluoreszenzspektroskopie inzwischen bei 10^{-9} mol/L und unter Verwendung von konfokalen Mikroskopen bis hin zu 10^{-12} mol/L. Auch die Detektion von einzelnen Molekülen ist durch Fluoreszenzspektroskopie möglich.^[7] Die niedrige Nachweisgrenze und die relativ einfache Handhabung haben dazu geführt, dass die Fluoreszenzmikroskopie und Hochdurchsatzscreenings in vielen Bereichen der pharmazeutischen Forschung zum Einsatz kommt oder zur Aufklärung von Signaltransduktionswegen, der Bestimmung von Enzymaktivitäten,^[14-16] oder der Durchführung von Bindungsexperimenten verwendet wird.^[17-18]

1.1.2.2 Förster-Resonanz-Energie-Transfer

Breite Anwendung finden Fluoreszenzfarbstoffe bei der Durchführung von Förster-Resonanz-Energie-Transfer-Messungen (FRET). Oftmals auch fälschlicherweise als „Fluoreszenz Resonanz Energie Transfer“ bezeichnet. Der Name dieser Methode geht im Wesentlichen auf eine Veröffentlichung von Th. Förster in den Annalen der Physik im Jahr 1948 zu diesem Thema zurück.^[19]

Unter FRET versteht man die strahlungsfreie Übertragung von Energie eines Moleküles im elektronisch angeregten Zustand, dem sogenannten Donor, auf ein zweites Molekül, den sogenannten Akzeptor. Bei einer typischen FRET-Messung verwendet man zwei unterschiedliche Fluorophore F_1 und F_2 , wobei das Emissionsspektrum von F_1 mit dem Absorptionsspektrum von F_2 überlappt. Anschließend bringt man nun F_1 durch Absorption von Licht der Wellenlänge λ_1 (vgl. Abb. 4, **A**) in den angeregten Zustand F_1^* (vgl. Abb. 4, **B**). Befindet sich der Fluorophor F_2 in räumlicher Nähe zu F_1^* so wird die Energie strahlungsfrei

von F_1^* auf F_2 übertragen (vgl. Abb. 4, **C**). Im Anschluss kann dann die Emission von Licht mit der Wellenlänge λ_2 , die der Emission von F_2 entspricht, gemessen werden (vgl. Abb. 4, **D**). Dabei ist es unerheblich, ob die beiden Fluorophore am gleichen Molekül sind oder an zwei unterschiedliche Moleküle gebunden sind. In dieser Beschreibung entspricht F_1 dem Donor und F_2 dem Akzeptor.

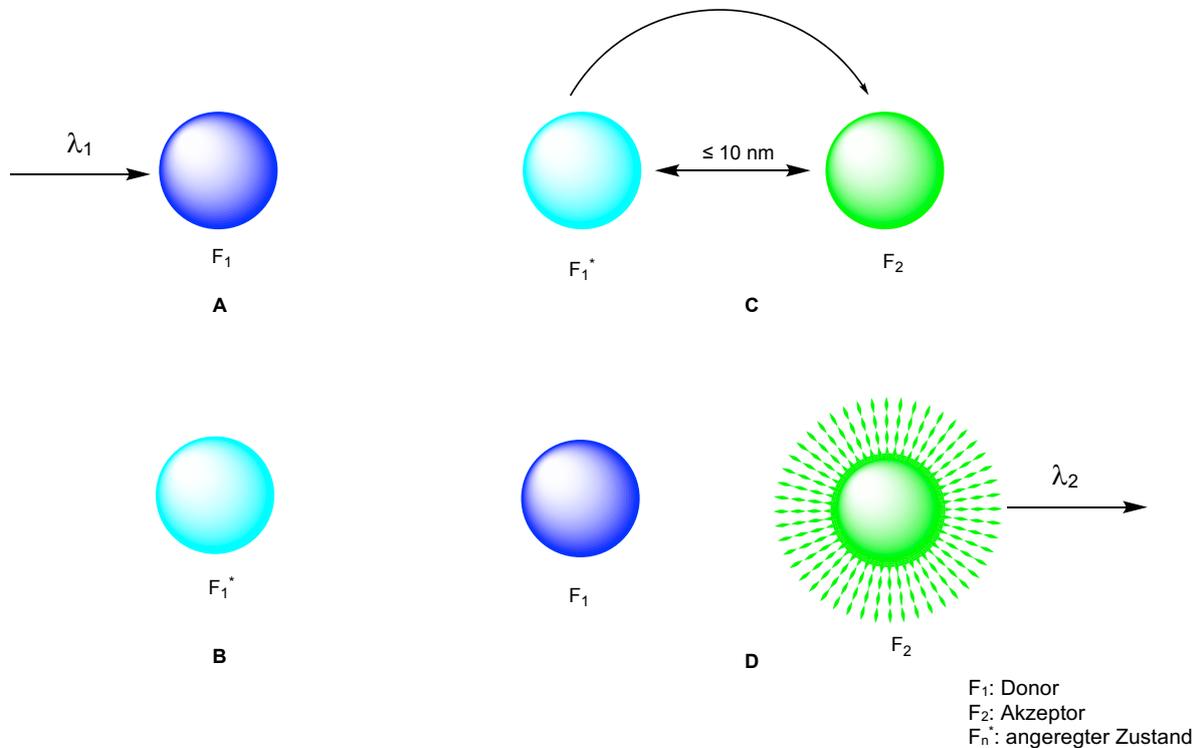


Abb. 4 Prinzip des Förster-Resonanz-Energie-Transfer.

Damit die Energieübertragung von F_1 auf F_2 möglich ist, sind folgende Bedingungen Voraussetzung: das Emissionsspektrum des Donors F_1 muss, wie schon erwähnt, mit dem Absorptionsspektrum des Akzeptors F_2 überlappen und sowohl die Quantenausbeute von F_1 als auch der Absorptionskoeffizient von F_2 müssen hoch sein. Zusätzlich müssen die Dipole im Übergangszustand von F_1 und F_2 günstig zueinander ausgerichtet sein oder zumindest F_1 oder F_2 frei rotieren können.^[20] Heutzutage werden auch immer häufiger Lanthanoide als Donoren verwendet, weshalb man inzwischen auch vom „Lanthanide-based Resonance Energy Transfer“ (LRET) in der Literatur liest.

FRET tritt bei einem Donor-Akzeptor-Abstand von nur 1-10 nm auf und eignet sich somit hervorragend um z.B. Proteininteraktionen zu untersuchen,^[21-22] die Struktur der DNA zu analysieren,^[23] und Konformationsänderungen von Proteinen zu untersuchen.^[24-25] Aber auch die Aufklärung von Struktur- bzw. Konformationsänderungen von Transportern^[26] sowie die Bestimmung von intramolekularen Distanzen innerhalb von Transportern^[27-29] ist mit Hilfe dieses Prinzips möglich.

Wie im vorhergehenden Absatz gezeigt ist es möglich Proteine und Transporter mit Hilfe von Fluoreszenztechniken zu untersuchen. Eine wichtige Gruppe von Transportern im

menschlichen Körper ist die Solute Carrier Family 6 (SLC6), da Vertreter aus der Gruppe dieser Transporter im Zusammenhang mit einer Reihe von ernsthaften Erkrankungen stehen. Dazu gehören unter anderem post-traumatische Belastungsstörungen, Zwangsstörungen, Angst und Depressionen, das Tourette-Syndrom, Schizophrenie, Parkinson und Autismus,^[30] aber auch das Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS),^[31] mentale Retardierung und Epilepsie.^[32] Aufgrund der großen klinischen Relevanz dieser Transporterfamilie wird im nächsten Kapitel ihre Struktur und Funktionsweise näher erläutert.

1.2 SLC-6 Transporter als Targets in pharmakologischen Studien

Die Solute Carrier Family 6 (SLC6) beinhaltet 20 strukturverwandte Symporter, die in vier Untergruppen unterteilt werden können: Die Gruppe der GABA-Transporter, die die Transporter für GABA, Betain, Taurin und Kreatin enthält, die Gruppe der Monoamintransporter für die Monoamine Dopamin, 5-HT und Noradrenalin, die Aminosäuretransporter I für Glycin, Prolin und neutrale bzw. kationische Aminosäuren als Substrate und die Aminosäuretransporter II für Aminosäuretransporter, die unter anderem im Gehirn anzutreffen sind.^[33]

Allen Transportern der SLC6 Familie ist gemeinsam, dass sie Na⁺-abhängige Cotransporter sind und ihre Substrate aktiv gegen den bestehenden Konzentrationsgradienten in das Innere der Zelle bringen und die dafür benötigte Energie durch einen den elektrochemischen Gradienten von Natriumionen nutzenden Symport aufbringen. Die unterschiedlichen SLC6-Transporter transportieren entweder ein, zwei oder drei Natriumionen, zusammen mit den Substraten und viele transportieren zusätzlich noch ein Chloridion. Ein Transporter transportiert noch gleichzeitig Kalium aus dem Inneren der Zelle nach außen.^[34]

1.2.1 Struktur und Transportmechanismus der SLC6-Transporter

Die Strukturaufklärung der Transporter der SLC6 Gruppe begann mit der Klonierung und Sequenzierung des Transporters rGAT1 durch Gustella *et al.* im Jahr 1990.^[35] Kurz darauf gelang dies auch für die Dopamin-,^[36] Glycin-,^[37] Noradrenalin-^[38] und Serotonin-Transporter.^[39] Die Untersuchung der Transporter lieferte grundlegende Erkenntnisse zur Struktur der SLC6-Transporter und man postulierte schon damals die Existenz von 12 transmembranären Domänen (TMs) in der Tertiärstruktur. Jedoch konnte bis zu diesem Zeitpunkt noch keine Kristallstruktur der Transporter gewonnen werden, um diese These zu untermauern.

Erst 15 Jahre später gelang Yamashita *et al.* die Kristallisation des Leucin-Transporters LeuT_{Aa}, gewonnen aus dem Bakterium *Aquifex aeolicus* und die Aufnahme einer Röntgen-Struktur-Analyse in hoher Auflösung (1.65 Å).^[40] Durch diese Arbeit konnten die 12 transmembranären Domänen (TMs) bestätigt werden. Diese weisen fast alle durchgehend eine α -helicale Struktur auf, lediglich die TMs 1 und 6 haben im mittleren Bereich eine nicht

helicale Struktur. Die TMs sind durch hydrophile intra- und extrazelluläre Schleifen miteinander verbunden und sowohl der C- als auch der N-Terminus des Transporters befinden sich intrazellulär (Abb. 5).

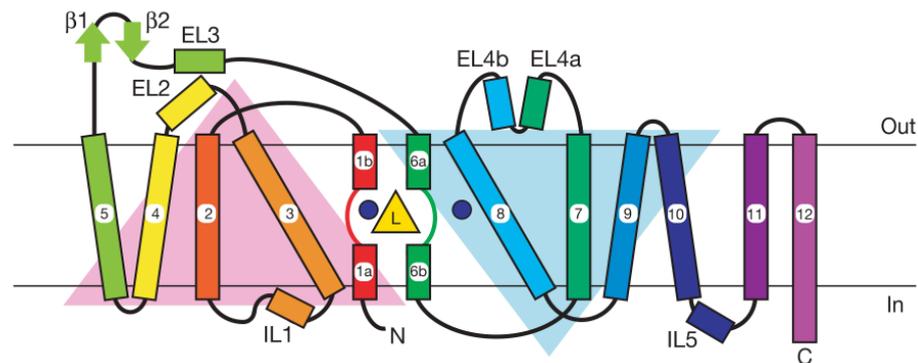


Abb. 5 Die 12 TMs des LeuT_{Aa} nach Yamashita *et al.*^[40]

Durch die Kristallstruktur von LeuT_{Aa} konnte gezeigt werden, dass der Aufbau der Transporter der SLC6-Familie einer "5+5-helicalen" Anordnung entspricht. Die TMs 1-5 und TMs 6-10 bilden zwei helicale Bündel, die zueinander antiparallel angeordnet sind und durch Drehung um 180° um eine *pseudo-C2*-Symmetrieachse ineinander überführt werden können. Die TMs 11 und 12 stehen am Rand des 5+5-Gerüsts und scheinen für den Transport des Substrats nur eine untergeordnete Rolle zu spielen, haben aber wahrscheinlich einen Einfluss auf die Regulation des Transporters. In den TMs 1 und 6 des Transporters ist die helicale Struktur unterbrochen und sie bilden zusammen mit den TMs 3 und 8 den wesentlichen Teil für die Bindetasche (S1) für die Substrate.^[41] In der Zwischenzeit konnten sowohl der Dopamin- sowie Serotonintransporter der SLC6-Familie erfolgreich kristallisiert werden.^[42-43]

Es wird neben der Bindetasche S1 eine weitere Bindetasche S2 vermutet, die sich getrennt von S1 im extrazellulären Vestibül befinden soll. Die Existenz dieser Bindetasche S2 wurde zuerst von Shi *et al.* postuliert, gestützt auf experimentelle Daten und computergestützte Analysen.^[44] Es wird angenommen, dass die Bindung eines zweiten Leucin Moleküles an die Bindetasche S2 zu Konformationsänderungen führen, die bewirken, dass das Substrat im intrazellulären Raum freigesetzt wird (Abb. 6).

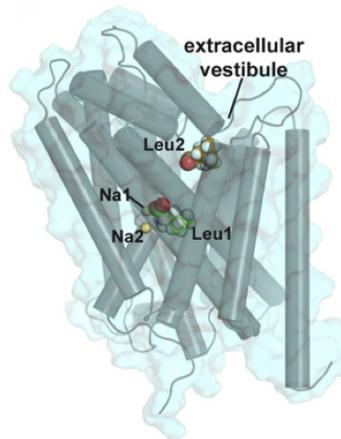


Abb. 6 Darstellung der zweiten Bindetasche S2 nach Shi *et al.*^[44]

Bis jetzt konnte jedoch keine Kristallstruktur von LeuT_{Aa} gefunden werden, bei der die S2-Tasche mit Substraten besetzt ist. Wird der Transporter jedoch in Gegenwart von Inhibitoren kristallisiert, so finden sich diese in der Kristallstruktur in der S2-Tasche.^[45-46] Aufgrund dieser Beobachtungen wird neben dem „alternate access“ Modell, das später diskutiert wird, ein allosterischer Transportmechanismus für die Transporter vermutet.^[47] Da jedoch noch nicht vollständig geklärt ist, ob es die S2-Bindetasche tatsächlich gibt und welche Rolle sie spielt,^[48-51] wird im Folgenden nur das „alternate access“-Modell für den transmembranären Transport vorgestellt.

Das „alternate access“-Modell postuliert zwei verschiedene Konformationen des Transporters. Jede von ihnen öffnet die zentral gelegene Bindetasche entweder zur zytoplasmatischen Seite der Zellmembran oder zur Außenseite (Abb. 7).

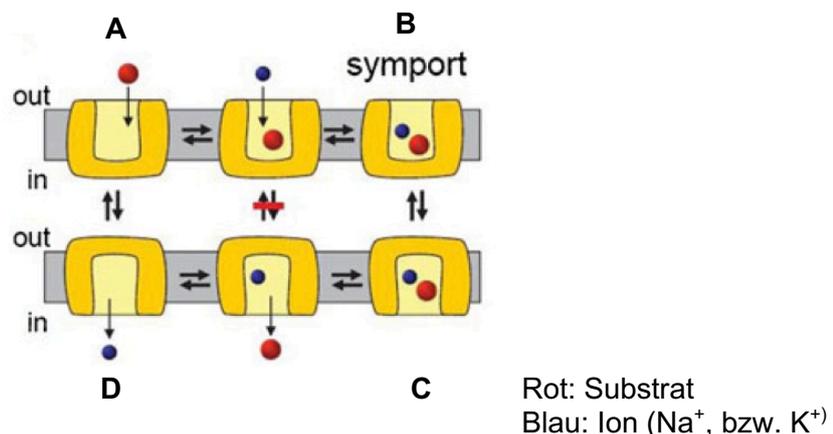


Abb. 7 Das „alternate access“-Modell.^[34]

Eine Konformationsänderung zwischen diesen beiden Zuständen des Transporters ermöglicht es dem Substrat durch die Membran zu gelangen. Der Symport von Na⁺ und Substrat durch die Membran sollte also nur dann erfolgen, wenn beide gebunden sind (Abb. 7). Ohne gebundenes Substrat befindet sich der Transporter in einer zur extrazellulären Seite geöffneten Konformation (A). Durch Bindung von Substrat und Ion (B) durchläuft der Transporter eine Konformationsänderung, bei der der Transporter zur intrazellulären Seite der

Membran geöffnet wird (**C**). Anschließend diffundieren Substrat und Ion aus der Bindetasche des Transporters (**D**). Nachdem Na^+ und das Substrat in das Zytoplasma gelangt sind kehrt der Transporter in die Konformation (**A**) zurück, bei der die Öffnung nach außen gelegen ist und steht für einen neuen Transportzyklus bereit.^[34]

Für LeuT konnten Krishnamurthy und Guoaux Kristallstrukturen in drei verschiedenen Konformationen gewinnen und die Konformationsänderungen während des Transportes in LeuT aufklären.^[48]

Der Forschungsschwerpunkt im Arbeitskreis und dieser Arbeit liegt bei der Untersuchung und Entwicklung von Liganden der verschiedenen Subtypen der GABA-Transportproteine (GAT1-4). Darum wird im Folgenden nach der sehr allgemeinen Vorstellung der SLC6-Transporter spezifisch auf die GAT eingegangen.

1.3 Die GABAergen Transporter

Wie bereits erwähnt handelt es sich bei den GABA-Transportern (GAT) um eine Untergruppe der SLC6-Familie. Es konnten vier verschiedene GAT-Subtypen identifiziert und kloniert werden. Da diese aus dem zentralen Nervensystem (ZNS) unterschiedlicher Säugetierarten gewonnen wurden, existieren für die Transporter unterschiedliche Nomenklaturen (siehe Tabelle 1). Neben den speziesspezifischen Nomenklaturen gibt es noch die Nomenklatur der Human Genome Organisation (HUGO), nach der die Transporter als GAT1, BGT1, GAT2 und GAT3 bezeichnet werden. (vgl. Tabelle 1, Eintrag 4). Streng genommen gilt diese Bezeichnung nur für die humanen Transporter, sie wird jedoch oft auch als speziesunabhängige Nomenklatur verwendet.

Tabelle 1 Nomenklatur der GAT Subtypen.

Eintrag	Spezies	GAT-Subtyp			
1	Maus	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
2	Ratte	rGAT-1	rBGT1	rGAT-2	rGAT-3
3	Mensch	hGAT-1	hBGT1	hGAT-2	hGAT-3
4	HUGO	GAT1	BGT1	GAT2	GAT3

Im weiteren Text wird die Bezeichnung der Transportproteine bei der Maus (vgl. Tabelle 1, Eintrag 1) verwendet, da die in dieser Arbeit synthetisierten Moleküle in unserem Arbeitskreis an Transportern aus der Maus getestet wurden.

Die Transportertypen mGAT1 und mGAT4 kommen ausschließlich im Gehirn vor. Dabei ist jedoch mGAT1 der dominierende Transportertyp im Gehirn. Dort findet man ihn vor allem im Neocortex, Hippocampus, Cerebellum, den Basalganglien, dem Hirnstamm, dem Rückenmark, dem Bulbus olfactorius und der Retina.^[52] mGAT4 dagegen findet man auch in

der Retina, dem Bulbus olfactorius dem Hirnstamm, im Diencephalon und in geringen Mengen auch im Hippocampus und im Cortex.^[53] Die Konzentration der beiden Subtypen mGAT2 und mGAT3 ist im Gehirn dagegen sehr gering und auf die Leptomeningen, d.h. die Pia mater und die Arachnoidea mater, sowie ein paar spezielle Blutgefäße beschränkt. Sie sind hauptsächlich in der Leber und im geringen Maße in der Niere vorzufinden.^[54-55]

Stand der aktuellen Forschung ist, dass die beiden Subtypen mGAT2 und mGAT3, anders als ursprünglich angenommen,^[56-57] keine signifikante Rolle in der Regulation der GABAergen Neurotransmission einnehmen. Man geht heute davon aus, dass mGAT2 in Leber und Niere als Betain-Transporter fungiert, um so die Blutkonzentration von Betain niedrig zu halten und mGAT3 dagegen in beiden Organen vor allem als Taurin-Transporter vorkommt und die Konzentration von Taurin und GABA im Blutplasma niedrig hält. Im Gehirn transportiert mGAT3 vor allem Taurin und spielt als GABA-Transporter keine wesentliche Rolle.^[54-55]

Für die Entwicklung eines fluoreszenz-basierten Assays für die GABA-Transporter oder um FRET- bzw. LRET-Techniken an diesen Transportern zu nutzen, ist es notwendig Fluoreszenzliganden zu entwickeln, die selektiv und gut an die unterschiedlichen GAT binden. Das nächste Kapitel gibt eine kurze Übersicht über bereits bekannte potente Inhibitoren.

1.3.1 Subtypenselektive Inhibitoren der GAT

Die Entwicklung subtypenselektiver Substanzen begann mit der Untersuchung von Muscimol (**3**), einem Naturstoff, der aus dem Pilz *Amanita muscaria* gewonnen werden kann, einem cyclischen Struktur analogon der γ -Aminobuttersäure (GABA **2**, Abb. 8).

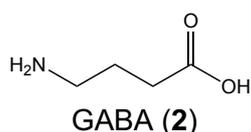
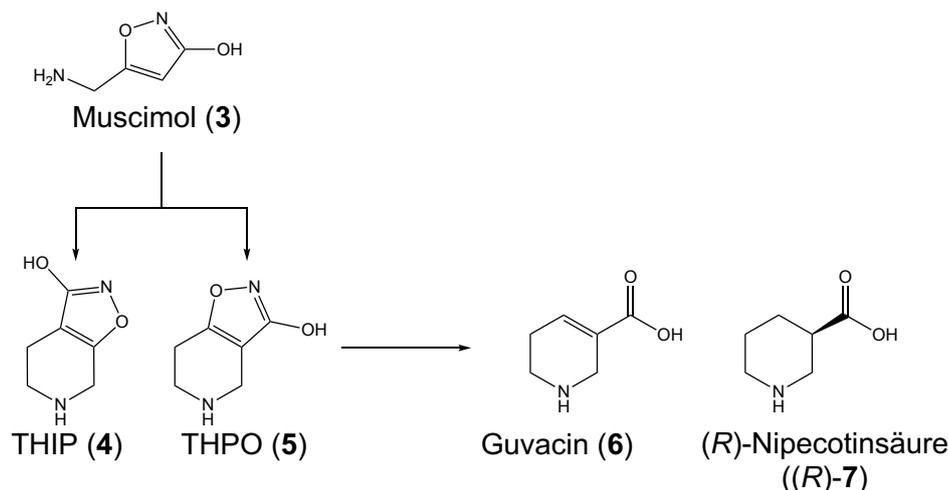


Abb. 8 γ -Aminobuttersäure.

Bei (**3**) handelt es sich sowohl um einen GABA_A-Rezeptoragonist, als auch um einen GABA-Uptake Inhibitor. Ausgehend von der Grundstruktur von Muscimol (**3**) wurden die beiden Isomeren 4,5,6,7-Tetrahydroisoxazol[5,4-c]pyridin-3-ol (THIP, **4**) und 4,5,6,7-Tetrahydroisoxazol[4,5-c]-pyridin-3-ol (THPO, **5**) entwickelt. Bei **4** handelt es sich um einen selektiven GABA_A-Agonist, wohingegen **5** ein selektiver GABA-Reuptake Hemmer ist. Die beiden Wirkungen von Muscimol konnten somit getrennt werden. Durch weitere Strukturvariationen von **5** fand man dann die deutlich potenteren und für GABA spezifischen Uptake-Inhibitoren Guvacin (**6**) und (*R*)-Nipecotinsäure ((*R*)-**7**)^[58] (Schema 1).



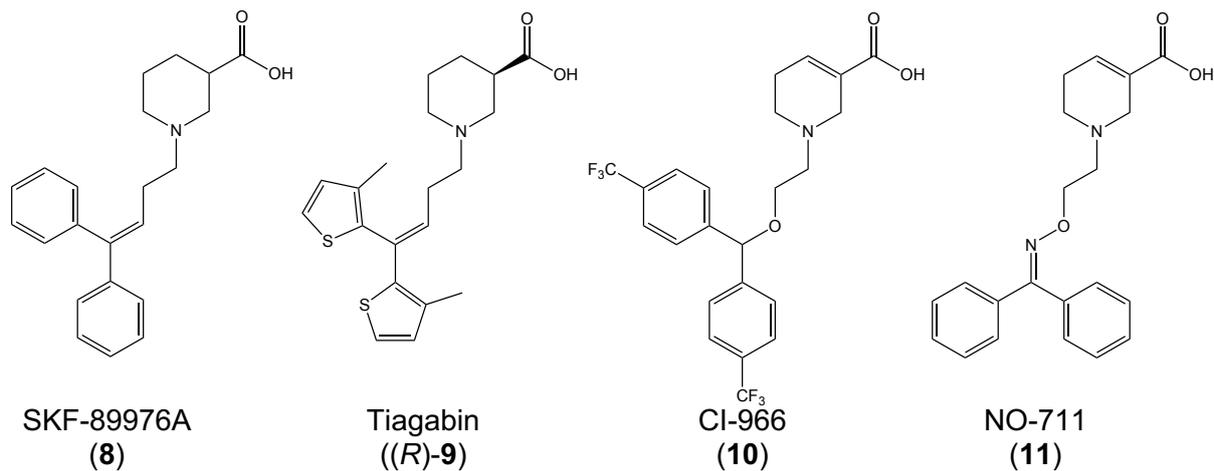
Schema 1 Entwicklung der Grundkörper selektiver GAT Inhibitoren.

Diese Verbindungen liegen jedoch bei physiologischem pH-Wert als Zwitterionen vor, die zu polar sind, um durch die Blut-Hirn-Schranke zu gelangen. Um dieses Problem zu umgehen, begann man vor knapp 30 Jahren, die ersten lipophilen Derivate von **6** und **7** zu entwickeln.^[59] Dabei zeigte sich, dass die Einführung von kleinen Resten wie einer Methylgruppe am Stickstoff die inhibitorische Potenz der Verbindungen verringert, große, sterisch anspruchsvolle Reste führen jedoch zu einer deutlichen Erhöhung der Wirksamkeit.^[60] Durch Variation der Reste kann, wie im nächsten Kapitel gezeigt wird, auch eine gewisse Selektivität für die verschiedenen Subtypen erreicht werden.

1.3.1.1 mGAT1-selektive Inhibitoren

Für die neuronale Wiederaufnahme von GABA aus dem synaptischen Spalt ist der Subtyp mGAT1 der wichtigste. Bei den meisten potenten Derivaten, die an mGAT1 binden, handelt es sich um lipophile Derivate von **6** und **7**. Diese Verbindungen enthalten im Allgemeinen ein cyclisches Amin und eine Alkylkette, die mit einem aromatischen Rest verbunden ist.^[61] Die bekanntesten Derivate, die diesem einfachen Bauplan folgen und Selektivität für mGAT1 besitzen sind SKF-89976A (**8**), Tiagabin ((*R*)-**9**), CI-966 (**10**) und NO-711 (**11**) (Tabelle 2).^[62] Tiagabin muss aus dieser Reihe noch einmal besonders hervorgehoben werden, da es als erster GABA-Uptake-Inhibitor unter den Handelsnamen Gabitril® sowohl in den USA als auch in Deutschland als Antiepileptikum zur add-on-Therapie von fokalen Anfällen zugelassen wurde.

Tabelle 2 mGAT1 selektive Inhibitoren



Eintrag	Verbindung	Uptake Inhibition (pIC ₅₀ ± SEM) ^a			
		mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	8	6.16 ± 0.05	3.43 ± 0.07	3.71 ± 0.04	3.56 ± 0.06
2	(R)-9	6.88 ± 0.12	100 μM / 50.3% ^b	100 μM / 64.1% ^b	100 μM / 73.4% ^b
3	10	6.75 ± 0.09	100 μM / 50.0% ^b	4.19 ± 0.07	100 μM / 38.9% ^b
4	11	6.83 ± 0.06	3.20 ± 0.09	3.62 ± 0.04	3.07 ± 0.05

^a Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die aktuellsten Werte gemessen an unserem Arbeitskreis verwendet

^b Verbleibender [³H]GABA-Uptake in Gegenwart von 100 μM Testsubstanz

Ausgehend von diesen ersten auch *in vivo* potenten Inhibitoren entwickelte die Gruppe von Andersen *et al.* eine Vielzahl neuer Inhibitoren, die den Uptake von GABA aus dem synaptischen Spalt spezifisch an mGAT1 hemmen. Bei den meisten Verbindungen handelt es sich auch hier um Derivate der Nipecotinsäure (*rac-7* oder *(R)-7*), die am Stickstoff einen Alkyl-Spacer tragen, an dessen Ende sich zwei aromatische Reste befinden. Intensive Untersuchung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen zeigten, dass sich die Einführung von Heteroatomen mit freien Elektronenpaaren zum Beispiel in Form einer gesättigten Ether- oder einer Vinylether-Einheit in einen um ein bis zwei Atome verlängerten Spacer zwischen Nipecotinsäure und aromatischen Rest vorteilhaft auf die biologische Aktivität auswirkt. Die aromatischen Reste müssen dabei auch nicht „symmetrisch“ am terminalen C-Atom der Alkylkette hängen, sondern können auch „asymmetrisch“ angeordnet sein.^[61, 63-67]

Einige Vertreter dieser Inhibitoren zeigt Abb. 9. Bemerkenswert ist dabei die Tatsache, dass Verbindung *((R)-12)* im Vergleich zu Tiagabin eine deutlich höhere Aktivität an mGAT1 zeigt, obwohl sie sich von Tiagabin nur durch einen zusätzlichen Sauerstoff, wodurch eine Vinylether Gruppe entsteht, unterscheidet.

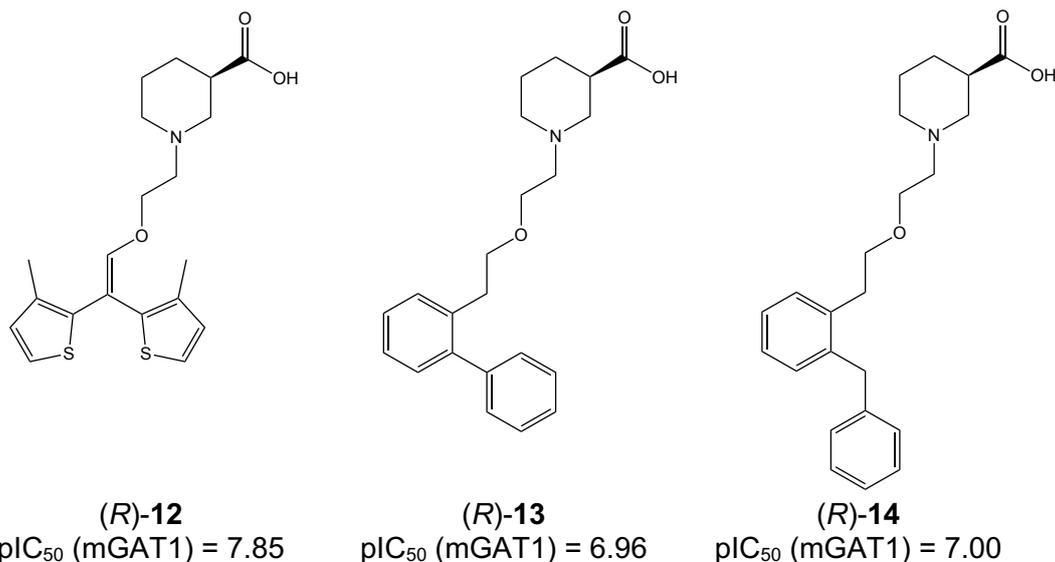


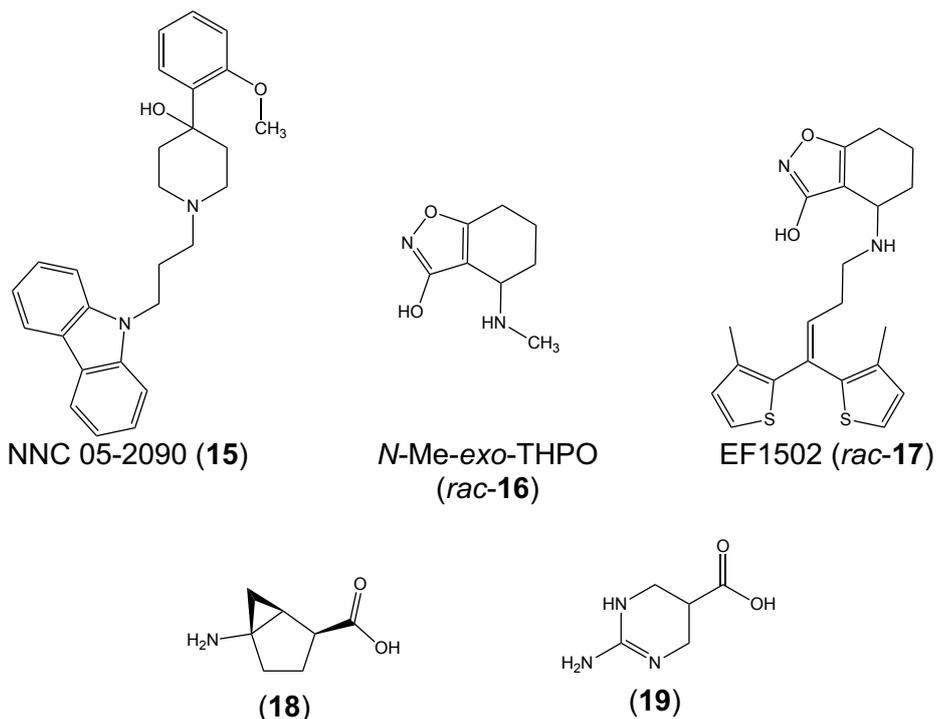
Abb. 9 Neuere potente mGAT1-Inhibitoren. Die pIC₅₀-Werte wurden aus den publizierten IC₅₀-Werten berechnet.^[66-67]

1.3.1.2 mGAT2-selektive Substanzen

Es ist bis heute nicht bekannt, ob mGAT2 pharmakologisches Potential besitzt. Es sind auch nur wenige mGAT2 selektive Inhibitoren bekannt. Eine der ersten mGAT2 selektiven Substanzen ist das von Thomson *et al.* entwickelte NNC 05-2090 (**15**, Tabelle 3, Eintrag 1) das eine mindestens um den Faktor 10 höhere Affinität zu mGAT2 besitzt als zu den anderen Subtypen.^[68] Clausen *et al.* entwickelten ausgehend von der nur schwach wirksamen Aminosäure (*RS*)-*N*-Methyl-*exo*-THPO (*rac*-**16**, Tabelle 3, Eintrag 2) die Substanz EF1502 (**17**, Tabelle 3, Eintrag 3), die sowohl an mGAT1 als auch an mGAT2 aktiv ist, dafür nur eine geringe Inhibition von mGAT3 und mGAT4 bewirkt.^[69] Im Jahr 2014 wurde von Kobayashi *et al.*^[70] ein chiraler Bicyclus gefunden (**18**, Tabelle 3, Eintrag 4), der mit einem pIC₅₀-Wert von 6.23 eine sehr hohe inhibitorische Potenz an mGAT2 hat und an den übrigen Subtypen nur eine sehr geringe bis keine inhibitorische Potenz zeigt. Im selben Jahr wurde von Al-Khawaja *et al.*^[71] die cyclische Verbindung (**19**, Tabelle 3, Eintrag 5) publiziert, die eine ähnlich gute Selektivität bezüglich mGAT2 zeigt wie **18**, allerdings eine deutlich geringere inhibitorische Potenz aufweist.

Bei näherer Betrachtung der Strukturen (**15**) und (*rac*-**17**) fällt auf, dass diese sich stark von den Inhibitoren der anderen Subtypen unterscheiden. Bei NNC 05-2090 (**15**) ist keine Säurefunktion vorhanden, während die Säurefunktion bei EF1502 (*rac*-**17**) bioisoster durch einen annelierten Isoxazolring ersetzt ist. Bisher sind keine detaillierten Studien zur Struktur-Wirkungs-Beziehung (SAR) für mGAT2 bekannt. Diese Beispiele zeigen jedoch, dass sowohl Aminosäureinheit als auch der lipophile Rest einen großen Einfluss auf die Subtypenselektivität besitzen.

Tabelle 3 mGAT2 selektive Substanzen.



Eintrag	Verbindung	Uptake Inhibition (pIC ₅₀) ^a			
		mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	15	4.72	5.85	4.39	4.82
2	<i>rac</i> - 16 ^b	3.35	< 2.52	< 2.52	< 2.52
3	<i>rac</i> - 17 ^b	5.15	4.59	< 3.52	< 3.52
4	18 ^b	< 4.00	6.23	< 4.00	4.12
5	19 ^b	< 3.00	5.6 ± 0.11	4.4 ± 0.09	4.0 ± 0.03

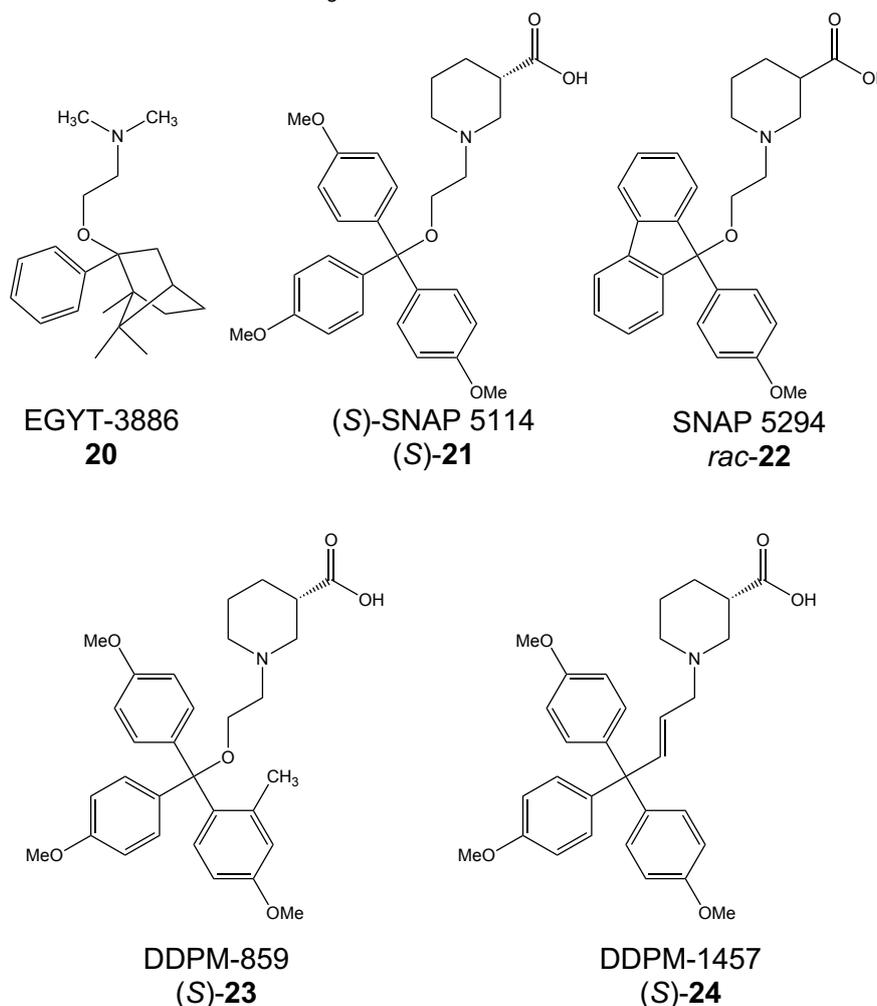
^a Keine SEM-Werte in der Literatur angegeben

^b Die pIC₅₀-Werte wurden aus publizierten Werten berechnet [68-71]

1.3.1.3 mGAT3- und mGAT4-selektive Substanzen

Selektive und hoch affine Verbindungen, die an mGAT3 bzw. mGAT4 binden, sind bis heute nicht bekannt. Dhar *et al.* entwickelten ausgehend von EGYT-3886 (**20**, Tabelle 4), einem bicyclischen Cycloheptanderivat, das Affinität zu allen vier GABA-Transportersuptypen aufweist (Tabelle 4, Eintrag 1), als Leitstruktur eine Reihe neuer Inhibitoren.

Tabelle 4 mGAT3 und mGAT4 selektive Verbindungen.



Eintrag	Verbindung	Uptake Inhibition (pIC ₅₀ ± SEM)			
		mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	20 ^[72]	4.59 ^a	4.41 ^b	4.52 ^c	4.34 ^d
2	((S)- 21) ^e	4.07 ± 0.09	100 μM / 56% ^f	5.29 ± 0.04	5.71 ± 0.20
3	<i>rac</i> - 22) ^e	100 μM / 73.1% ^f	100 μM / 66.3% ^f	4.03 ± 0.05	4.52 ± 0.08
4	((S)- 23)	4.19 ± 0.07	4.12 ± 0.08	4.85 ± 0.04	5.78 ± 0.03
5	((S)- 24)	4.40 ± 0.05	4.42 ± 0.11	5.47 ± 0.02	5.87 ± 0.08

^a hGAT-1; ^b hBGT-1; ^c rGAT-2; ^d hGAT-3; ^e Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die aktuellsten, im Arbeitskreis gemessenen Werte verwendet; ^f Verbleibender [³H]GABA-Uptake in Gegenwart von 100 μM Testsubstanz

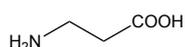
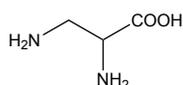
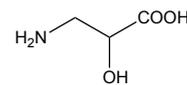
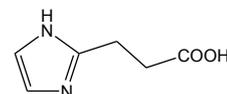
Dabei verglichen Sie (**20**) mit der damals bereits bekannten und ebenfalls eine Aminoethoxyfunktion enthaltenden mGAT1-selektiven Verbindung **10**. Auf der Grundlage dieses Vergleiches synthetisierten sie eine Reihe von Triarylنيپicotinsäurederivaten. Diese Untersuchungen führten zu den Verbindungen (S)-SNAP 5114 ((S)-**21**, Tabelle 4, Eintrag 2) und SNAP 5294 (**22**, Tabelle 4, Eintrag 3). (S)-**21** zeigt nur eine geringe inhibitorische Potenz

an mGAT1 und mGAT2, allerdings eine moderate inhibitorische Potenz an mGAT3 und mGAT4. Somit kann es als subtypenselektiv für diese beiden Transportersubtypen angesehen werden. SNAP 5294 wurde in der Literatur zudem als mGAT3-selektiv beschrieben. Dies konnte jedoch durch Messungen in unserem Arbeitskreis nicht bestätigt werden (vgl. Tabelle 4, Eintrag 3).

Dahr *et al.* postulieren drei Strukturmerkmale, die für mGAT4-Selektivität wichtig sind: ein C2-Alkylspacer zwischen dem Ringstickstoff und dem Ethersauerstoff, ein tertiäres C-Atom, das an den Ethersauerstoff gebunden ist. Außerdem sind drei para-substituierte aromatische Reste notwendig, die an dem tertiären C-Atom hängen.^[72] Diesen Strukturmerkmalen folgend wurde an unserem Arbeitskreis zum einen DDPM-859 (S)-**23** synthetisiert, das eine ähnliche inhibitorische Potenz an mGAT4 besitzt wie (S)-SNAP-5114 ((S)-**22**, Tabelle 4, Eintrag 4), jedoch eine bessere Subtypenselektivität bezüglich der anderen Transportersubtypen aufweist. Zum anderen wurde mit DDPM-1457 (S)-**24** eine Substanz gefunden die eine höhere inhibitorische Potenz an mGAT3 und mGAT4 besitzt als (S)-SNAP-5114, bei vergleichbarer Subtypenselektivität ((S)-**24**, Tabelle 4, Eintrag 5).^[73]

In unserem Arbeitskreis wurden von Kragler ausgehend von β -Alanin (**25**, Tabelle 5, Eintrag 1) sowie (RS)-Diaminopropionsäure (rac-**26**, Tabelle 5, Eintrag 2), welche beide an mGAT3 und mGAT4 eine höhere Potenz besitzen als an mGAT1 und mGAT2, eine Reihe von strukturell verwandten Aminosäuren auf ihre Selektivität gegenüber den mGATs untersucht.^[74] Dabei wurde (RS)-Isoserin (rac-**27**, Tabelle 5, Eintrag 3) das bis dahin nicht als GAT Inhibitor bekannt war, als neue Leitstruktur für die Entwicklung potenter Inhibitoren für mGAT3 und mGAT4 entdeckt. Im Rahmen dieser Studie wurde von Kragler die Aminosäure (2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)essigsäure (**28**, Tabelle 5, Eintrag 4) als die bis dahin erste mGAT3-selektive Aminosäure, mit einem pIC₅₀-Wert von 3.62 an mGAT3 und so gut wie keiner inhibitorischen Potenz an den anderen Transportersubtypen, identifiziert. Ebenfalls in unserem Arbeitskreis fand Wörlein die Verbindung 3-Imidazol-2-ylpropionsäure (**29**, Tabelle 5, Eintrag 5), die mGAT3 mit einem pIC₅₀-Wert von 4.54 zwar nur moderat inhibiert, aber im Vergleich zu den drei anderen mGATs eine deutliche Selektivität für mGAT3 aufweist.^[75]

Tabelle 5 mGAT3 und mGAT4 selektive Aminosäuren

 β -Alanin (**25**)*(RS)*-2,3-Diamino-
propionsäure (*rac*-**26**)*(RS)*-Isoserin (*rac*-**27**)(2-Amino-1,3-thiazol-
4-yl)essigsäure (**28**)3-Imidazol-2-yl-
propionsäure (**29**)

Eintrag	Verbindung	Uptake Inhibition ($\text{pIC}_{50} \pm \text{SEM}$) ^a			
		mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	25	2.59 ± 0.03	3.48 ± 0.11	4.66 ± 0.06	4.46 ± 0.13
2	<i>rac</i> - 26	3.11 ± 0.02	3.50 ± 0.12	4.66 ± 0.08	5.05 ± 0.02
3	<i>rac</i> - 27	2.33 ± 0.05	3.39 ± 0.11	4.87 ± 0.05	4.78 ± 0.14
4	28	1 mM / 98.2% ^b	1 mM / 76.5% ^b	3.62 ± 0.04	1 mM / 54.6% ^b
5	29	1 mM / 62.8% ^b	3.28 ± 0.12	4.54 ± 0.15	3.51 ± 0.03

^a Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die aktuellsten Werte gemessen an unserem Arbeitskreis verwendet

^b Verbleibender [³H]GABA-Uptake in Gegenwart von 100 μM Testsubstanz

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die GABA-Transportproteine vielversprechende Targets für die Therapie von Krankheiten darstellen, die durch eine verminderte GABAerge Neurotransmission verursacht werden. Bis zum heutigen Zeitpunkt gibt es für mGAT1 potente und selektive Inhibitoren. Substanzen die mit hoher Affinität und Subtypenselektivität an mGAT2-4 binden sind jedoch noch nicht bekannt. Aber die bis zum jetzigen Zeitpunkt gesammelten Daten können als Ausgangspunkt genutzt werden, um neue Verbindungen zu synthetisieren, die zur weitergehenden Charakterisierung der Transportproteine auf molekularer Ebene zum Beispiel durch FRET- oder LRET-Techniken genutzt werden können respektive um neue Inhibitoren zu entwickeln, die als Rezeptorliganden für fluoreszenz-basierte Bindungsassays eingesetzt werden können.

2. Zielsetzung:

2.1 Entwicklung und Synthese von Fluoreszenzliganden für GABA-Transporter

Wie in den vorherigen Kapiteln dargelegt bietet die Fluoreszenzspektroskopie vielfältige Möglichkeiten Biomoleküle zu untersuchen und zu vermessen. Gleichzeitig sind die GABA-Transporter interessante Targets in der pharmakologischen Forschung, weshalb sie als Zielmoleküle für diese Arbeit gewählt wurden. Um einen neuen fluoreszenzbasierten Bindungsassay zur Bestimmung der Aktivität von Substanzen an den GABA-Transporter entwickeln zu können, benötigt man Liganden, die einen Fluorophor tragen und an das gewünschte Target binden. Ausgehend von den von Knutsen *et al.* entwickelten allgemeinen Struktur-Aktivitäts-Beziehungen für GABA-Transporter sollten in dieser Arbeit potentielle fluoreszierende GABA-Uptake-Inhibitoren entwickelt werden. Diese Struktur-Aktivitäts-Beziehungen besagen, dass Inhibitoren der GABA-Transporter im Allgemeinen aus einem cyclischen Amin oder einer cyclischen Aminosäure bestehen, die über einen Alkylspacer unterschiedlicher Kettenlänge mit einem Diarylrest verbunden sind.^[61] Es gibt dabei verschiedene Möglichkeiten die Potenz und die Subtypenselektivität von Verbindungen an den GABA-Transportern zu verbessern: Zum einen beeinflusst das cyclische Amin bzw. die Aminosäure die Subtypenselektivität, weshalb unterschiedliche cyclische Amine und Nipicotinsäure für die Zielverbindungen in Frage kamen. Zum anderen spielt die Kettenlänge zwischen cyclischem Amin und Diarylrest eine entscheidende Rolle für die Potenz an den GATs und zuletzt kann auch die Diaryleinheit variiert werden, in dem sie „symmetrisch“ oder „asymmetrisch“ aufgebaut wird. Bei meiner Arbeit sollte ein Fluorophor verwendet werden, der die „symmetrisch“ bzw. „asymmetrisch“ aufgebaute Diaryleinheit imitieren kann.

Das Zusammenspiel der drei Variablen, der Aufbau der cyclischen Aminoereinheit, des Spacers und der Diarylfunktion, sollte in dieser Arbeit systematisch untersucht werden, um potentielle Fluoreszenzliganden für die GABA-Transporter zu finden (Abb. 10).

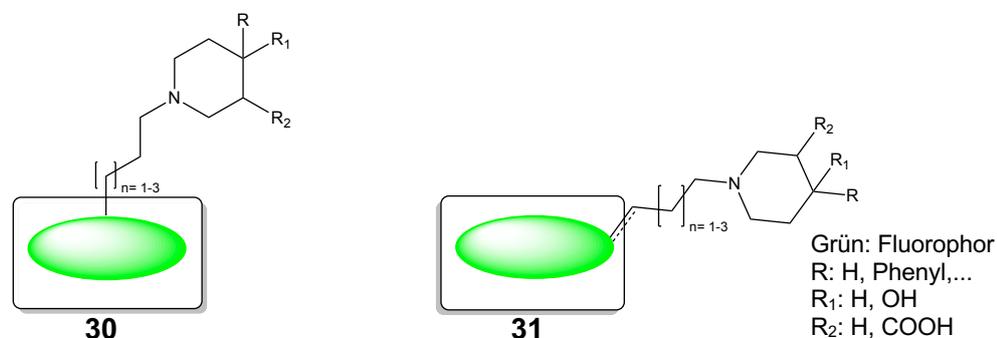
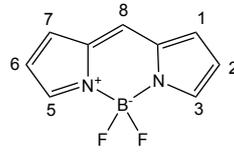


Abb. 10 Musterstrukturen der Zielverbindungen.

Als Fluorophor sollten Difluorboraindacene (abgeleitet von 4,4-Difluoro-4-bora-3a,4a-diazas-indacen, kurz BODIPY **32**, Abb. 11) verwendet werden. Diese Fluorophorklasse wurde 1968 von Treibs und Kreuzer^[76] eingeführt und findet aufgrund seiner herausragenden optischen

und physikochemischen Eigenschaften vielfältige Verwendung. Dazu zählen unter anderem die hohe thermische und photochemische Stabilität dieser Verbindungen und die Tatsache, dass sie unter physiologischen Bedingungen stabil sind.



BODIPY 32

Abb. 11 Das BODIPY Grundgerüst.

BODIPYs verfügen über herausragende spektroskopische Eigenschaften wie große molare Absorptionskoeffizienten, relativ hohe Fluoreszenzquantenausbeuten, hohe Photostabilität und die Absorptions- und Fluoreszenzemissionsspektren liegen im sichtbaren Bereich des Lichtes (≥ 500 nm).^[77-78] Neben diesen für die Fluoreszenzspektroskopie wichtigen Eigenschaften sollten die BODIPYs für das vorliegende Projekt verwendet werden, da sie hinsichtlich Größe und Polarität den Diarylresten bekannter GABA-Transporter-Inhibitoren wie zum Beispiel des Tiagabins (*R*)-**9** oder NNC 05-2090 (**15**) ähnlich sind, wodurch sie einen günstigen Ausgangspunkt für die Entwicklung von Fluoreszenzliganden für die GABA-Transporter bilden (Abb.12).

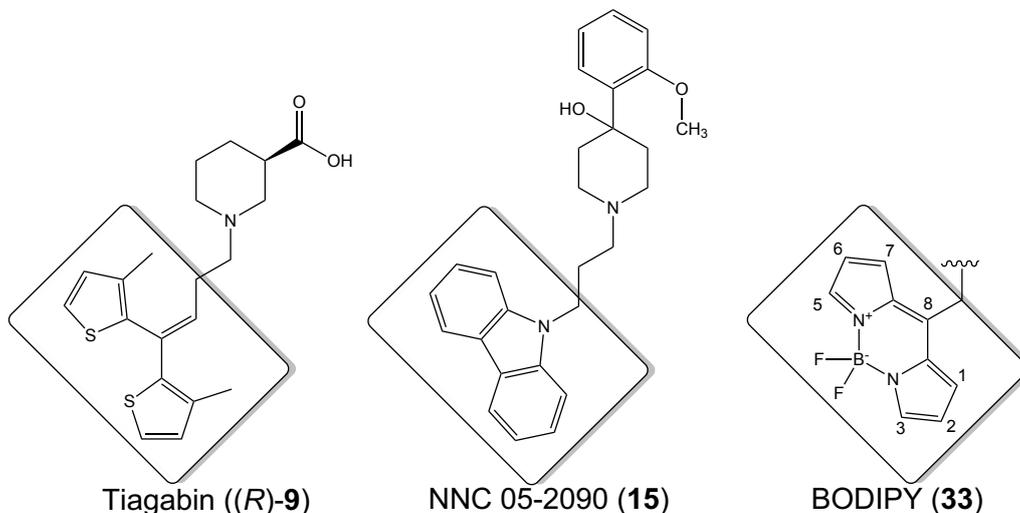


Abb. 12 Vergleich der Diarylreste bekannter GAT Inhibitoren mit dem BODIPY-Grundgerüst.

Zudem kann das BODIPY-Grundgerüst auch als symmetrischer Diarylrest verwendet werden, wenn es über die Position 8, oft auch als *meso*-Position bezeichnet, an den Spacer, der zu polaren Amino- oder Aminosäuregruppen führt, angeknüpft wird, oder auch als asymmetrischer Diarylrest, wenn sich die Verknüpfungsstelle in Position 3 befindet.

2.2 Extrinsische Fluoreszenzmarker für Proteine

Extrinsische Fluoreszenzmarker sind fluoreszierende Verbindungen, die nativ nicht im Protein vorkommen, jedoch mit bestimmten Aminosäuren des Proteins, wie zum Beispiel Cystein, reagieren und so einen Fluorophor kovalent an das Protein binden. Dem gegenüber stehen

intrinsische Fluorophore. Darunter versteht man nativ im Protein vorkommende fluoreszierende Aminosäuren, wie zum Beispiel Tryptophan.

Wie in der Einleitung bereits dargestellt sind die Strukturen der SLC-6-Transporterfamilie noch nicht endgültig aufgeklärt. Eine Möglichkeit Informationen über den Aufbau eines Transporters oder über Konformationsänderungen des Proteins während des Transportes zu gewinnen, ist die Verwendung von FRET- bzw. LRET-Techniken, da der Energie Transfer nur stattfindet, wenn Donor und Akzeptor in einem Abstand von maximal 10 nm voneinander entfernt sind. Somit kann man, wie in der Einleitung erklärt, diese Techniken als „molekulares Metermaß“ verwenden.

Die Arbeitsgruppe von Prof. H. Sitte an der Medizinischen Universität Wien hat ein Verfahren beruhend auf LRET entwickelt, mit dem sie schon erfolgreich erste LRET-Messungen am LeuT_{Aa}-Transporter^[79-81] aber auch an Transportern anderer Familien wie zum Beispiel den Glutamat-Transporter EAAT3^[82] durchgeführt haben. Um das Messverfahren zu verbessern und die Validität zu erhöhen, benötigten Sie ein Molekül, das über die Aminosäure Cystein an das Protein gebunden werden kann und an dem der Fluorophor an einen möglichst kurzen Linker gebunden ist. Eine weitere Vorgabe war, dass der Linker keine funktionellen Gruppen enthalten sollte, sondern nur aus einer Alkylkette bestehen sollte, damit eine Verfälschung der Messdaten durch Wechselwirkungen zwischen Linker und anderen funktionellen Gruppen des Proteins ausgeschlossen sind.

Diese Verbindungen, d.h. Affinitätsmarker mit einer fluorophoren Gruppe für die Arbeitsgruppe von Prof. H. Sitte zu synthetisieren, war das zweite Ziel meiner Arbeit. Als reaktive Gruppe sollte Maleinimid verwendet werden, da Maleinimid selektiv mit der Thiolgruppe von Cysteinen unter Bildung einer Mercaptopyrrolidindion-Gruppe reagieren kann.^[83] Das Maleinimid sollte dabei durch eine kurze Alkylkette, die nur drei bis fünf C-Atome lang ist, mit dem Fluorophor verbunden werden. Als Fluoreszenzfarbstoff sollten wieder BODIPYs verwendet werden, zum einen aufgrund der im vorherigen Abschnitt besprochenen spektroskopischen Eigenschaften zum anderen, da es in der Literatur bereits Beispiele für Experimente gibt, bei denen BODIPYs erfolgreich für FRET- bzw. LRET-Messungen sowohl *in vitro*^[22, 25, 84] als auch *in vivo*^[29] eingesetzt wurden.

3. Theoretischer Teil

3.1 Entwicklung und Synthese der Fluoreszenzliganden

3.1.1 Difluorborindacene

Wie bereits in der Zielsetzung erwähnt, wurden die ersten Verbindungen aus der Molekülklasse der Difluorborindacene bereits 1968 von Treibs und Kreuzer veröffentlicht. Da sich die Struktur des BODIPY-Grundkörpers **32** von *s*-Indacene **34** ableitet, erfolgt die Nummerierung in Analogie zu der Kohlenstoffstammverbindung. Die 8-Position wird dabei wie in Porphyrinsystemen häufig als *meso*-Position bezeichnet (Abb.13).^[78]

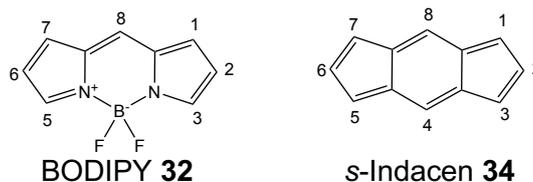


Abb. 13 Nummerierungsschema für das BODIPY-Gerüst.

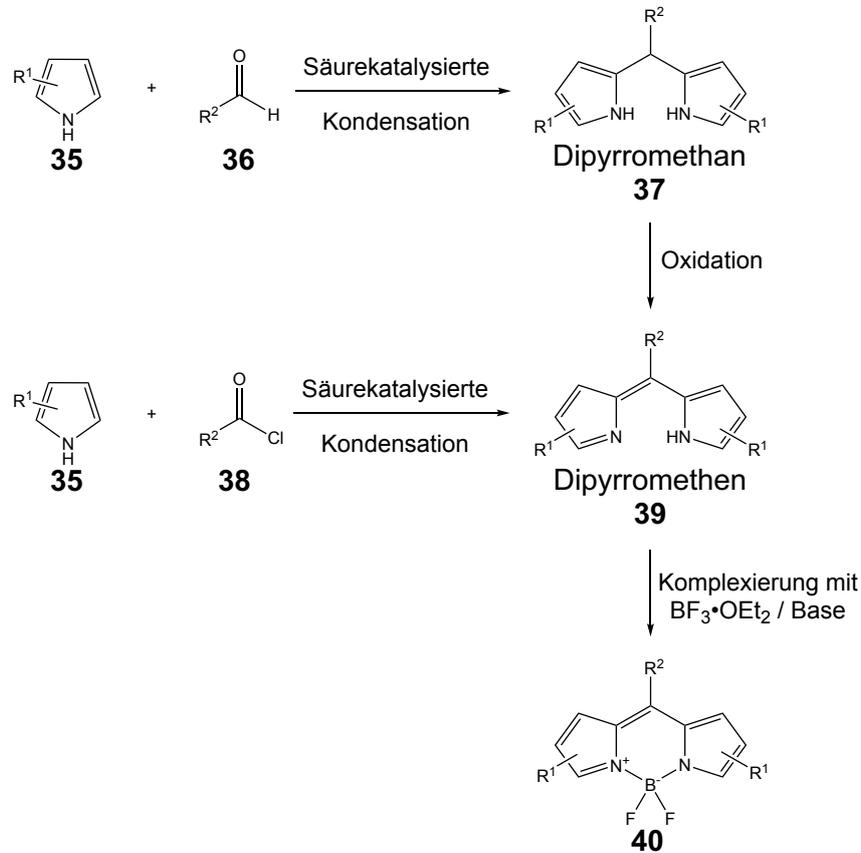
Die Bedeutung dieser Farbstoffklasse für die Wissenschaft wurde erst später in den 1990er Jahren erkannt. Seitdem wurden tausende unterschiedlicher BODIPYs synthetisiert und in verschiedenen Studien angewendet.^[12] Aufgrund der strukturellen Vielfalt der BODIPYs wird im Folgenden ein kurzer Überblick über die Synthesemöglichkeiten und der verschiedenen Modifikationen des Grundgerüsts gegeben.

3.1.1.1 Allgemeine Synthese des BODIPY-Grundgerüsts

Die Synthese von BODIPYs erfolgt in einem zweistufigen Prozess, bei dem zunächst das Grundgerüst selbst aufgebaut wird, dass dann mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in Gegenwart einer Base komplexiert wird.

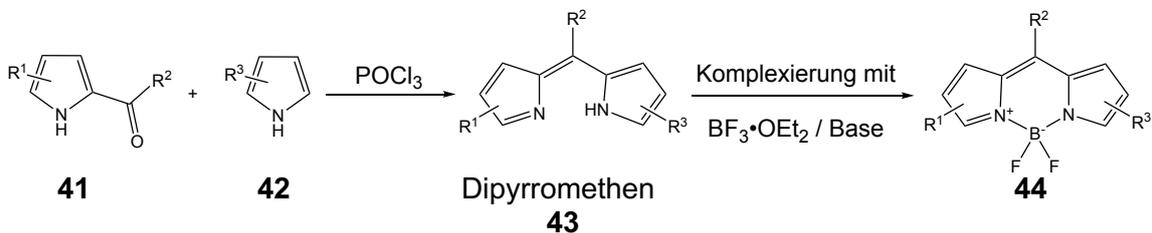
Der Aufbau des Grundgerüsts symmetrischer BODIPYs (Schema 2) beruht, abgeleitet von der Porphyrinchemie, auf der Kondensation von Pyrrolen **35** mit Carbonylverbindungen wie Aldehyden oder Säurechloriden. Dazu wird ein Pyrrolderivat mit einem Aldehyd **36** unter Säurekatalyse, z.B. durch Verwendung von Trifluoressigsäure, zu Dipyrrromethan **37** umgesetzt, das dann unter Verwendung von DDQ (2,3-Dichlor-5,6-dicyano-*p*-benzochinon) oder *p*-Chloranil (2,3,5,6-Tetrachloro-*p*-benzochinon) zum jeweiligen Dipyrrromethenderivat **39** oxidiert wird. Es sind jedoch nur wenige Beispiele bekannt, bei denen der für diese Umsetzung verwendete Aldehyd nicht aromatisch ist, da die Oxidation von Dipyrrromethan zu Dipyrrromethenderivaten mit aliphatischen Resten im Normalfall nicht zum Erfolg führt.^[12] Für den Aufbau symmetrischer BODIPYs mit aliphatischen Resten in *meso*-Position verwendet man üblicherweise Säurechloride **38**. Dabei werden Pyrrolderivat und Säurechlorid direkt miteinander zur Reaktion gebracht. Eine Zugabe von Trifluoressigsäure ist in diesem Fall nicht erforderlich, da die *in situ* entstehende Salzsäure als Katalysator ausreicht. Zudem entsteht bei dieser Reaktion gleich das entsprechende Dipyrrromethenderivat **39**, so dass sich eine

Oxidation erübrigt. Bei beiden Synthesewegen folgt dann die Komplexierung des jeweiligen Dipyrrromethenderivates mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in Gegenwart einer Base, wofür meistens tertiäre Amine eingesetzt werden (Schema 2).^[77-78]



Schema 2 Allgemeines Syntheschema symmetrischer BODIPY-Farbstoffe.

Die Synthese asymmetrischer BODIPYs gelingt durch die Kondensation eines 2-Acylpyrrols **41** mit einem Pyrrolmolekül **42**, das an allen Positionen bis auf die 1- und 2-Position substituiert sein kann (Schema 3). Als Hilfsreagenz wird dabei POCl_3 benötigt. Die dabei entstehenden Dipyrrromethenderivate **43** werden wieder mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in Gegenwart einer Base behandelt, um sie in die BODIPYs **44** zu überführen.



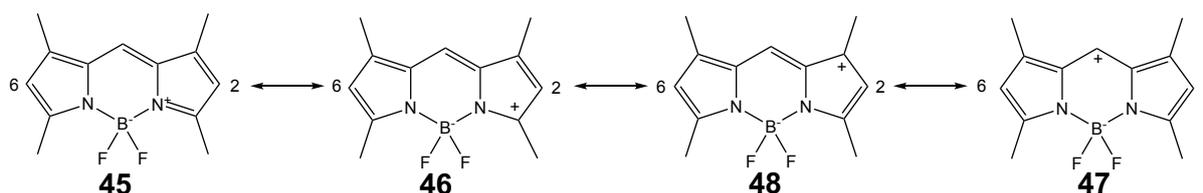
Schema 3 Allgemeines Syntheschema asymmetrischer BODIPY-Farbstoffe.

Bei jeder der gezeigten Syntheserouten ist es dabei möglich BODIPY-Grundgerüste mit funktionellen Gruppen zu erhalten, die dann für weitere Modifizierungen in Folgereaktionen genutzt werden können.

3.1.1.2 Modifizierungen des BODIPY-Grundgerüsts

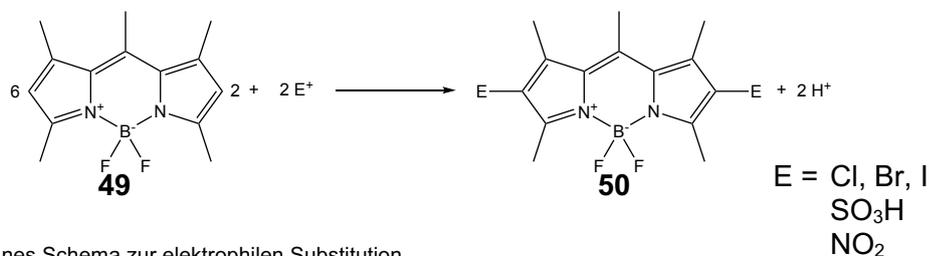
Durch das gesteigerte Interesse an den BODIPYs hat auch die Zahl der Methoden zu ihrer Funktionalisierung stetig zugenommen. Von den zahllosen Möglichkeiten wird hier nur ein kleiner Ausschnitt vorgestellt, der sich zudem auf BODIPYs beschränkt, die in der *meso*-Position aliphatische Reste tragen.

Das BODIPY-Grundgerüst kann durch elektrophile und nucleophile Substitutionsreaktionen sowie durch metallkatalysierte Kreuzkupplungen modifiziert werden. Bei den elektrophilen Substitutionsreaktionen erfolgt der Angriff selektiv in 2- und 6-Position des BODIPY-Gerüsts. Dies kann anhand der mesomeren Grenzformen der Verbindungen erklärt werden, bei denen an diesen Positionen keine positive Ladung auftritt, weshalb hier die Elektronendichte höher ist (Schema 4).^[77-78]



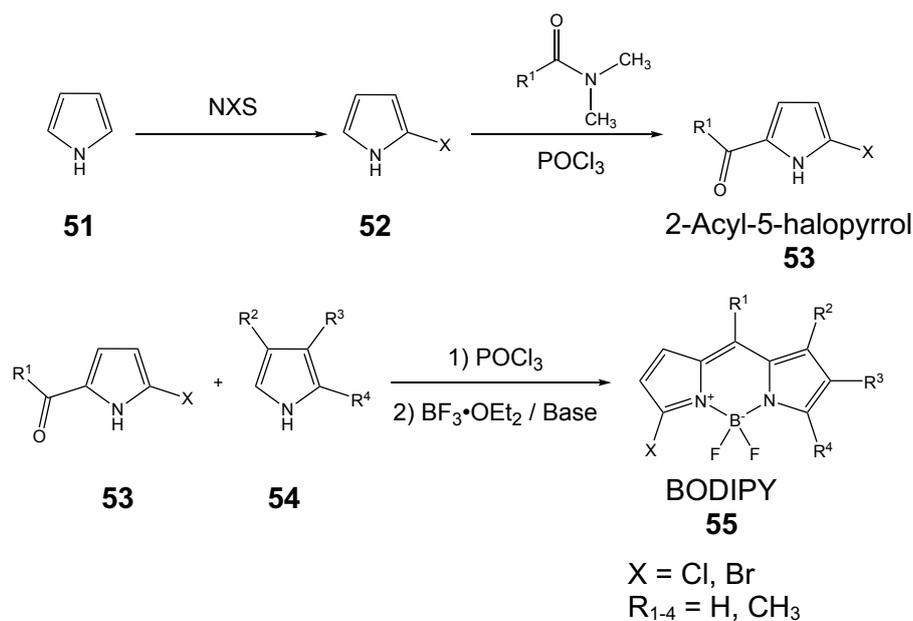
Schema 4 Mesomere Grenzstrukturen des BODIPYs **45**.^[77]

Dabei muss man an dieser Stelle allerdings auch erwähnen, dass das „nackte“ BODIPY-System ohne Methylsubstituenten bisher nicht bekannt ist. Mit Methylgruppen tragenden BODIPY-Verbindungen sind Sulfonierungs-^[85], Nitrierungs-^[86] oder Halogenierungsreaktionen^[87-90] möglich. (Schema 5).



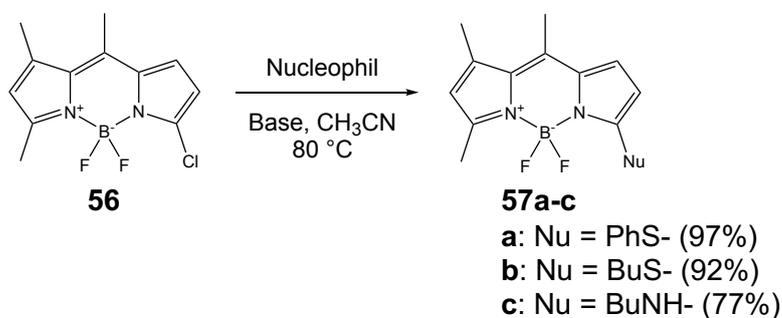
Schema 5 Allgemeines Schema zur elektrophilen Substitution.

Für nucleophile Substitutionen ist der BODIPY-Grundkörper zugänglich, wenn geeignete Abgangsgruppen vorhanden sind. Die BODIPY-Derivate **55** mit den erforderlichen Abgangsgruppen lassen sich dabei über die entsprechenden 2-Acyl-5-halopyrrol-Derivate **53** erhalten, in dem diese mit zumindest in 5-Position unsubstituierten Pyrrol-Derivaten **54** mit POCl_3 als Hilfsreagenz kondensiert und anschließend zum Aufbau des zentralen Diazaborinrings unter basischen Bedingungen mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ behandelt werden. Die erforderlichen 2-Acyl-5-halopyrrole **53** können dabei durch Halogenierung von Pyrrol (**51**) mit zum Beispiel *N*-Brom- oder *N*-Chlorsuccinimid und anschließender Vilsmeier-Haack-Reaktion der gebildeten Halogenverbindung **52** mit einem Säurechlorid dargestellt werden (Schema 6).^[91]



Schema 6 Selektive Synthese von in 3-Position monohalogenierten BODIPYs.^[91]

Durch Reaktionen mit Nucleophilen können die monohalogenierten BODIPY-Derivate **55** dann weiter funktionalisiert werden. Nucleophile Substitutionsreaktionen an halogenierten BODIPY-Derivaten mit aliphatischen bzw. aromatischen Thiolen und aliphatischen Aminen als Reaktionspartner wurden z.B. von Leen *et al.* 2011 veröffentlicht. Dabei wurden ausgehend von dem 3-Chlor-BODIPY-Derivat **56** die Substitutionsprodukte **57a-c** mit Ausbeuten zwischen 77-97% erhalten (Schema 7).^[92]

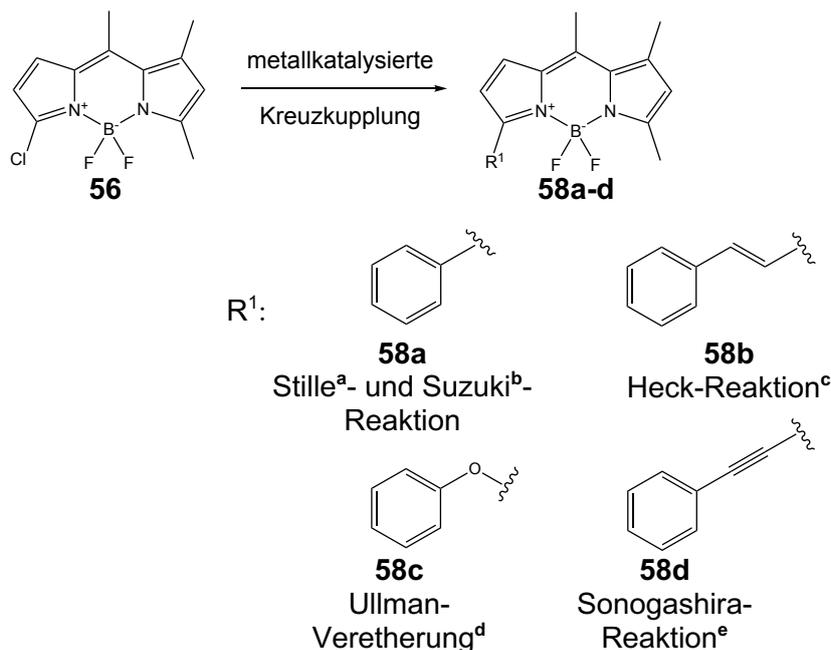


Schema 7 Nucleophile Substitutionsreaktion am 3-Chlor-BODIPY-Derivat **56** nach Leen *et al.*^[92]

Eine weitere wichtige Reaktionsart, die mit dem in 3-Position chlorierten BODIPY-Derivat **56**, aber auch anderen halogenierten BODIPYs möglich ist, ist die Verwendung dieser Moleküle in metallkatalysierten Kreuzkupplungen. Dabei sind sowohl Stille- und Suzuki-Kupplungen als auch Sonogashira- und Heck-Reaktionen sowie die Ullman-Veretherung möglich (**58a-d**, Schema 8).^[12, 91-92]

Stille- und Suzuki-Kupplungen laufen dabei in der Regel unter Standardbedingungen ab und resultieren in guten Ausbeuten (Schema 8, **58a**). Dabei sind die Reaktionszeiten bei Stille-Reaktionen normalerweise geringfügig kürzer als bei Suzuki-Kupplungen. Die Entwicklung allgemeiner Reaktionsbedingungen für Heck-Reaktionen dagegen war schwieriger, da sie unter Standardbedingungen nur schlecht ablief. Erst durch die Verwendung von

Trifurylphosphan als Liganden der Pd-Katalysatoren lässt sich die Reaktion mit guten Ausbeuten durchführen (Schema 8, **58b**). Für die Reaktion der monohalogenierten BODIPYs mit Sauerstoffnucleophilen fand letztlich die Ullmann-Reaktion Verwendung (Schema 8, **58c**), da die direkte Reaktion der Sauerstoffnucleophile mit dem BODIPY zu keiner Umsetzung führte, obwohl symmetrisch chloresubstituierte BODIPYs mit einem Aromaten in *meso*-Position üblicherweise quantitativ mit Sauerstoffnucleophilen wie z.B. Alkoholaten reagieren. Die Einführung von Alkin-Resten an das BODIPY-Grundgerüst gelingt durch die Sonogashira-Reaktion (Schema 8, **58d**) unter Standardbedingungen mit moderaten Ausbeuten.



Schema 8 Funktionalisierung von in 3-Position chloriertem BODIPYs durch metallkatalysierte Kreuzkupplung.

^a0.1M, 1,4-Dioxan, [Pd(PPh₃)₄] 5%, Zinn-Reagenz (1.3 äq.), reflux. ^b0.1 M, Toluol/Na₂CO₃ aq. (1M), [Pd(PPh₃)₄] 5%, Boronsäure (1.3 äq.), reflux. ^c0.1 M, Xylol, [Pd₂(dba)₃] 5%, Fur₃P (10%), Alken (1.3 äq.), Na₂CO₃ (2 äq.), 130 °C. ^dPhenol, Kupferthiophencarboxylat (CuTC), K₃PO₄, THF, 60 °C. ^e0.1 M, 1,4-Dioxan/*i*Pr₂NEt (1:1), [Pd(PPh₃)₄] 5%, CuI (5%), Alkin (1.2 äq.), 100 °C. [12, 91-92]

3.1.2 Auswahl der Amingrundkörper

Für die Entwicklung von GAT-Inhibitoren gibt es verschiedene Möglichkeiten. Folgt man den hierbei bekannten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen hat man die Möglichkeit die aus Aromaten bestehende lipophile Domäne, oder den polaren Teil – bestehend aus einem Amin oder einer Aminosäure – oder den die beiden Einheiten verbindenden Spacer zu variieren. Für die lipophile Domäne wurde, wie bereits erläutert, aufgrund der ähnlichen Größe und Polarität zu Tiagabin (**9**) das BODIPY-Grundgerüst gewählt. Daher bestand ein wichtiger Teil dieser Arbeit in der Variation der polaren Einheit. Diese wurden ausgehend von Pyrrolidin (**59**) über (*RS*)-Nipicotinsäure (*rac*-**7**) bis hin zu den komplexen Resten von z.B. NNC-05 2090 (**15**) systematisch variiert. Eine Übersicht über die für den Aufbau der polaren Untereinheit verwendeten Amine gibt Abb. 14.

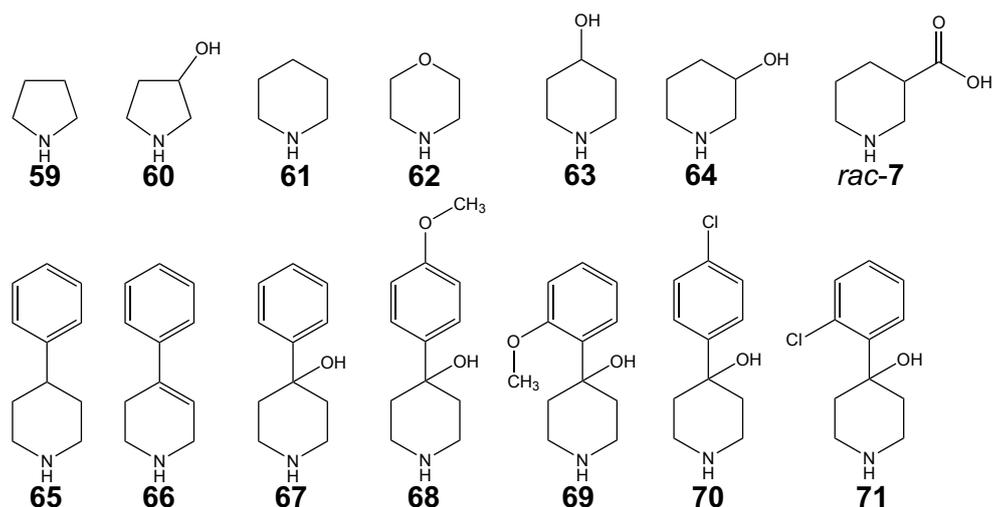
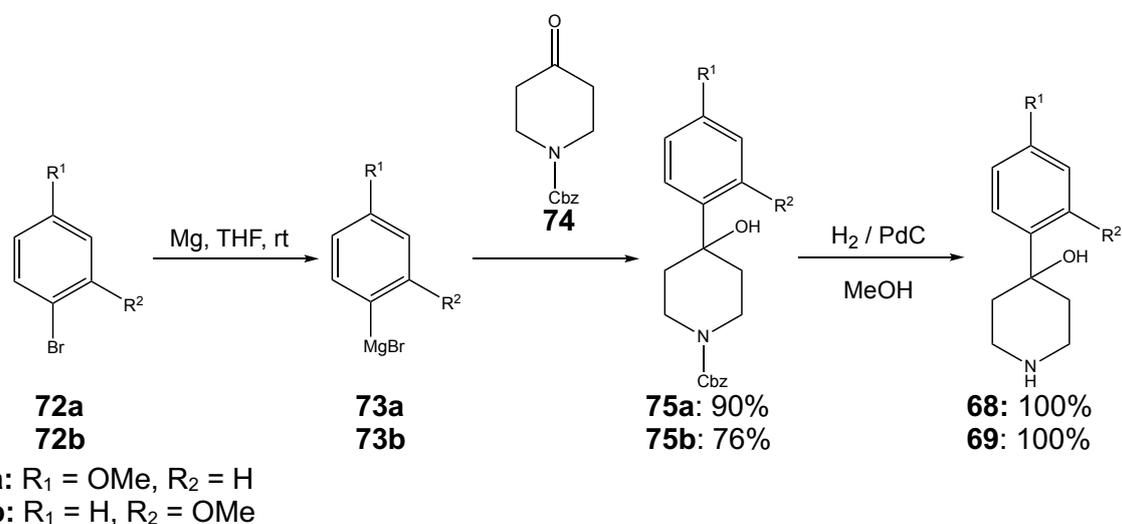


Abb. 14 Übersicht über die verwendeten cyclischen Amine.

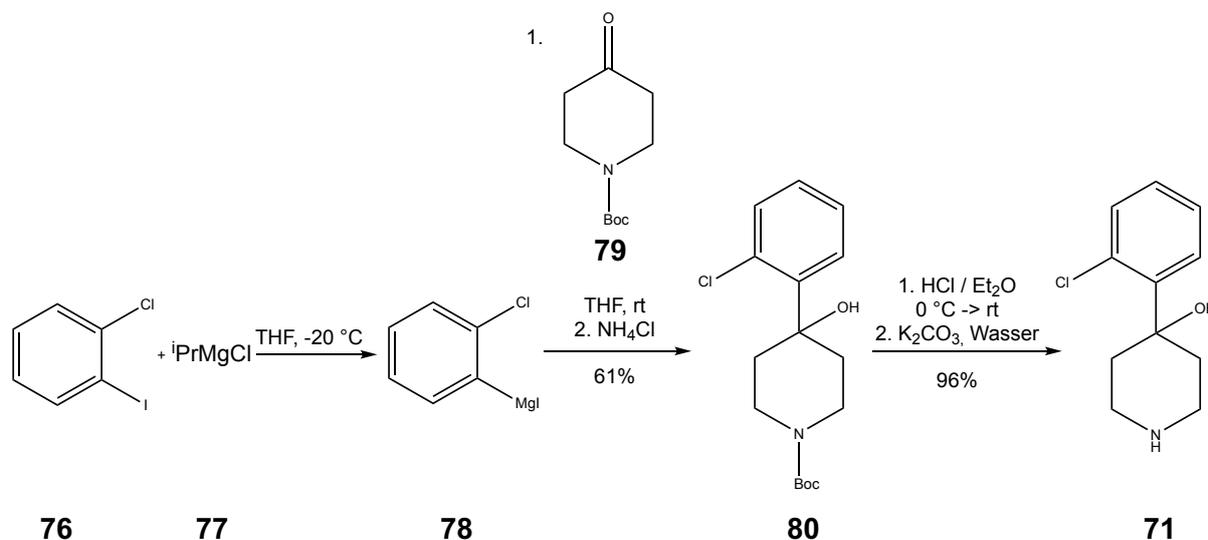
Die Amine 4-(4-Methoxyphenyl)piperidin-4-ol (**68**) und 4-(2-Methoxyphenyl)piperidin-4-ol (**69**) wurden entsprechend der Literatur (**68**) bzw. in Analogie zur Literaturvorschrift (**69**) dargestellt.^[93] Für die Synthese wurden 4-Bromanisol (**72a**) bzw. 2-Bromanisol (**72b**) zu den entsprechenden Grignardverbindung **73a** und **73b** umgesetzt, die anschließend an das Cbz-geschützte 4-Piperidon **74** addiert wurden. Hydrogenolytische Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe von den erhaltenen Zwischenprodukten lieferte **68** und **69** (Schema 9).



Schema 9 Synthese von 4-(4-Methoxyphenyl)piperidin-4-ol (**68**) und 4-(2-Methoxyphenyl)piperidin-4-ol (**69**).

Die Darstellung von 4-(2-Chlorphenyl)piperidin-4-ol (**71**) erfolgte abgesehen von einer kleinen Modifikation nach einer in einem Patent beschriebenen Synthese. Die erforderliche Grignard-Verbindung **78** wurde mit Isopropylmagnesiumchlorid (**77**) durch Halogen-Metall-Austausch an 1-Chlor-2-iodbenzol (**76**) dargestellt. Addition von **78** an das Boc-geschützte 4-Piperidon **79** lieferte nach Aufarbeitung **80**. Die Entfernung der Boc-Schutzgruppe sollte nach der Originalvorschrift des Patents mit Schwefelsäure in Methanol erfolgen. Jedoch konnte durch die Verwendung von Salzsäure in Ether, statt der in der Originalvorschrift verwendeten Schwefelsäure in Methanol, zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe die Ausbeute an **71** von

52% auf 96% gesteigert und die Reaktionszeit von 3,5 Tagen auf 20 h verkürzt werden. Die übrigen Amine wurden käuflich erworben (Schema 10).^[94]

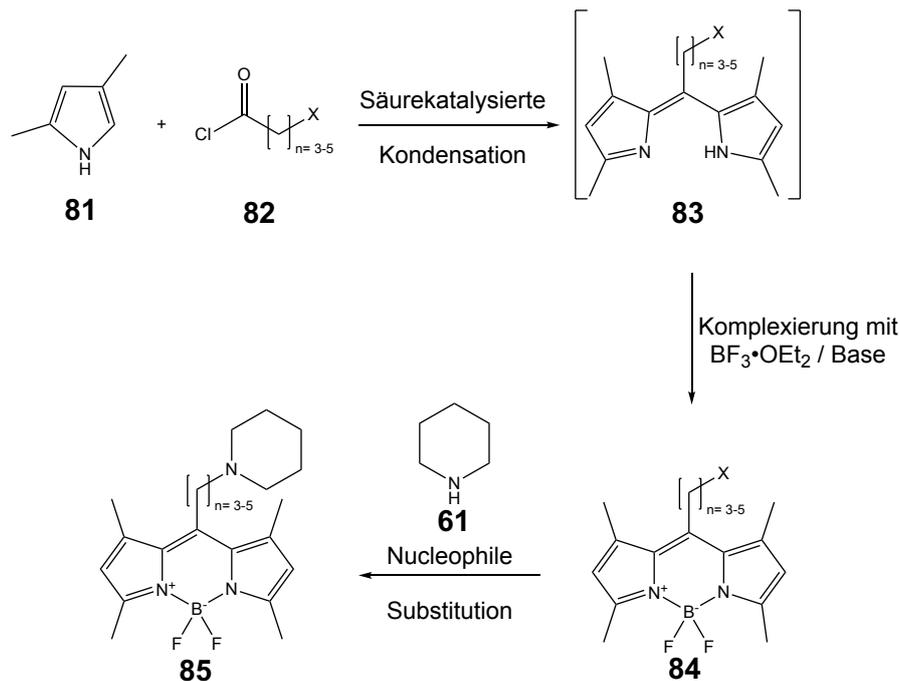


Schema 10 Modifizierte Synthese von 4-(2-Chlorphenyl)piperidin-4-ol (71).

3.1.3 Synthese von Fluoreszenzliganden der GABA-Transporter mit über die *meso*-Position verknüpften BODIPY-Resten

3.1.3.1 Synthesekonzept

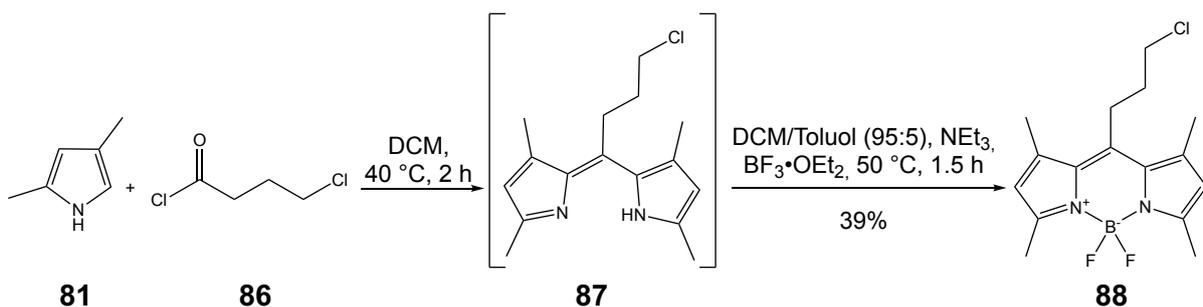
Wie im vorhergegangenen Abschnitt erläutert ist es möglich, das BODIPY-Grundgerüst durch die Kondensation von Säurechloriden mit Pyrrolderivaten aufzubauen. Dieser Syntheseweg bietet den Vorteil, dass keine Oxidation vom Dipyromethan zum Dipyromethen notwendig ist und darüber hinaus kann man durch Variation des verwendeten Säurechlorids auch die Kettenlänge des Spacers im Zielmolekül variieren (Schema 11). Da der in den GAT-Liganden verwendete BODIPY strukturell möglichst ähnlich zur Diaryleinheit bekannter GAT-Inhibitoren wie Tiagabin (**9**) sein sollte, sollte als Pyrrolderivat für den Aufbau der BODIPY-Einheit 2,4-Dimethylpyrrol (**81**) verwendet werden. Durch Kondensation mit Säurechloriden **82** unterschiedlicher Kettenlänge, die noch eine funktionelle Gruppe X enthalten, sollten sich dann die Dipyromethene **83** darstellen und diese ohne vorherige Isolierung durch Komplexierung mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in Gegenwart einer Base zu den BODIPY-Derivaten **84** umsetzen lassen. Durch nucleophile Substitution mit cyclischen Aminen, wie beispielsweise Piperidin (**61**) sollten daraus die gewünschten Zielverbindungen **85** darstellbar sein.



Schema 11 Allgemeines Synthesekonzept für Fluoreszenzliganden mit Substitution in *meso*-Position.

3.1.3.2 Synthese potentieller GAT-Liganden mit Propylspacer zwischen polarer Kopfgruppe und lipophilen Rest in *meso*-Position

Als einen zum lipophilen N-Substituenten von Tiagabin (**9**) analogen Rest wurde das BODIPY-Derivat **88** synthetisiert, das eine drei Kohlenstoffatome lange Alkylkette als Spacer zwischen dem als Diarylrest fungierenden BODIPY-Gerüst und der polaren Gruppe der Aminfunktion in der Zielverbindung aufweist. Zudem sollte das BODIPY-Derivat als terminale Gruppe der Alkylkette einen Chlorsubstituenten als reaktive Gruppe enthalten, um die polare Aminfunktion durch nucleophile Substitution einführen zu können. Die Synthese dieses BODIPYs **88** erfolgte analog zu einer 2003 von Amat-Guerri *et al.* publizierten Methode zur Synthese *meso*-substituierter BODIPY-Verbindungen (Schema 12).^[95] Dazu wurde 2,4-Dimethylpyrrol (**81**) mit 4-Chlorbutyrylchlorid (**86**) in Dichlormethan bei 40 °C umgesetzt. Nach 2 h wurde dann das Lösungsmittel durch eine Mischung aus Toluol und Dichlormethan (95:5) ersetzt und das gebildete Dipyrromethen **87** mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ und Triethylamin unter Bildung des BODIPY-Derivats **88** behandelt. Unabhängig von meiner Arbeit wurde 2013 eine alternative Synthese von **88** von Kamkaew *et al.* publiziert,^[96] dessen Ausbeute jedoch geringer war (32% anstatt 39%).



Schema 12 Synthese des BODIPYs **88** nach Amat Guerri *et al.*^[95]

Die Struktur der BODIPY-Verbindung **88** konnte durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse eindeutig bewiesen werden (Abb. 15).

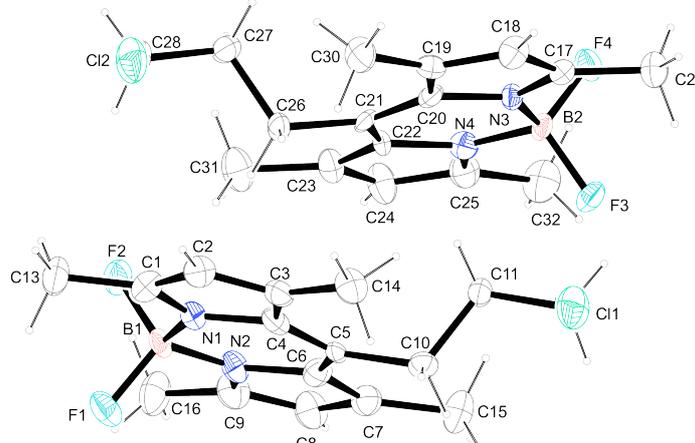
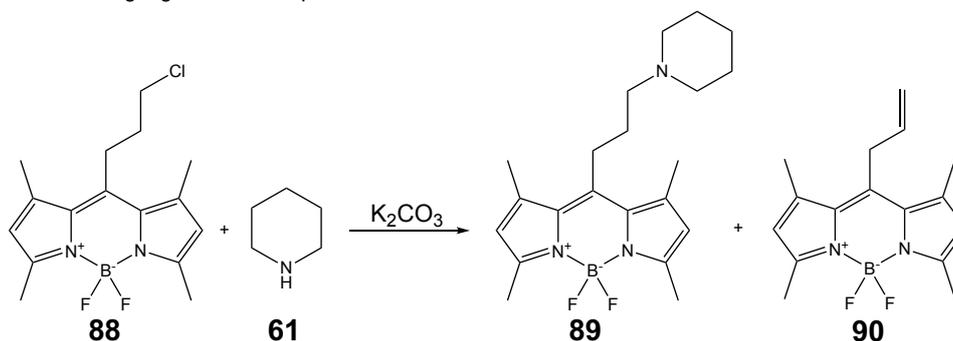


Abb. 15 Röntgenkristallstruktur des BODIPY-Derivats **88**.

Um die Methode für die darauffolgende nucleophile Substitution des terminalen Halogens der Alkylkette von **88** mit cyclischen Aminen zu entwickeln, wurden verschiedene Reaktionsbedingungen untersucht. Dabei diente die nucleophile Substitution mit Piperidin (**61**) als Modellsystem (Tabelle 6).

Tabelle 6 Reaktionsbedingungen zur nucleophilen Substitution.



Eintrag	KI (Äq)	Lösungs- mittel	T [°C]	Ausbeute [%]	
				89	90
1	-	Acetonitril	rt	19	10
2	2.5	Acetonitril	60	36	34
3	2.5	Acetonitril	80	26	46
4	2.5	Aceton ^a	80	33	38
5	2.5	Aceton ^a	100	32	- ^b

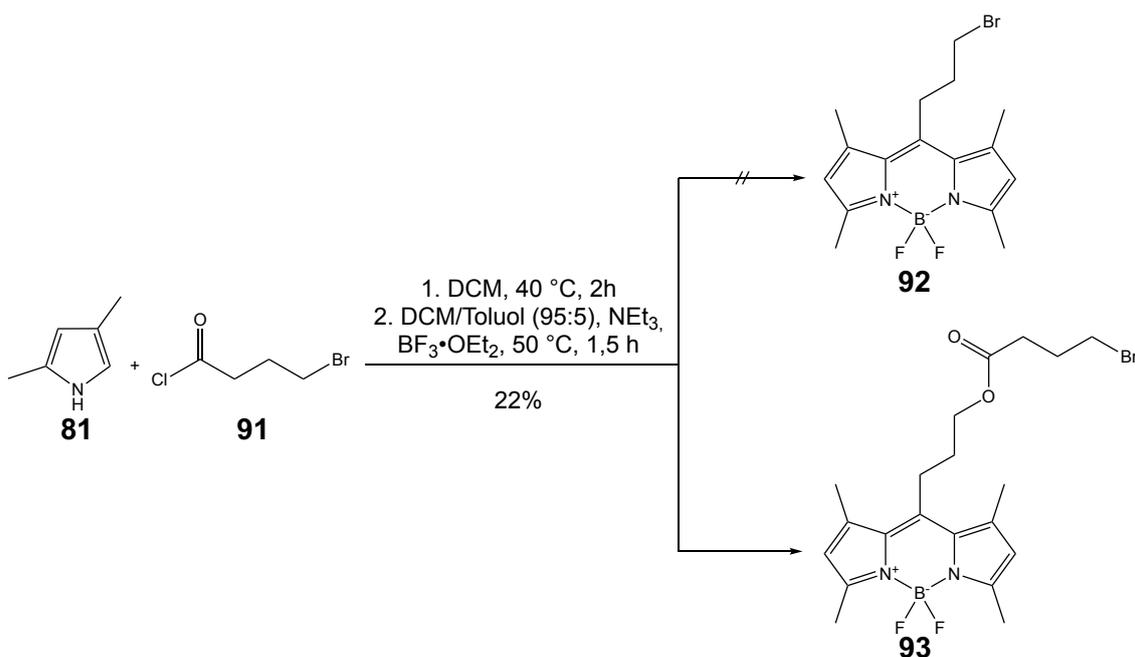
^a Durchführung in der Mikrowelle

^b nicht isoliert

Die Versuche wurden jeweils mit einem Äquivalent des BODIPY-Derivats **88** und 1.4 Äquivalenten Piperidin (**61**) durchgeführt. Zunächst wurde das BODIPY-Derivat **88** mit Piperidin (**61**) in Acetonitril bei Raumtemperatur und Kaliumcarbonat als Säurefänger umgesetzt (Tabelle 6, Eintrag 1). Dabei gelang zwar die Isolierung des Produktes **89**, jedoch

kam es während der Reaktion nicht nur zur nucleophilen Substitution, sondern auch zur Eliminierung des Halogens unter Bildung von **90**. Um die Substitution zu begünstigen, wurde im nächsten Schritt Kaliumiodid zugegeben und die Temperatur auf 60 °C erhöht, um so durch eine *in situ* Finkelstein-Reaktion die Bildung des Produkts **89** zu begünstigen. Durch diese Reaktionsbedingungen konnte die Ausbeute an **89** von 19% auf 36% erhöht werden (vgl. Tabelle 6, Eintrag 1 und 2). Allerdings erhöhte sich auch die Ausbeute des Eliminierungsproduktes, so dass das Verhältnis von Produkt **89** zum Nebenprodukt **90** annähernd 1:1 war (Tabelle 6, Eintrag 2). Da eine weitere Temperaturerhöhung zu einer Verschlechterung dieses Verhältnisses und zu einer Erniedrigung der isolierten Ausbeute führte (Tabelle 6, Eintrag 3), wurde von Acetonitril zu Aceton als Lösungsmittel gewechselt, um so die Finkelstein-Reaktion zu begünstigen und die Ausbeute zu erhöhen. Die Versuche mit Aceton wurden dabei aufgrund der Flüchtigkeit des Lösungsmittels mit der Mikrowelle in geschlossenen Gefäßen durchgeführt. Der Wechsel des Lösungsmittels unter Beibehaltung der Reaktionstemperatur führte wieder zu einem Anstieg der Ausbeute von 26% auf 33% (Tabelle 6, Eintrag 4), jedoch war die Ausbeute und das Verhältnis an Produkt **89** zu Eliminierungsprodukt **90** ähnlich zu den bereits erzielten Ergebnissen. Auch eine weitere Erhöhung der Temperatur, 100 °C, (Tabelle 6, Eintrag 5) führte nicht zu besseren Ergebnissen.

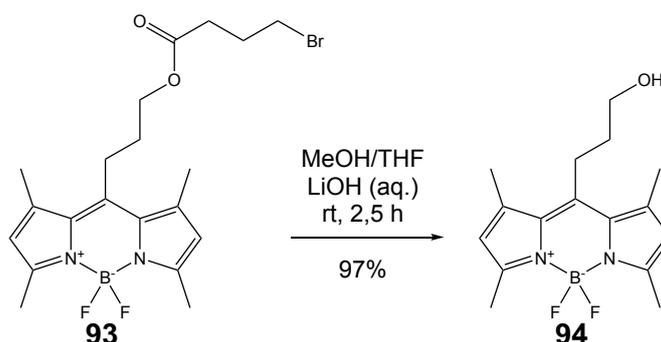
Die Ausbeuten, die durch die beschriebenen Reaktionsbedingungen erzielt wurden, waren nicht zufriedenstellend. Ein Grund könnte sein, dass die Finkelstein-Reaktion *in situ* nicht oder nur unzureichend abläuft. Deshalb sollte ein BODIPY-Derivat als Alkylans synthetisiert werden, das eine im Vergleich zum Chlorid bessere Abgangsgruppe wie ein Bromid oder Tosylat enthält. Eine Literaturrecherche ergab jedoch, dass die Synthese eines BODIPYs, wie Simonin *et al.* beobachtet haben, mit 4-Brombutyrylchlorid (**91**) statt mit 4-Chlorbutyrylchlorid (**86**) nicht zum BODIPY-Derivat mit einem terminalen Bromid **92** sondern zum Ester **93** führt (Schema 13).^[97]



Schema 13 Synthese des BODIPY-Derivates **93** nach der Methode von Amat-Guerri *et al.*^[95]

Das BODIPY-Derivat **93**, so meine Überlegung, könnte aber als Edukt für die Einführung einer Tosylatfunktion als Abgangsgruppe genutzt werden, indem man den Ester spaltet und die dabei entstehende Hydroxygruppe mit Tosylchlorid zur Reaktion bringt.

Um im BODIPY-Derivat **93** die Esterfunktion durch eine Tosylgruppe zu ersetzen, musste nun zunächst die Estereinheit in **93**, das ich entsprechend der Literaturvorschrift synthetisiert hatte, gespalten werden. Dies wurde zunächst nach einer Methode von Canham *et al.*^[98] durchgeführt, bei der **94** in fast quantitativer Ausbeute (97%) erhalten wurde. Dazu wurde das BODIPY-Derivat **93** in einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol und Tetrahydrofuran (THF) (4:1) gelöst und mit einer wässrigen Lithiumhydroxidlösung versetzt und für 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt (Schema 14).

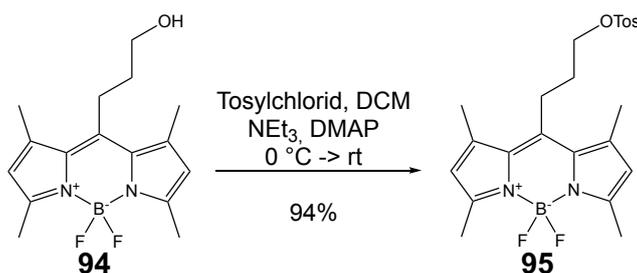


Schema 14 Esterspaltung nach der Vorschrift von Canham *et al.*^[98]

Die Verwendung von Lithiumhydroxid als Base ist dabei essentiell. Smithen *et al.* zeigten 2012, dass es unter Verwendung von Natrium oder Kalium als Gegenion der Base zur Auflösung des Bor-Komplexes unter Regeneration des entsprechenden Dipyrrromethens kommt.^[99] Ein Nachteil dieser Methode war jedoch die geringe Löslichkeit des Eduktes in der verwendeten Lösungsmittelmischung und dem dadurch erforderlichen hohen Lösungsmiteleinsatz,

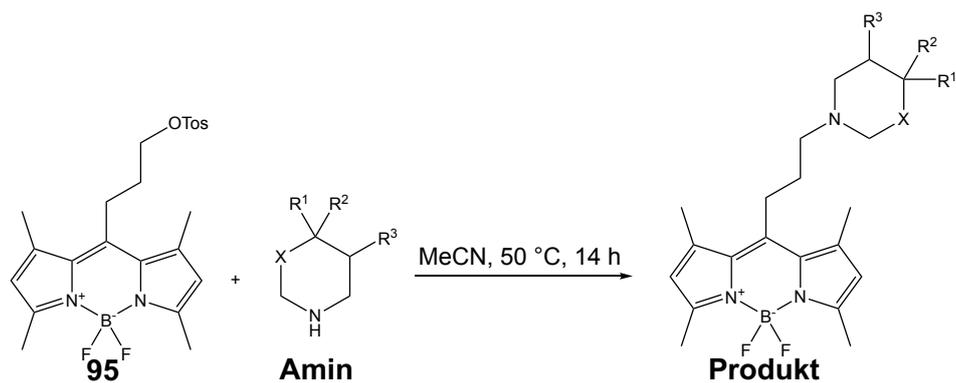
wodurch die Durchführung von größeren Ansätzen schwierig war. Durch Wechsel des Lösungsmittelgemisches von dem in der Originalvorschrift verwendetem Methanol/THF zu Methanol/Dichlormethan (DCM) (1:2) konnte die Lösungsmittelmenge bei gleicher Ausbeute deutlich reduziert werden. Noch dazu war eine chromatographische Aufreinigung hierbei nicht notwendig, da das Hydroxy-substituierte BODIPY-Derivat **94** durch wässrige Aufarbeitung in reiner Form erhalten werden konnte.

Die Tosylierung der Verbindung **94** gelang dann fast quantitativ (94%) durch Umsetzung mit Tosylchlorid und Triethylamin als Hilfsbase sowie einer katalytischen Menge an DMAP nach einer Vorschrift von Nilsson *et al.*^[100] (Schema 15).



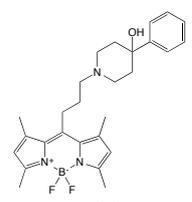
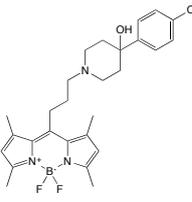
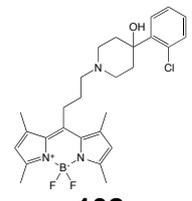
Schema 15 Tosylierung nach Nilsson *et al.*^[100]

Das so erhaltene tosylierte BODIPY-Derivat **95** wurde dann als Reaktionspartner für nucleophile Substitutionen mit verschiedenen Aminen zum Aufbau der gewünschten GAT-Inhibitoren verwendet. Die erste Substitutionsreaktion wurde mit Piperidin (**61**) durchgeführt. Dazu wurde das Tosyl-Derivat **95** mit drei Äquivalenten Piperidin (**61**) für 14 h bei 50 °C gerührt und der Ansatz anschließend aufgearbeitet. Da das Produkt durch diese Methode in guten Ausbeuten (80%) erhalten wurde, wurde auf eine weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen verzichtet. Die in Abb. 15 aufgeführten Amine wurden, bis auf wenige Ausnahmen, alle auf die gleich Weise mit dem BODIPY-Derivat **95** umgesetzt (Tabelle 7).

Tabelle 7 Übersicht über die Ausbeuten der nucleophilen Substitution des BODIPY-Derivats **95** mit cyclischen Aminen.

Eintrag	Amin	Produkt	Ausbeute
1	$R^1-R^3 = H$ $X = CH_2$ 61	 89	80%
2	$R^1 = OH$ $R^2, R^3 = H$ $X = CH_2$ 63	 96	82%
3	$R^1, R^2 = H$ $R^3 = OH$ $X = CH_2$ 64	 97	81%
4	$R^1 = C_6H_5$ $R^2, R^3 = H$ $X = CH_2$ 65	 98	88%
5	$R^1 = C_6H_5$ $R^2 = -$ $R^3 = H$ $X = CH$ 66	 99	75%

Tabelle 7 Fortsetzung

Eintrag	Amin	Produkt	Ausbeute
6	$R^1 = C_6H_5$ $R^2 = OH$ $R^3 = H$ $X = CH_2$ 67	 100	87%
7	$R^1 = 4-ClC_6H_4$ $R^2 = OH$ $R^3 = H$ $X = CH_2$ 70	 101	88%
8	$R^1 = 2-ClC_6H_4$ $R^2 = OH$ $R^3 = H$ $X = CH_2$ 71	 102	75%

Ganz allgemein lässt sich sagen, dass sich durch diesen Syntheseweg die Substitution an der Alkylkette in guten Ausbeuten erzielen lässt. Alle Ausbeuten der Substitutionsreaktionen lagen zwischen 75% und 88%. Dabei war die erzielte Ausbeute unabhängig von Substituenten am Piperidin-Grundgerüst wie elektronenziehenden Gruppen sowie Hydroxygruppen (Tabelle 7, Eintrag 2 und 3) oder sterisch anspruchsvollen Resten (Tabelle 7, Eintrag 4 bis 7).

Die Synthese der von Morpholin (**62**), 4-(4-Methoxyphenyl)piperidin-4-ol (**68**) und 4-(2-Methoxyphenyl)piperidin-4-ol (**69**) abgeleiteten BODIPY-Derivate **103-105** wurde jedoch unter den für die Darstellung des Piperidinderivates **89** optimierten Bedingungen mit der Mikrowelle vorgenommen (siehe Tabelle 6, Eintrag 5). Denn schon vor der Entwicklung des tosylsubstituierten BODIPY-Derivates **95** war es gelungen, diese Zielverbindungen auf diese Weise zu erhalten. Dazu wurde das BODIPY-Derivat **88** zusammen mit 1.4 Äquivalenten des entsprechendenamins sowie drei Äquivalenten K_2CO_3 und zwei Äquivalenten KI mit Aceton als Lösungsmittel für 14 h bei 100 °C in einer Labormikrowelle erhitzt. Dabei konnten die gewünschten Zielverbindungen **103-105** in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten werden (Tabelle 8).

Im Vergleich zu den Reaktionen mit dem tosylierten BODIPY-Derivat **95** sind die Ausbeuten der Reaktionen mit dem Chlor-substituierten BODIPY-Derivates **88** deutlich geringer. Sowohl beim Umsatz mit Morpholin (**62**, Tabelle 8, Eintrag 1) welches hinsichtlich der elektronegativen

Verhältnisse am Ring ähnlich wie 4-Hydroxypiperidin (**63**, Tabelle 7, Eintrag 2) sein sollte, als auch bei der nucleophilen Substitution mit sterisch anspruchsvolleren Resten am Piperidin-Grundgerüst (Tabelle 8, Eintrag 2 und 3) war dies der Fall. Aus zeitlichen Gründen konnte jedoch die Reaktion der Amine aus Tabelle 8 nach den Bedingungen von Tabelle 7 nicht nachgeholt werden, was einen unmittelbaren Vergleich der Methoden erlaubt hätte.

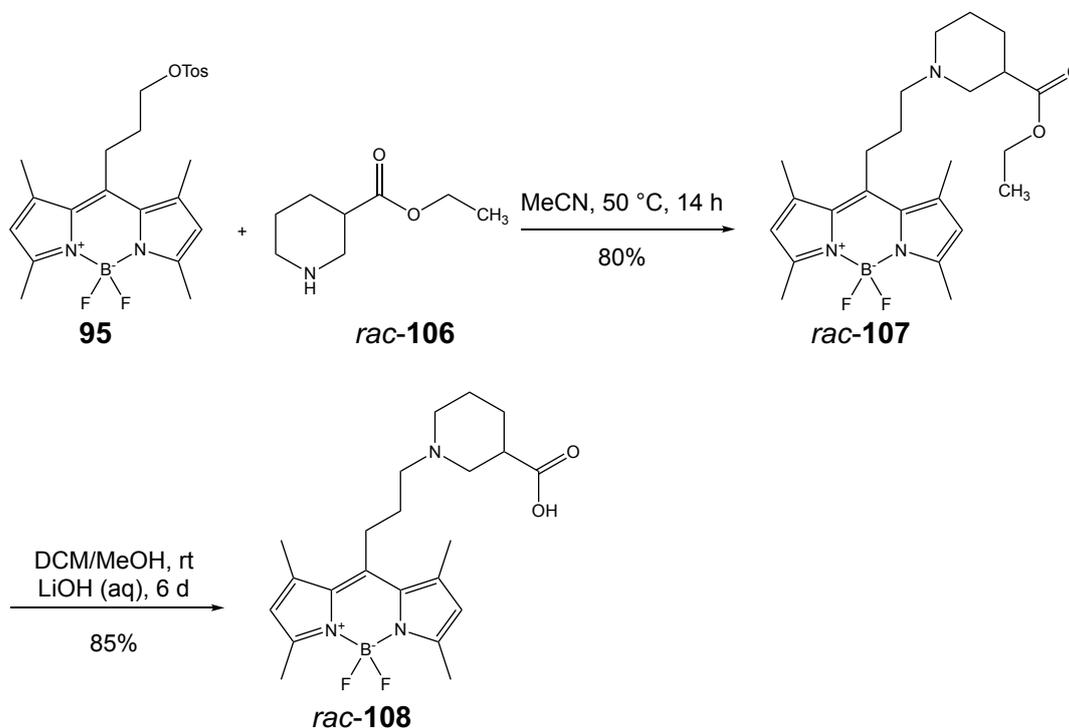
Tabelle 8 Übersicht über die Ausbeuten der nucleophilen Substitution des BODIPY-Derivats **88** mit cyclischen Aminen.

Reaction scheme: **88** + **Amin** $\xrightarrow{\text{K}_2\text{CO}_3, \text{KI}, \text{Aceton}, 100\text{ }^\circ\text{C}, 18\text{ h}}$ **Produkt**

Eintrag	Amin	Produkt	Ausbeute
1	X = O 62	 103	54%
2	X = C(OH)(4-Me-C ₆ H ₄) 68	 104	70%
3	X = C(OH)(2-Me-C ₆ H ₄) 69	 105	44%

Für die Synthese des BODIPY-Derivats *rac*-**108** mit Nipecotinsäure (*rac*-**7**) als polarer Gruppe des potentiellen GAT-Liganden wurde zunächst Nipecotinsäureethylester (*rac*-**106**) mit dem tosylsubstituierten BODIPY-Derivat **95** unter den aus Tabelle 7 bekannten Reaktionsbedingungen umgesetzt (Schema 16, oben) und das gewünschte Zwischenprodukt *rac*-**107** in guten Ausbeuten (80%) erhalten. Dieses wurde dann, wie in der Synthese des BODIPY-Derivates **94**, in einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol und DCM (1:2) gelöst und mit wässriger Lithiumhydroxidlösung versetzt und so die Estergruppe basisch hydrolysiert,

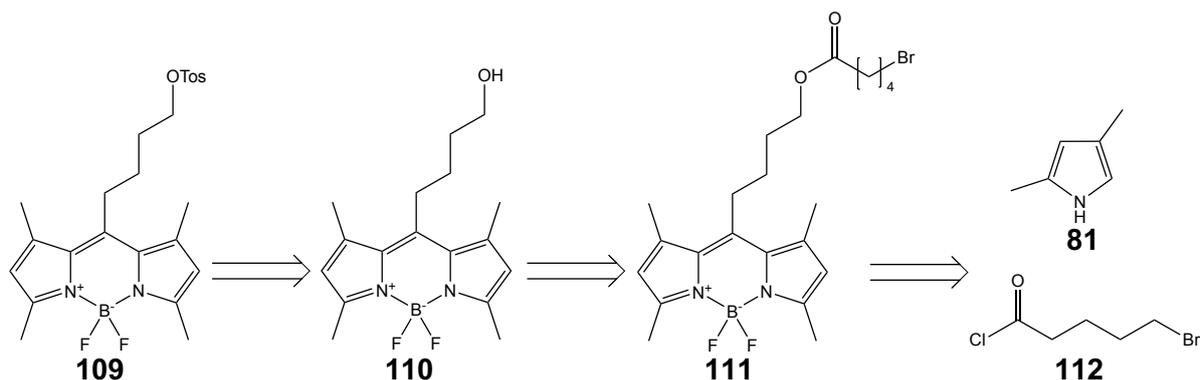
bis sich unter Verwendung von Dünnschichtchromatographie kein Edukt mehr nachweisen ließ. (Schema 16, unten). Die Zielverbindung *rac-108* konnte so in guten Ausbeuten (85%) erhalten werden.



Schema 16 Synthese des Nipecotinsäureethylester-Derivates und anschließende Esterspaltung.

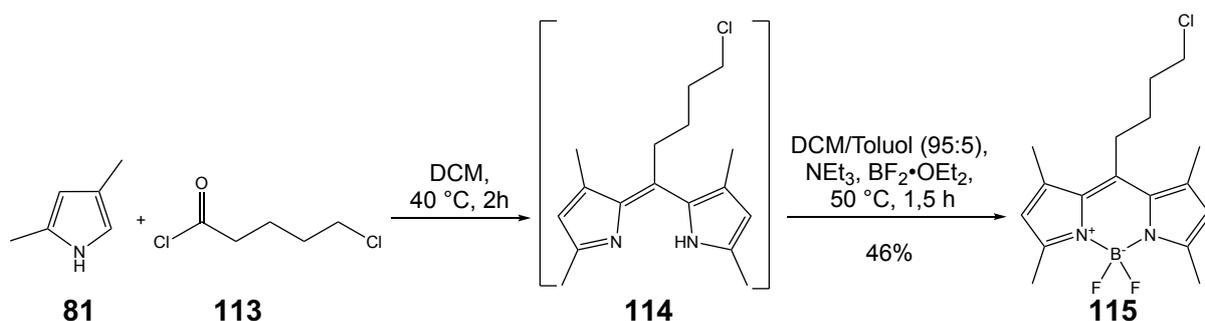
3.1.3.3 Synthese potentieller GAT-Liganden mit Butylspacer zwischen polarer Kopfgruppe und lipophilem Rest in *meso*-Position

Für die Synthese potentieller Liganden für die GABA-Transporter mit einer Spacerlänge von vier Kohlenstoffatomen zwischen dem als Diarylrest fungierendem BODIPY und der polaren Gruppe der Aminfunktion sollte zur Darstellung der erforderlichen BODIPY-Einheit mit einem Butylspacer mit terminaler Abgangsgruppe analog zur Synthese der kettenkürzeren Verbindung **95** vorgegangen werden. Dazu sollte, so der Plan, 5-Bromvalerylchlorid (**112**) mit 2,4-Dimethylpyrrol (**81**) umgesetzt und anschließend unter basischen Bedingungen mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ komplexiert werden. Das dabei entstehende BODIPY-Derivat **111** sollte dann hydrolysiert werden und das daraus entstehende BODIPY-Derivat **110** mit Tosylchlorid zum BODIPY-Derivat **109** mit einer guten terminalen Abgangsgruppe an der Alkylkette umgesetzt werden (Schema 17).



Schema 17 Retrosynthetische Überlegung zur Synthese für BODIPY-Derivate mit Butyl-Spacer.

Esfandiari *et al.* zeigten jedoch 2010, dass bei der Reaktion von 2,4-Dimethylpyrrol (**81**) mit frisch synthetisiertem 5-Bromvalerylchlorid (**112**) kein reines Produkt mit einer Esterfunktion in der der Seitenkette gebildet wird (vgl. **111**, Schema 17). Stattdessen erfolgt am terminalen Brom der Seitenkette ein Halogenaustausch mit dem bei der Reaktion freiwerdenden Chloridionen. Daraus resultiert ein Produktgemisch aus zwei BODIPY-Derivaten, eines mit terminalem Chlor- das andere mit terminalem Brom-Substituenten an der Alkylkette, im Verhältnis 10:1.^[101] Da dieses Gemisch laut Esfandiari *et al.* nicht trennbar ist und die Suche nach optimalen Reaktionsbedingungen für eine nucleophile Substitution mit einem Gemisch aus zwei verschiedenen Alkylantien schwierig sein kann, entschied ich mich für einen anderen Weg. So synthetisierte ich stattdessen BODIPY-Derivat **115** mit einem terminalen Chlor durch Umsatz von 2,4-Dimethylpyrrol (**81**) mit 5-Chlorvalerylchlorid (**113**) und anschließender Komplexierung nach der Methode von Amat-Guerri *et al.*, das ich in einer guten Ausbeute von 46% in reiner Form erhielt (Schema 18).



Schema 18 Synthese des BODIPY-Derivates **115** nach der Methode von Amat-Guerri *et al.*^[95]

Die Struktur von **115** konnte durch Aufnahme einer Röntgenkristallstruktur eindeutig bewiesen werden (Abb. 16).

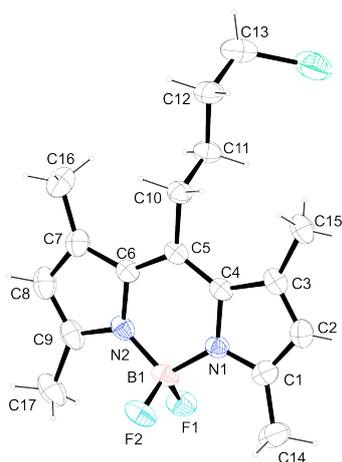
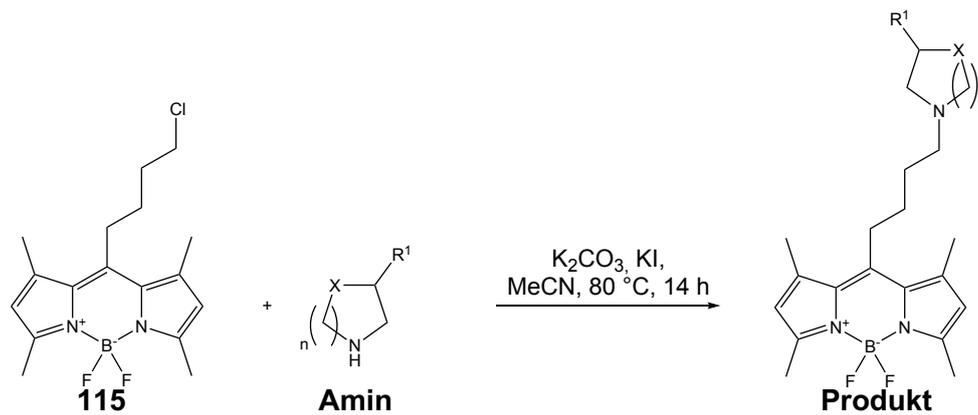


Abb. 16 Röntgenkristallstruktur des BODIPY-Derivates **115**.

Für erste Untersuchungen des Reaktionsverhaltens des BODIPY-Derivates **115** in Substitutionsreaktionen mit cyclischen Aminen wurde das BODIPY-Derivat **115** versuchsweise unter Standardbedingungen mit Piperidin (**61**) umgesetzt. Dazu wurde ein Äquivalent des BODIPY-Derivates **115** mit 1.4 Äquivalenten Piperidin (**61**), drei Äquivalenten Kaliumcarbonat als Säurefänger sowie 2.5 Äquivalenten Kaliumiodid für eine *in situ* Finkelstein-Reaktion in absolutem Acetonitril für 14 h unter Rückflusskühlung erhitzt. Anders als bei dem kettenkürzeren BODIPY-Derivat **88**, bei dem unter diesen Reaktionsbedingungen die Zielverbindungen nur mit einer geringen Ausbeute (26%, vgl. Tabelle 6, Eintrag 3) isoliert werden konnte, wurde die Zielverbindung **118** bei dieser Reaktion mit einer sehr guten Ausbeute (86%) erhalten. Da die Ausbeute unter diesen Reaktionsbedingungen zufriedenstellend war, wurde auf eine weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen verzichtet und es wurden auch die anderen Amine, die in den Zielverbindungen enthalten sein sollten, unter diesen Bedingungen mit dem BODIPY-Derivat **115** umgesetzt (Tabelle 9).

Anders als beim kettenkürzeren Chlor-substituierten BODIPY-Derivat **88** gelang die Umsetzung der Amine **59-65** und **67-71** mit dem BODIPY-Derivat **115** unter Standardbedingungen in guten bis sehr guten Ausbeuten (zwischen 74 und 91%). Lediglich die Synthese von **117** gelang mit nur 33% (Tabelle 9, Eintrag 2). Die Länge der Alkylkette zwischen Halogenfunktion und dem BODIPY-Tricyclus hat, wie aus den Daten hervorgeht, also einen deutlichen Einfluss auf das Reaktionsverhalten der Verbindungen in nucleophilen Substitutionsreaktionen. Denn bereits ein C-Atom mehr in der Alkylkette, wie hier bei **115** im Vergleich zu **88** begünstigt die Substitution im Vergleich zur Elimination.

Tabelle 9 Übersicht über die Ausbeuten der aus dem BODIPY-Derivat **115** dargestellten Substitutionsprodukte **116-127**.

Eintrag	Amin	Produkt	Ausbeute
1	$\text{X} = \text{CH}_2$ $\text{R}^1 = \text{H}$ $n = 1$ 59	 116	75%
2	$\text{X} = \text{CH}_2$ $\text{R}^1 = \text{OH}$ $n = 1$ 60	 117	33%
3	$\text{X} = \text{CH}_2$ $\text{R}^1 = \text{H}$ $n = 2$ 61	 118	86%
4	$\text{X} = \text{O}$ $\text{R}^1 = \text{H}$ $n = 2$ 62	 119	78%

Tabelle 9 Fortsetzung

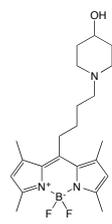
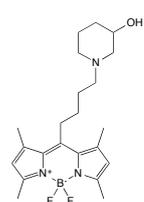
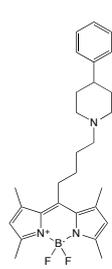
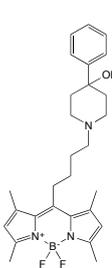
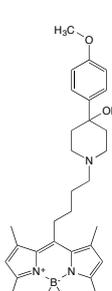
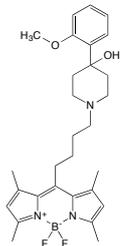
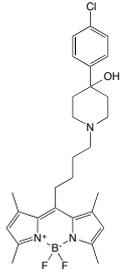
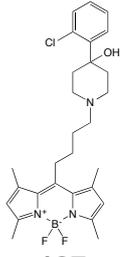
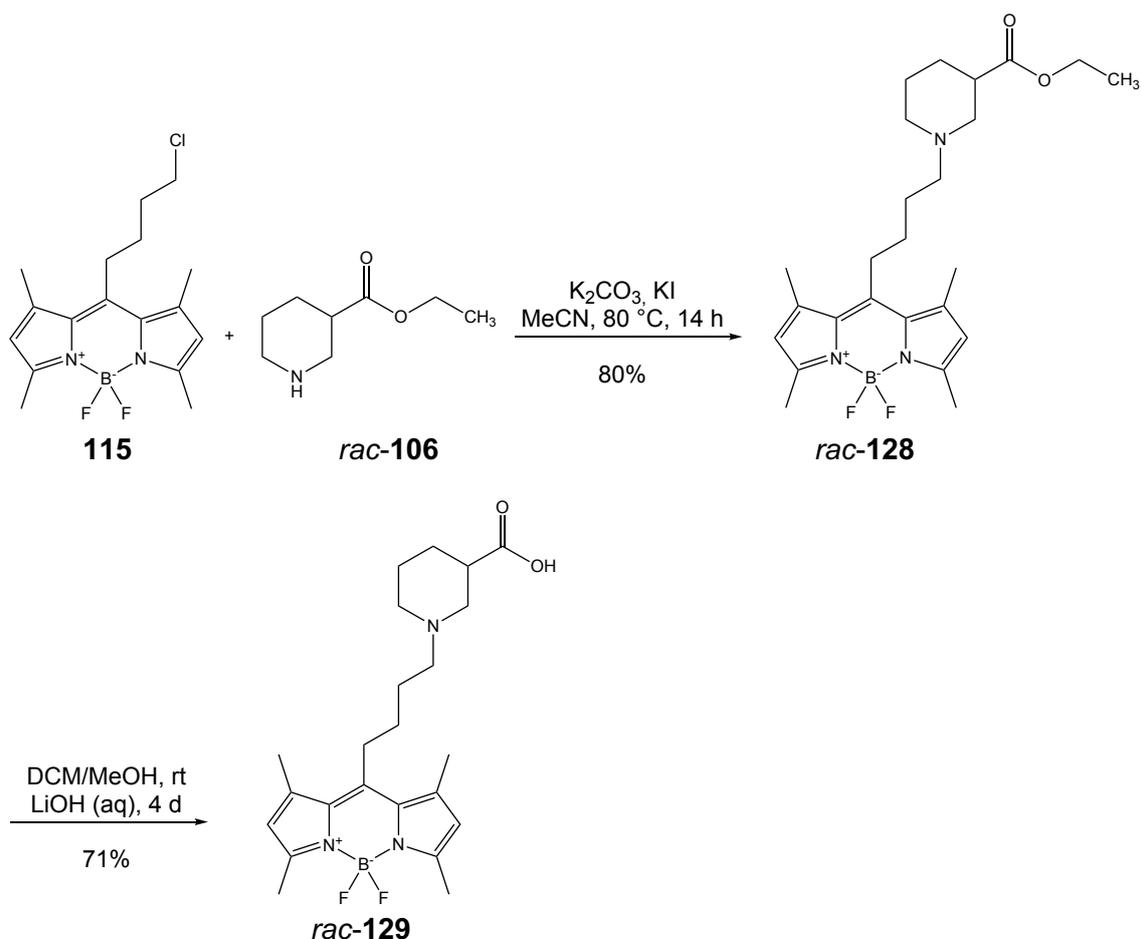
Eintrag	Amin	Produkt	Ausbeute
5	$X = \text{CH-OH}$ $R^1 = \text{H}$ $n = 2$ 63	 120	74%
6	$X = \text{CH}_2$ $R^1 = \text{OH}$ $n = 2$ 64	 121	81%
7	$X = \text{CH-C}_6\text{H}_5$ $R^1 = \text{H}$ $n = 2$ 65	 122	86%
8	$X = \text{C(OH)(C}_6\text{H}_5)$ $R^1 = \text{H}$ $n = 2$ 67	 123	78%
9	$X = \text{C(OH)(4-Me-C}_6\text{H}_4)$ $R^1 = \text{H}$ $n = 2$ 68	 124	74%

Tabelle 9 Fortsetzung

Eintrag	Amin	Produkt	Ausbeute
10	$X = \text{C}(\text{OH})(2\text{-Me-C}_6\text{H}_4)$ $R^1 = \text{H}$ $n = 2$ 69	 125	81%
11	$X = \text{C}(\text{OH})(4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4)$ $R^1 = \text{H}$ $n = 2$ 70	 126	82%
12	$X = \text{C}(\text{OH})(2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4)$ $R^1 = \text{H}$ $n = 2$ 71	 127	91%

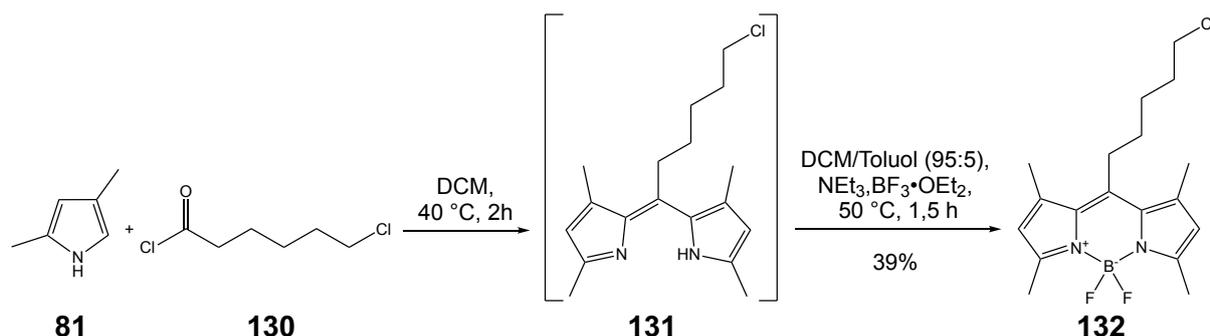
Die Synthese des Nipecotinsäurederivates *rac*-**129** gelang, wie beim kettenkürzeren Derivat *rac*-**108**, über zwei Stufen. Erst wurde das Nipecotinsäureethylester-Derivat *rac*-**128** durch Reaktion des BODIPY-Derivates **115** mit Nipecotinsäureethylester (*rac*-**106**) dargestellt (80%, Schema 19 oben), der nach anschließender basischer Hydrolyse der Ethylesterfunktion mit Lithiumhydroxid in guten Ausbeuten (71%, Schema 19 unten) die freie Aminosäure *rac*-**129** lieferte.



Schema 19 Synthese des Nipecotinsäure-Derivates *rac-129*.

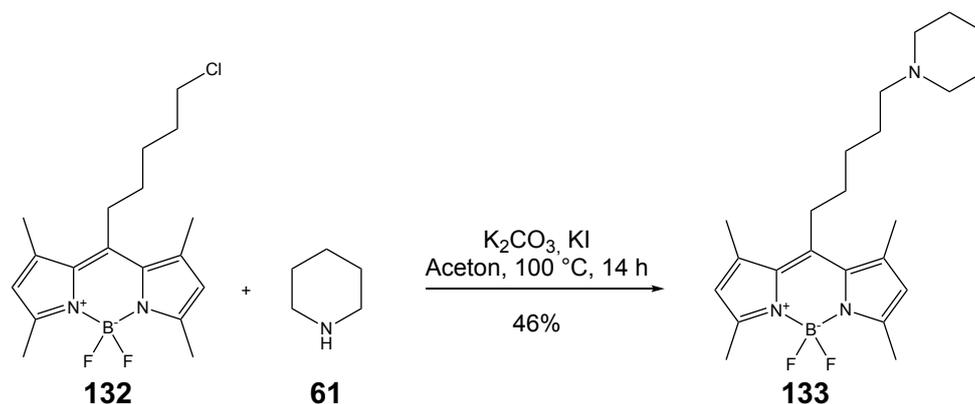
3.1.3.4 Synthese potentieller GAT-Liganden mit Pentylspacer zwischen polarer Kopfgruppe und lipophilem Rest in *meso*-Position

Die Synthese der potentiellen GAT-Liganden mit einer Spacerlänge von fünf Kohlenstoffatomen zwischen lipophiler und polarer Domäne, d.h. zwischen der BODIPY-Einheit und der basischen Aminofunktion, sollte analog zu den bisherigen Syntheserouten für die kettenkürzeren Verbindungen erfolgen. Auch hier sollte ein entsprechendes BODIPY-Derivat mit einer Alkylfunktion in *meso*-Position und einer reaktiven terminalen Abgangsgruppe synthetisiert werden. Zunächst wurde dazu BODIPY-Derivat **132**, das wie BODIPY-Derivat **115** ein terminales Chlor-Atom am Alkylspacer besitzt, nach der bewährten Methode von Amat-Guerri *et al.* hergestellt. Dazu wurde 2,4-Dimethylpyrrol (**81**) mit ω -Chlorhexanoylchlorid (**130**) umgesetzt und anschließend unter basischen Bedingungen mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ komplexiert (Schema 20).



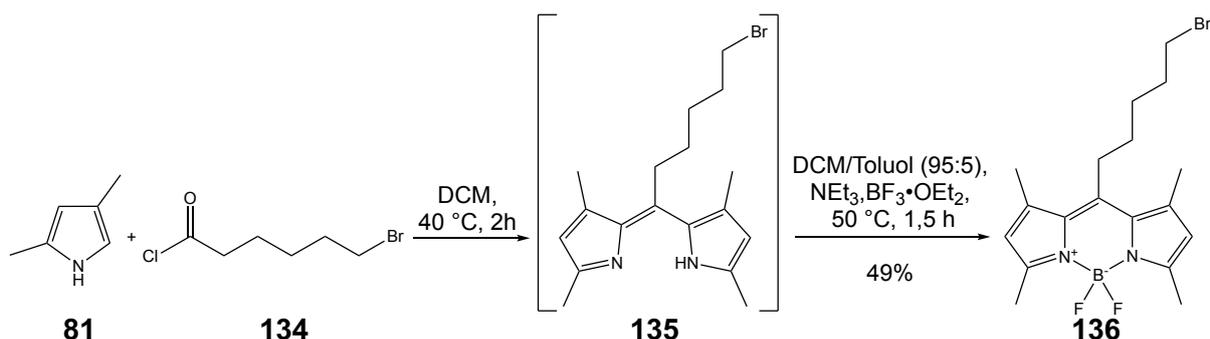
Schema 20 Synthese des BODIPY-Derivates **126** nach der Methode von Amat-Guerri *et al.*^[95]

Für die Synthese potentieller Liganden für die GABA-Transporter wurde dann ein erster Kupplungsversuch des BODIPY-Derivats **132** mit Piperidin (**61**) unternommen. Dazu wurde zunächst BODIPY-Derivat **132** mit Piperidin nach den zu diesem Zeitpunkt besten bekannten Reaktionsbedingungen nach Tabelle 6, Eintrag 5 umgesetzt, d.h. es wurde ein Äquivalent des BODIPY-Derivats zusammen mit 1.4 Äquivalenten Piperidin mit Kaliumiodid für eine *in situ* Finkelstein Reaktion mit Kaliumcarbonat als Säurefänger und Aceton als Lösungsmittel bei 100 °C im Mikrowellenreaktor umgesetzt. Das BODIPY-Derivat **133** konnte so mit einer akzeptablen Ausbeute von 46% erhalten werden (Schema 21).



Schema 21 Kupplung von BODIPY-Derivat **132** mit Piperidin (**61**).

Kurz nach der erfolgreichen Synthese von des BODIPY-Derivats **132** publizierten Tram *et al.* 2011 die Synthese des BODIPY-Derivats **136** aus 2,4-Dimethylpyrrol (**81**) mit ω-Bromhexanoylchlorid (**134**), die ohne Austausch des terminalen Bromatoms verlief.^[102] Da ein terminales Bromatom eine bessere Abgangsgruppe darstellt als ein Chlor-Atom wie in **132**, sollte für die weitere Synthese von potentiellen Liganden für die GABA-Transporter der von Tram *et al.* publizierte BODIPY verwendet werden. Auch mit der bewährten Methode nach Amat-Guerri *et al.* war die Synthese des BODIPY-Derivates **136** in guten Ausbeuten möglich, wenn auch mit einer etwas geringeren Ausbeute als nach der Methode von Tram *et al.* bei der im Gegensatz zur Methode nach Amat-Guerri *et al.* die Bildung des Intermediats **135** durch Fällung gefördert wird, indem der Ansatz mit Hexan überschichtet und für 12 h auf -4 °C gekühlt wird (49% vs. 68%) (Schema 22).



Schema 22 Synthese des BODIPY-Derivates **136** nach der Methode von Amat-Guerri *et al.*^[95]

Für die Synthese der potentiellen GAT-Liganden wurden die Reaktionsbedingungen, die für die Synthese der Zielverbindungen mit dem Butylspacer im vorangegangenen Kapitel beschrieben wurden, abgeändert. Aufgrund der vorhandenen besseren Abgangsgruppe, einem Brom- anstelle eines Chloratoms, war eine *in situ* Finkelsteinreaktion nicht mehr notwendig und auf eine Zugabe von Kaliumiodid konnte somit verzichtet werden. Ein erster Versuch zur Testung der Reaktionsbedingungen mit 1.4 Äquivalenten Piperidin (**61**) und einem Äquivalent des BODIPY **136** sowie drei Äquivalenten Kaliumcarbonat in absolutem Acetonitril führte zu einer deutlich besseren Ausbeute an **133** von 78% (Tabelle 10, Eintrag 1), im Vergleich zu 46% bei der Reaktion mit dem BODIPY-Derivat **132** (Schema 21). Dementsprechend wurden zur Darstellung der übrigen Zielverbindungen die neuen Reaktionsbedingungen verwendet, das heißt ein Äquivalent des BODIPY-Derivates **136** zusammen mit 1.4 Äquivalenten des entsprechenden Amines und drei Äquivalenten Kaliumcarbonat als Säurefänger in absolutem Acetonitril. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Auch hier liefen fast alle Reaktionen in guten Ausbeuten, zwischen 73% und 87%, ab. Lediglich bei der Reaktion mit 3-Hydroxypiperidin (**64**) und 4-(4-Methoxyphenyl)piperidin-4-ol (**68**) fielen die Ausbeuten deutlich schlechter aus (58% bzw. 56%, vgl. Tabelle 10, Eintrag 4 und 7). Da die Struktur der Amine **64** und **68** sich nicht entscheidend von den anderen verwendeten Aminen unterscheidet, ist unklar, was hierfür die Ursache ist.

Tabelle 10 Übersicht über die Ausbeuten der aus dem BODIPY-Derivat **136** dargestellten Substitutionsprodukte **133-145**.

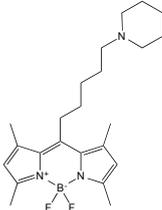
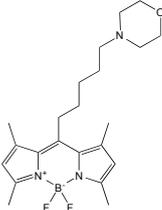
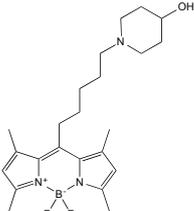
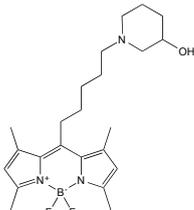
Eintrag	Amin	Produkt	Ausbeute
1	$X = \text{CH}_2$ $R^1 = \text{H}$ 61	 133	78%
2	$X = \text{O}$ $R^1 = \text{H}$ 62	 137	82%
3	$X = \text{CH-OH}$ $R^1 = \text{H}$ 63	 138	80%
4	$X = \text{CH}_2$ $R^1 = \text{OH}$ 64	 139	58%

Tabelle 10 Fortsetzung

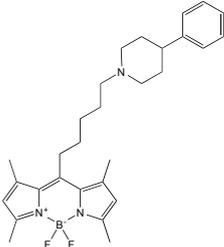
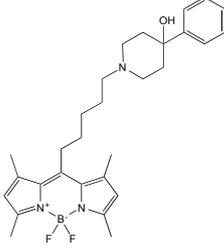
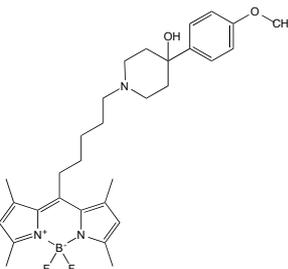
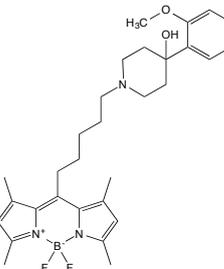
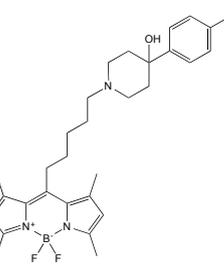
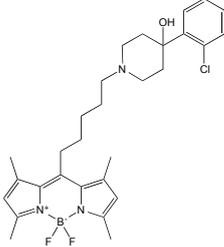
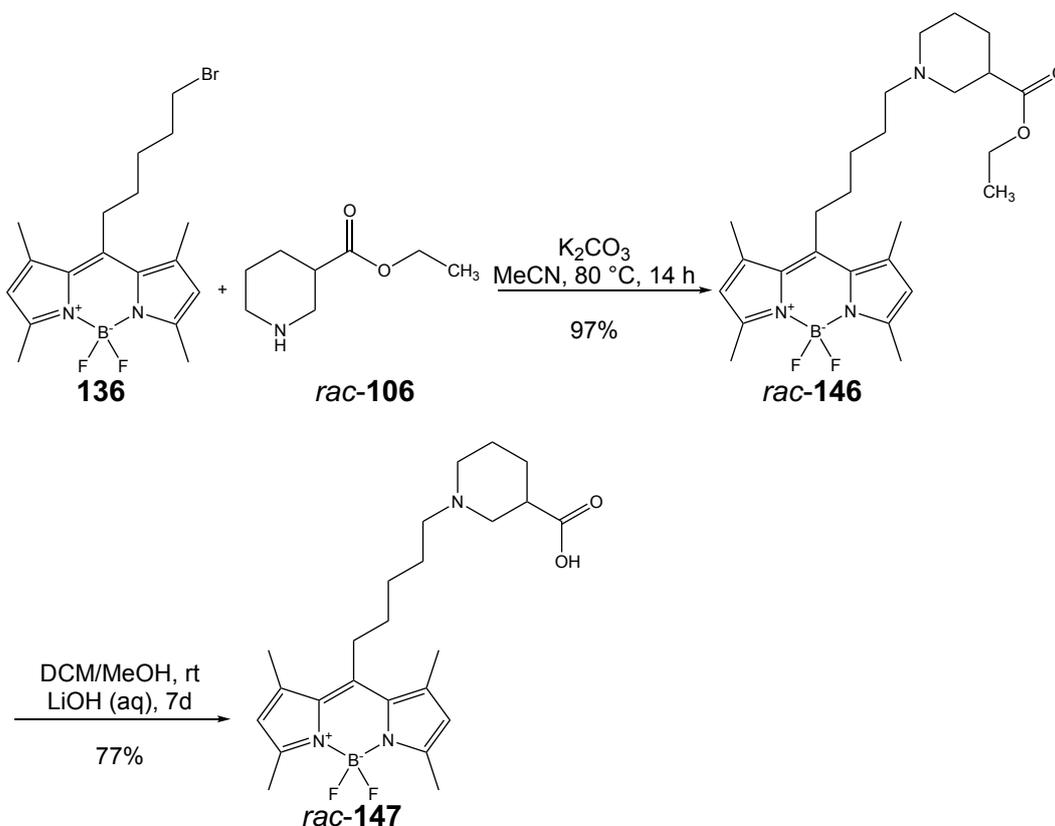
Eintrag	Amin	Produkt	Ausbeute
5	$X = \text{CH-C}_6\text{H}_5$ $R^1 = \text{H}$ 65	 140	87%
6	$X = \text{C(OH)(C}_6\text{H}_5)$ $R^1 = \text{H}$ 67	 141	87%
7	$X = \text{C(OH)(4-MeO-C}_6\text{H}_4)$ $R^1 = \text{H}$ 68	 142	56%
8	$X = \text{C(OH)(2-MeO-C}_6\text{H}_4)$ $R^1 = \text{H}$ 69	 143	73%
9	$X = \text{C(OH)(4-Cl-C}_6\text{H}_4)$ $R^1 = \text{H}$ 70	 144	78%

Tabelle 10 Fortsetzung

Eintrag	Amin	Produkt	Ausbeute
10	$X = \text{C(OH)(2-Cl-C}_6\text{H}_4)$ $R^1 = \text{H}$ 71	 145	83%

Auch die Synthese des Nipecotinsäurederivates *rac*-**147** mit einem über einen Pentylspacer verbundenen BODIPY-Funktion erfolgte die Synthese in zwei Schritten, wie auch bei dem kettenkürzeren Analoga *rac*-**108** und *rac*-**129**. Durch Reaktion des BODIPY-Derivats **136** mit Nipecotinsäureethylester *rac*-**106** wurde *rac*-**146** in fast quantitativer Ausbeute erhalten (97%, Schema 21). Anschließende Esterhydrolyse mit Lithiumhydroxid in DCM/MeOH (1:2) bei Raumtemperatur lieferte das gewünschte Nipecotinsäurederivat *rac*-**147** in 77% Ausbeute (Schema 21).

Schema 23 Synthese des Nipecotinsäure-Derivates *rac*-**147**.

3.1.4 Biologische Prüfung der *meso*-substituierten Fluoreszenzliganden

Alle in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen wurden im Arbeitskreis hinsichtlich ihrer inhibitorischen Potenz und Bindungsaffinität an den vier murinen GABA-Transportern mGAT1-mGAT4 untersucht.

3.1.4.1 GABA-Uptake-Studien

Zur Untersuchung der Verbindungen wurden die vier murinen GABA-Transporter in HEK-Zellen stabil exprimiert und die Testung nach einem von Kragler im Arbeitskreis entwickelten Verfahren durchgeführt.^[103] In diesem Testverfahren wird ermittelt, inwiefern die untersuchten Substanzen den durch membranständige GAT-Proteine vermittelten Transport von GABA durch die Zellmembran inhibieren. Dazu werden die Zellen zunächst mit einer Verdünnungsreihe der zu testenden Substanz vorinkubiert. Anschließend wird tritiiertes GABA ($[^3\text{H}]\text{GABA}$) zugegeben. Die Menge an in die Zelle aufgenommenem $[^3\text{H}]\text{GABA}$ kann dann nach genau definierten Inkubations-, Filtrations- und Waschschritten mit Hilfe der Flüssigszintillations-spektroskopie bestimmt werden. Die aus den Ergebnissen ermittelbare inhibitorische Potenz für eine Verbindung an einem Transporter wird als pIC_{50} -Wert angegeben. Der pIC_{50} -Wert ist der negative dekadische Logarithmus derjenigen Konzentration, bei der die Testsubstanz die spezifische Aufnahme von GABA um 50% im Vergleich zum nicht inhibierten spezifischen Uptake reduziert. Der spezifische Uptake wird aus der Differenz der Gesamtaufnahme in Gegenwart des Inhibitors und dem nicht spezifischen Uptake berechnet. Der nicht spezifische Uptake wird dabei in Gegenwart eines Überschusses an GABA (1mM) ermittelt. Je größer der ermittelte pIC_{50} -Wert ist, desto größer ist die inhibitorische Potenz der getesteten Verbindung.

Die angegebenen pIC_{50} -Werte sind der Mittelwert aus drei unabhängigen Versuchen. Wenn der bei der höchsten eingesetzten Testsubstanzkonzentration (1mM bzw. 100 μM) verbleibende Uptake nicht wenigstens bei 50% oder darunter lag wurde auf eine Wiederholung der Bestimmung verzichtet. In diesen Fällen wird kein pIC_{50} -Wert angegeben, sondern stattdessen der erhaltene Prozentwert. Um den Vergleich dieser Werte mit jenen, bei denen die Uptake-Inhibition > 50% war und somit ein pIC_{50} -Wert vorliegt, zu vereinfachen, werden für Versuche bei einer Konzentration von 100 μM pIC_{50} -Werte ≤ 4.00 und bei einer Konzentration von 1 mM als pIC_{50} -Werte ≤ 3.00 angenommen.

3.1.4.2 Bindungsexperiment

Zusätzlich zu funktionellen Aktivitäten in Uptake-Studien wurde die Bindungsaffinität der Testsubstanzen zum mGAT1-Subtyp bestimmt. Dazu wurde eine von Zepperitz im Arbeitskreis entwickelte Methode verwendet.^[104] Bei diesem kompetitiven Bindungsassay wird die Affinität der Testsubstanz indirekt durch Quantifizierung eines Markers bestimmt. Dabei wird, im Gegensatz zur Uptake-Bestimmung, nicht mit ganzen Zellen, sondern mit einer

Membranpräparation des Transporter-Subtyps mGAT1 gearbeitet. Diese wird zusammen mit der Markersubstanz NO-711 (**11**) und verschiedenen Konzentrationen der zu testenden Substanz inkubiert. Somit konkurrieren der Marker und die Testsubstanz um die Bindungsstelle von mGAT1. Nach einer definierten Inkubationszeit wird nicht an das Protein gebundenes NO-711 (**11**) durch Filtrations- und Waschschriffe von gebundenem NO-711 (**11**) abgetrennt und der gebundene Marker durch Denaturierung des Proteins freigesetzt. Dazu werden die getrockneten Filterplatten mit Methanol behandelt, wodurch vormals gebundenes NO-711 (**11**) eluiert wird. Anschließend kann die Menge an eluiertem NO-711 (**11**) mit Hilfe von LC/MS quantifiziert werden. Je geringer die Menge an NO-711 (**11**) desto mehr Testsubstanz hat an mGAT1 gebunden und desto höher ist die Affinität der Testsubstanz an mGAT1.

Die Affinität der Testverbindungen wird als pK_i -Wert angegeben. Dieser ist definiert als der negative dekadische Logarithmus der Gleichgewichtsdissoziationskonstante K_i der untersuchten Verbindung. Diese Konstante K_i kann nach Cheng und Prusoff aus dem IC_{50} -Wert der Testsubstanz, dem K_d und der Konzentration $[M]$ des Markers, in diesem Fall NO-711 (**11**) berechnet werden (Formel 2).^[105] Der IC_{50} entspricht dabei der Konzentration an Testsubstanz die benötigt wird, um 50% der Markerverbindung NO-711 (**11**) aus den Bindungsstellen zu verdrängen. Auch hier gilt, dass je größer der pK_i desto höher ist die Affinität der Testsubstanz zum Transporter mGAT1.

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[M]}{K_d}}$$

Formel 2 Zusammenhang zwischen K_i und pIC_{50} nach Cheng und Prusoff.^[105]

Bei den untersuchten Substanzen wurde nur dann ein pK_i -Wert bestimmt, wenn durch die Testsubstanz in der höchsten eingesetzten Konzentration (1mM bzw. 100 μ M) mehr als 50% der Markersubstanz NO-711 (**11**) aus den Bindungsstellen verdrängt wurden. War dies nicht der Fall, so wurde der Prozentsatz angegeben, der den Anteil noch gebundenen Markers bei dieser Konzentration beschreibt. Um einen einfachen Vergleich der pK_i -Werte mit Prozentwerten zu ermöglichen, wurde auch hier ein pK_i -Wert von ≤ 4.00 und ≤ 3.00 angenommen, wenn der Prozentwert bei einer Konzentration von 100 μ M bzw. 1 mM bestimmt worden war. Soweit nicht anders vermerkt, wurde auch für die Bestimmung der Bindungsaffinitäten drei voneinander unabhängige Experimente durchgeführt, von denen jedes als Triplikat ausgeführt wurde. Somit handelt es sich bei den angegebenen Werten um Mittelwerte \pm SEM (standard error of mean). Bei pIC_{50} - bzw. pK_i -Werten unter 5.0 wurde meist nur ein Experiment als Triplikat durchgeführt, wodurch in diesen Fällen auch keine Fehlergrenze angegeben werden kann. Die inhibitorische Aktivität und Bindungsaffinität der im Rahmen dieser Arbeit hergestellten in *meso*-Position substituierten BODIPY-Derivate werden im Folgenden vorgestellt.

3.1.4.3 Testergebnisse potentieller Fluoreszenzliganden mit Propylspacer zwischen polarer Gruppe und lipophilem Rest in *meso*-Position

Die synthetisierten Verbindungen mit einer Alkylkette zwischen dem cyclischen Amin und dem als Diarylrest fungierendem BODIPY die drei Kohlenstoffatome lang ist, wurden hinsichtlich ihrer inhibitorischen Potenz bezüglich mGAT1-4 sowie ihrer Bindungsaffinität an mGAT1 untersucht. Die Ergebnisse der biologischen Prüfung sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11 Ergebnisse der biologischen Testung der potentiellen Fluoreszenzliganden mit Propylspacer.

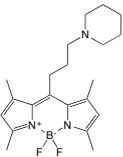
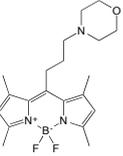
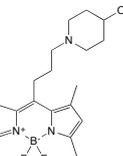
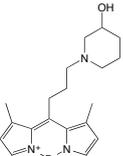
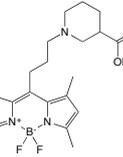
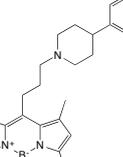
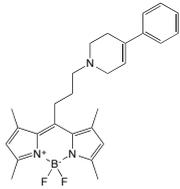
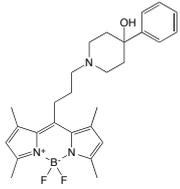
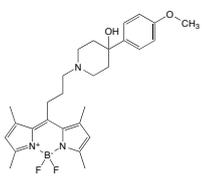
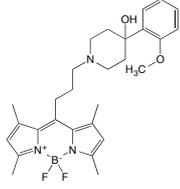
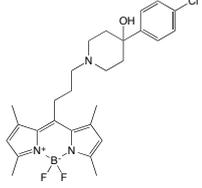
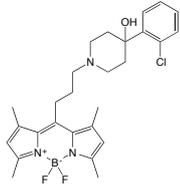
Eintrag	Verbindung	Struktur	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
1	89		pIC ₅₀ ± SEM	97% ^a 100 μM	4.14	64% ^a 100 μM	4.20
			pK _i ± SEM	71% ^b 100 μM			
2	103		pIC ₅₀ ± SEM	67% ^a 100 μM	50% ^a 100 μM	64% ^a 100 μM	51% ^a 100 μM
			pK _i ± SEM	68% ^b 100 μM			
3	96		pIC ₅₀ ± SEM	58% ^a 100 μM	50% ^a 100 μM	59% ^a 100 μM	56% ^a 100 μM
			pK _i ± SEM	81% ^b 100 μM			
4	97		pIC ₅₀ ± SEM	57% ^a 100 μM	4.31	4.32	4.44
			pK _i ± SEM	70% ^b 100 μM			
5	<i>rac</i> -108 ^c		pIC ₅₀ ± SEM	73% ^a 100 μM	53% ^a 100 μM	71% ^a 100 μM	83% ^a 100 μM
			pK _i ± SEM	4.48			
6	98		pIC ₅₀ ± SEM	46% ^a 100 μM	4.61	4.14	4.01
			pK _i ± SEM	45% ^b 100 μM			

Tabelle 11 Fortsetzung

Eintrag	Verbindung	Struktur	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
7	99		$pIC_{50} \pm SEM$ 4.14	53% ^a 100 μM	4.11	4.49
			$pK_i \pm SEM$ - ^d			
8	100		$pIC_{50} \pm SEM$ 4.41	4.86	4.64	4.79
			$pK_i \pm SEM$ 39% ^b 100 μM			
9	104		$pIC_{50} \pm SEM$ 4.42	4.24	4.54	4.73
			$pK_i \pm SEM$ 54% ^b 100 μM			
10	105		$pIC_{50} \pm SEM$ 4.81 ± 0.10	4.78	4.86	4.92
			$pK_i \pm SEM$ 4.22			
11	101		$pIC_{50} \pm SEM$ 4.28	5.10 ± 0.13	4.58	5.03 ± 0.11
			$pK_i \pm SEM$ 52% ^b 100 μM			
12	102		$pIC_{50} \pm SEM$ 4.99	5.15 ± 0.09	4.79	4.83
			$pK_i \pm SEM$ 59% 100 μM			

^a verbleibender [³H]GABA-Uptake (in %) bei der angegebenen Konzentration. ^b verbleibender Anteil an gebundenem NO-711 (11) (in %) bei der angegebenen Konzentration. ^c Getestet als Hydrochlorid. ^d nicht bestimmt.

Verbindung **89**, die nur den unsubstituierten Piperidinring trägt, zeigt nur eine sehr geringe inhibitorische Potenz gegenüber den murinen GABA-Transportersubtypen mGAT1-4. Alle pIC_{50} -Werte sind im Bereich von 4.00 oder deutlich darunter. Außerdem lässt sich keine Präferenz bezüglich eines Transportersubtyps erkennen und auch die Bindungsaffinität liegt bei einem pK_i -Wert ≤ 4.00 (Tabelle 11, Eintrag 1). Durch Austausch des Piperidinringes gegen

einen Morpholinring oder Einführung einer Hydroxygruppe in 4-Position des Piperidins konnten weder die pIC_{50} - noch die pK_i -Werte signifikant verbessert werden (Tabelle 11, Eintrag 2 und 3). Eine erste nennenswerte messbare Inhibition der Transportersubtypen mGAT2-4 (pIC_{50} -Werte 4.31, 4.32 bzw. 4.44 an mGAT2-4) konnte erst bei Verbindung **97** mit einer Hydroxygruppe in 3-Position des Piperidinringes beobachtet werden, wobei keine deutliche Präferenz bezüglich einer der Subtypen erkennbar war. Die Bindungsaffinität bzgl. mGAT1 blieb jedoch unverändert niedrig (Tabelle 11, Eintrag 4). Beim Strukturanalogon zu Tiagabin, Verbindung *rac*-**108**, konnte zwar eine schwache Bindung zu mGAT1 festgestellt werden ($pK_i = 4.48$), eine signifikante Inhibition der Transporter (pIC_{50} -Werte ≤ 4.00) fand jedoch nicht statt. (Tabelle 11, Eintrag 5). Die Einführung eines Phenylrestes in 4-Position des Piperidinringes resultierte in einer geringen inhibitorischen Potenz an allen vier Transportersubtypen, jedoch ohne erkennbare Selektivität bezüglich eines Transportersubtyps. Auch die Bindungsaffinität an mGAT1 war ≤ 4.00 (Tabelle 11, Eintrag 6). Eine Alken-Gruppe zwischen C3 und C4 des Piperidingrundgerüsts, Verbindung **99**, zeigte keine Veränderung. An allen vier Transportersubtypen blieb die inhibitorische Potenz ähnlich niedrig und auch weiterhin ohne erkennbare Selektivität. Die Bindungsaffinität wurde bei dieser Verbindung nicht gemessen (Tabelle 11, Eintrag 7). Erst durch Einführung eines aromatischen Restes zusätzlich zur Hydroxygruppe am Piperidinring, d.h. bei Verbindung **100**, konnte eine Inhibition mit pIC_{50} -Werten klar über 4.00 an allen vier Subtypen mGAT1-4 erreicht werden, dabei war jedoch keine Subtypenselektivität erkennbar. Die Bindungsaffinität an mGAT1 lag jedoch wieder bei < 4.00 (Tabelle 11, Eintrag 8). Die zusätzliche Einführung einer Methoxygruppe in ortho- bzw. para-Position des Phenylringes wurde toleriert. Dabei war Verbindung **105** mit der Methoxygruppe in ortho-Position, also das Strukturanalogon zu NNC05-2090 (**15**), etwas potenter als Verbindung **104** mit der Methoxygruppe in para-Position. Aber auch von diesen beiden Verbindungen zeigte keine eine nennenswerte Subtypenselektivität. Verbindung **105** zeigte jedoch eine etwas höhere Bindungsaffinität zu mGAT1 mit einem pK_i von 4.22 als Verbindung **104** mit einem $pK_i < 4.00$ (Tabelle 11, Eintrag 9 und 10). Beim Austausch der Methoxygruppe in para-Position des Phenylringes mit einem Chloratom, Verbindung **101**, bleibt die inhibitorische Potenz in etwa gleich. Jedoch zeigte sich eine leichte Subtypenselektivität zu Gunsten von mGAT2 und mGAT4 (Tabelle 11, Eintrag 11). Bei Verbindung **102** mit dem Chlorsubstituenten in ortho-Position war keine wesentliche Veränderung der inhibitorischen Potenz zu beobachten. Einzig die Subtypenselektivität, die auch schon bei **101** nur wenig ausgeprägt war, verringerte sich weiter, so dass Verbindung **102** an allen vier GABA-Transportern nahezu äquipotent war (Tabelle 11, Eintrag 12). In Hinblick auf die Bindungsaffinitäten zeigt sich jedoch, dass Verbindungen **101** und **102** nur eine sehr schwache Bindung an mGAT1 zeigen ($pK_i \leq 4.00$) (Tabelle 11, Eintrag 11 und 12).

3.1.4.4 Testergebnisse potentieller Fluoreszenzliganden mit Butylspacer zwischen polarer Gruppe und lipophilem Rest in *meso*-Position

Die Testergebnisse der biologischen Prüfung der inhibitorischen Potenz an den Transportern mGAT1-4 der Verbindungen mit einer Alkylkette, die vier Kohlenstoffatome zwischen dem cyclischen Amin und der Diaryleinheit des BODIPY-Grundgerüsts aufweist, sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12 Ergebnisse der biologischen Testung der potentiellen Fluoreszenzliganden mit Butylspacer.

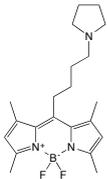
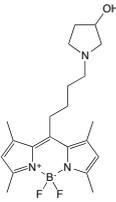
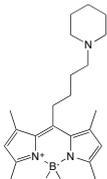
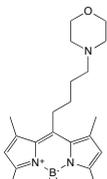
Eintrag	Verbindung	Struktur	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	116		$pI_{C_{50}} \pm SEM$ 72% ^a 100 μM	63% ^a 100 μM	78% ^a 100 μM	47% ^a 100 μM
			$pK_i \pm SEM$ 72% ^b 100 μM			
2	117		$pI_{C_{50}} \pm SEM$ 4.32	50% ^a 100 μM	4.01	4.17
			$pK_i \pm SEM$ 48% ^b 100 μM			
3	118		$pI_{C_{50}} \pm SEM$ 4.32 ± 0.11	4.19	4.77	4.19
			$pK_i \pm SEM$ 61% ^b 100 μM			
4	119		$pI_{C_{50}} \pm SEM$ 50% ^a 100 μM	58% ^a 100 μM	62% ^a 100 μM	4.10
			$pK_i \pm SEM$ 52% ^b 100 μM			

Tabelle 12 Fortsetzung

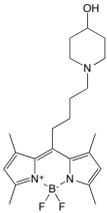
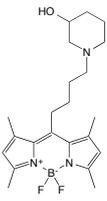
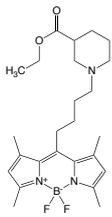
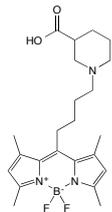
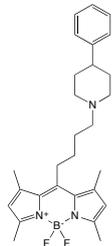
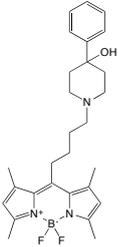
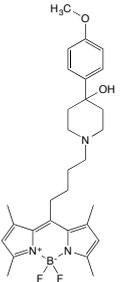
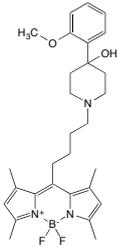
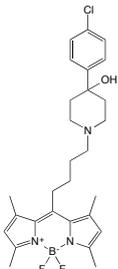
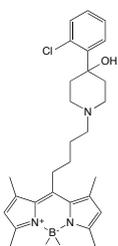
Eintrag	Verbindung	Struktur	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
5	120		$pI_{C_{50}} \pm SEM$ 4.29	4.64 ± 0.12	4.42	4.38
			$pK_i \pm SEM$ 62% ^b 100 μM			
6	121		$pI_{C_{50}} \pm SEM$ 4.03	4.47 ± 0.15	4.26	4.56
			$pK_i \pm SEM$ 55% ^b 100 μM			
7	<i>rac</i> -128		$pI_{C_{50}} \pm SEM$ 4.87	4.73 ± 0.07	4.81	4.75
			$pK_i \pm SEM$ 65% ^b 100 μM			
8	<i>rac</i> -129		$pI_{C_{50}} \pm SEM$ 4.16 ± 0.13	84% ^a 100 μM	75% ^a 100 μM	90% ^a 100 μM
			$pK_i \pm SEM$ 4.22			
9	122		$pI_{C_{50}} \pm SEM$ 4.31	4.56	4.37	4.45
			$pK_i \pm SEM$ 4.63			

Tabelle 12 Fortsetzung

Eintrag	Verbindung	Struktur	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
10	123		pIC_{50} \pm SEM	4.70	4.94	4.92	4.79
			pK_i \pm SEM	4.69			
11	124		pIC_{50} \pm SEM	4.75	4.57 \pm 0.14	4.63	4.68 \pm 0.20
			pK_i \pm SEM	4.38			
12	125		pIC_{50} \pm SEM	4.72	4.83 \pm 0.08	5.00 \pm 0.04	4.99 \pm 0.15
			pK_i \pm SEM	4.73			
13	126		pIC_{50} \pm SEM	4.69	68% ^a 100 μ M	50% ^a 100 μ M	4.85
			pK_i \pm SEM	71% ^b 100 μ M			
14	127		pIC_{50} \pm SEM	5.07 \pm 0.11	5.25 \pm 0.07	5.03 \pm 0.05	5.05 \pm 0.11
			pK_i \pm SEM	5.11 \pm 0.08			

^a verbleibender [³H]GABA-Uptake (in %) bei der angegebenen Konzentration. ^b verbleibender Anteil an gebundenem NO-711 (11) (in %) bei der angegebenen Konzentration.

Ganz allgemein lässt sich feststellen, dass die inhibitorischen Potenzen der Verbindungen durch die Verlängerung der Alkylkette um ein C-Atom im Vergleich zu den Verbindungen mit Propylspacer in etwa gleichgeblieben sind oder sich verbessert haben. Verbindung **116**, die

einen unsubstituierten Pyrrolidinring enthält, zeigt nur eine sehr schwache inhibitorische Potenz an allen vier Transportersubtypen. Eine Selektivität bezüglich eines bestimmten Transportersubtypes ist ebenso nicht erkennbar. Auch die Bindungsaffinität an mGAT1 ist nur sehr gering ausgeprägt (Tabelle 12, Eintrag 1). Die Einführung einer Hydroxygruppe in 3-Position des Pyrrolidinringes, Verbindung **117**, führt zu pIC_{50} -Werten ≥ 4.00 an mGAT1, mGAT3 und mGAT4. An mGAT2 bleibt die inhibitorische Potenz weiterhin niedriger mit einem pIC_{50} Wert ≤ 4.00 . Die Bindungsaffinität an mGAT1 bleibt weiterhin niedrig (Tabelle 12, Eintrag 2). Verbindung **118**, die den unsubstituierten Piperidinring enthält, zeigt wieder eine schwache inhibitorische Potenz an den vier murinen Transportersubtypen mGAT1-4, jedoch findet man hier auch eine geringe Präferenz der Verbindung für die Inhibition von mGAT3. Die Bindungsaffinität an mGAT1 ist wieder nur sehr gering ausgeprägt (Tabelle 12, Eintrag 3). Der Austausch des Piperidinringes durch einen Morpholinring, Verbindung **119**, führt zu pIC_{50} -Werten < 4.00 an den Transportersubtypen mGAT1-3 und 4.10 an mGAT4, die Bindungsaffinität an mGAT1 bleibt aber weiterhin niedrig (Tabelle 12, Eintrag 4). Bei den Verbindungen mit einer Hydroxygruppe in 3- bzw. 4-Position des Piperidinringes, Verbindung **120** bzw. **121**, stieg die inhibitorische Potenz teils leicht an, allerdings weiterhin ohne erkennbare Subtypenselektivität. Auch hier sind die Bindungsaffinitäten der beiden Verbindungen nur schwach mit einem pK_i von jeweils ≤ 4.00 (Tabelle 12, Eintrag 5 und 6). Verbindung *rac*-**128** mit dem Nipicotinsäureethylester als cyclischem Aminbaustein zeigt an allen vier GAT-Proteinen mGAT1-4 leichte inhibitorische Potenz mit pIC_{50} -Werten um 4.80. Die Bindung an mGAT1 ist jedoch nur sehr gering mit $pK_i \leq 4.00$ (Tabelle 12, Eintrag 7). Das durch Hydrolyse der Esterfunktion in *rac*-**128** erhaltene Tiagabin-Analogon mit der Nipicotinsäure als cyclischem Aminbaustein, Verbindung *rac*-**129**, besitzt eine leichte inhibitorische Potenz an mGAT1 wobei sie auch eine schwache Subtypenselektivität für mGAT1 besitzt, mit pIC_{50} -Werten für die Transporter mGAT2-4 deutlich unter 4 im Vergleich zum pIC_{50} -Wert von 4.16 für mGAT1. Auch zeigt sich hier eine geringe Bindung an mGAT1 mit einem $pK_i = 4.22$ (Tabelle 12, Eintrag 8). Ähnlich zur kettenkürzeren Verbindung **100**, konnte die inhibitorische Potenz gegenüber dem Grundsystem, Verbindung **118** (Tabelle 12, Eintrag 3), durch Einführung eines Phenylrestes, Verbindung **122**, (Tabelle 11, Eintrag 6) und weiter einer Hydroxygruppe, Verbindung **123** bei allen Transportersubtypen mGAT1-4 deutlich verbessert werden. Anders als bei den Verbindungen mit Propylspacer zeigen diese Verbindungen jedoch eine messbare Bindungsaffinität zu mGAT1 mit einem $pK_i = 4.63$ bzw. 4.69 (Tabelle 12, Eintrag 9 und 10). Eine Substitution des Phenylrings von **123** in para-Position mit einer Methoxygruppe, **124**, führte zu einer geringfügigen Verschlechterung der inhibitorischen Potenz an allen Transportersubtypen mGAT1-4. Auch die Bindungsaffinität zu mGAT1 bleibt niedrig (Tabelle 12, Eintrag 11). Die Substitution des Phenylringes in **123** mit einer Methoxygruppe in ortho-Position, Verbindung **125**, führte wieder zu ähnlichen pIC_{50} -

Werten wie bei der unsubstituierten Verbindung. Auch der pK_i bleibt ähnlich niedrig (Tabelle 12, Eintrag 12). Beide Verbindungen, **124** und **125**, zeigten keine nennenswerte Präferenz bezüglich eines Transportersubtyps (Tabelle 12, Eintrag 11 und 12). Zeigte Verbindung **101** bei den Verbindungen mit Propylspacer mit einem Chloratom in para-Position des Phenylringes noch eine Subtypenselektivität bezüglich mGAT2 und mGAT4 (Tabelle 11, Eintrag 10), so verschiebt sich diese Selektivität durch Verlängerung der Alkylkette, bei **126**, nach mGAT1 und mGAT4. An mGAT2 und mGAT3 zeigt diese Verbindung nur eine geringe inhibitorische Potenz. Die Bindungsaffinität an mGAT1 bleibt weiterhin ≤ 4.00 (Tabelle 12, Eintrag 13). Bei der Substitution des Phenylringes in **123** mit einem Chloratom in ortho-Position, bei **127**, dagegen ist die inhibitorische Potenz vergleichbar mit der der kettenkürzeren Verbindung **102**. Dabei ist für Verbindung **127** keine Subtypenselektivität erkennbar, da die Unterschiede zwischen den ermittelten pIC_{50} -Werten keine Signifikanz besitzen. Der pK_i von Verbindung **127** an mGAT1 ist auch geringfügig niedriger ($pK_i = 5.11$ statt $pK_i = 5.39$) (Tabelle 11, Eintrag 12 und Tabelle 12, Eintrag 14).

3.1.4.5 Testergebnisse potentieller Fluoreszenzliganden mit Pentylspacer zwischen polarer Gruppe und lipophilem Rest in *meso*-Position

Die synthetisierten Verbindungen mit einer Alkylkette aus fünf Kohlenstoffatomen zwischen dem cyclischen Amin und dem als Diarylrest fungierendem BODIPY wurden hinsichtlich ihrer inhibitorischen Potenz an mGAT1-4 sowie ihrer Bindungsaffinität an mGAT1 untersucht. Die Ergebnisse der biologischen Prüfung sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13 Ergebnisse der biologischen Testung der Fluoreszenzliganden mit Pentylspacer zwischen cyclischen Amin und BODIPY-Einheit.

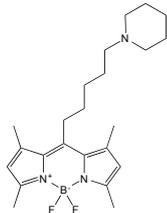
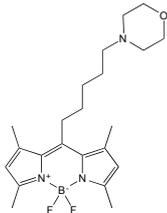
Eintrag	Verbindung	Struktur	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
1	133		pIC_{50} \pm SEM	4.63	4.95 \pm 0.08	4.86	4.61
			pK_i \pm SEM	4.20			
2	137		pIC_{50} \pm SEM	4.37	4.53	4.44	4.41
			pK_i \pm SEM	4.36			

Tabelle 13 Fortsetzung

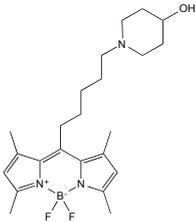
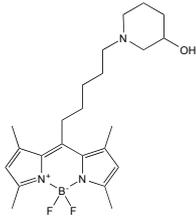
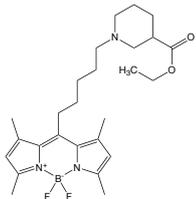
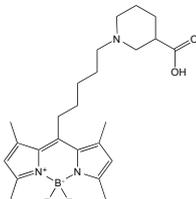
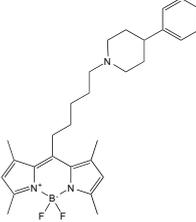
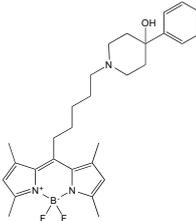
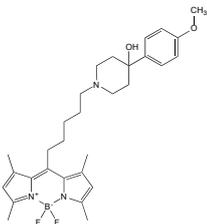
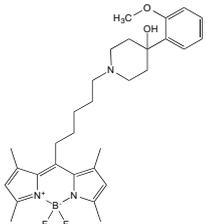
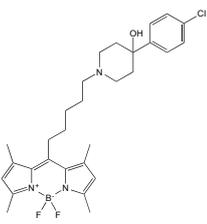
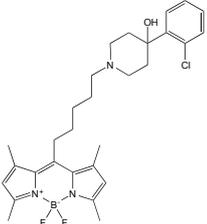
Eintrag	Verbindung	Struktur	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
3	138		$pI_{C_{50}} \pm SEM$ 4.23	4.41	4.69	4.39
			$pK_i \pm SEM$ 47% ^a 100 μM			
4	139		$pI_{C_{50}} \pm SEM$ 4.28	4.56	4.53	4.60
			$pK_i \pm SEM$ 45% ^a 100 μM			
5	<i>rac</i> -146		$pI_{C_{50}} \pm SEM$ 4.56	4.26 ± 0.07	5.05 ± 0.02	4.68
			$pK_i \pm SEM$ 72% ^a			
6	<i>rac</i> -147		$pI_{C_{50}} \pm SEM$ 47% ^b 100 μM	53% ^b 100 μM	70% ^b 100 μM	59% ^b 100 μM
			$pK_i \pm SEM$ 4.48			
7	140		$pI_{C_{50}} \pm SEM$ 4.48	4.77	4.46	4.55
			$pK_i \pm SEM$ 4.15			
8	141		$pI_{C_{50}} \pm SEM$ 4.84	5.07 ± 0.09	4.87	5.09 ± 0.07
			$pK_i \pm SEM$ 4.57			

Tabelle 13 Fortsetzung

Eintrag	Verbindung	Struktur	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
9	142		pIC_{50} \pm SEM	4.63	5.11 \pm 0.05	4.94	5.15 \pm 0.05
			pK_i \pm SEM	63% ^a 100 μ M			
10	143		pIC_{50} \pm SEM	4.91	5.11 \pm 0.07	5.12 \pm 0.06	5.20 \pm 0.06
			pK_i \pm SEM	4.25			
11	144		pIC_{50} \pm SEM	4.96	5.30 \pm 0.07	4.82	4.98
			pK_i \pm SEM	56% 100 μ M			
12	145		pIC_{50} \pm SEM	4.90	5.35 \pm 0.04	5.12 \pm 0.08	5.25 \pm 0.03
			pK_i \pm SEM	5.27 \pm 0.05			

^a verbleibender Anteil an gebundenem NO-711 (**11**) (in %) bei der angegebenen Konzentration. ^b verbleibender [³H]GABA-Uptake (in %) bei der angegebenen Konzentration.

Im Vergleich zu den kettenkürzeren Verbindungen mit einer Alkylkette aus drei bzw. vier Kohlenstoffatomen (siehe Tabelle 11 bzw. Tabelle 12) besitzen die Verbindungen mit einem Pentylspacer zwischen dem cyclischen Amin und dem BODIPY-Grundgerüst eine bessere inhibitorische Potenz. So zeigt Verbindung **133**, die den unsubstituierten Piperidinring als cyclisches Amin enthält, eine messbare inhibitorische Potenz an allen vier Subtypen mGAT1-mGAT4, jedoch keine Subtypenselektivität zugunsten eines der vier der Transportersubtypen. Auch zeigt sich hier schon eine messbare Bindungsaffinität mit einem $pK_i = 4.20$ an mGAT1 (Tabelle 13, Eintrag 1). Selbst das Morpholinderivat **137**, das bei den analogen kettenkürzeren Verbindungen **103** und **119** (siehe Tabelle 11, Eintrag 2 bzw. Tabelle 12, Eintrag 4) keine inhibitorische Wirkung mit pIC_{50} -Werten ≥ 0 besaß, weist jetzt pIC_{50} -Werte auf, welche an den vier GABA-Transportern knapp über vier liegen. Auch eine Bindung an mGAT1 ist hier

messbar (Tabelle 13, Eintrag 2). Die Einführung der Hydroxygruppe in **133** in 4- bzw. 3-Position des Piperidinringes wird toleriert, führt bei den resultierenden Verbindungen **138** und **139** jedoch nicht zu einer signifikanten Veränderung der inhibitorischen Potenz. Auch die Bindungsaffinitäten an mGAT1 fallen auf Werte < 4.00 (Tabelle 13, Eintrag 3 und 4). Verbindung *rac*-**146** mit dem Nipecotinsäureethylester als cyclischem Amin besitzt eine geringe inhibitorische Potenz an allen vier GAT-Transportern mit einer geringen Selektivität bezüglich mGAT3 mit einem $pIC_{50} = 5.05$. Die Bindung an mGAT1 ist jedoch wie bei Verbindung *rac*-**128** mit dem Butylspacer zwischen der BODIPY-Partialstruktur und dem cyclischen Amin nur sehr gering mit $pK_i \leq 4.00$ (Tabelle 12, Eintrag 7 und Tabelle 13, Eintrag 5). Das durch Hydrolyse der Esterfunktion in *rac*-**146** erhaltene BODIPY-Derivat, Verbindung *rac*-**147**, mit dem Nipecotinsäurerest als cyclischem Amin weist wie die kettenkürzeren Verbindungen *rac*-**108** und *rac*-**129** (siehe Tabelle 11, Eintrag 5 und Tabelle 12, Eintrag 8) eine messbare Bindung am Subtyp mGAT1 auf ($pK_i = 4.48$), mit pIC_{50} -Werten um und < 4.00 , jedoch ist nur eine geringe funktionelle Aktivität an den Transportersubtypen mGAT1-4 nachweisbar (Tabelle 13, Eintrag 6). Die Substitution des Piperidinringes der Grundverbindung **133** mit einem Phenylrest in 4-Position führt wie schon bei den kettenkürzeren Verbindungen **98** und **122** (siehe Tabelle 11, Eintrag 6 bzw. Tabelle 12, Eintrag 9) nicht zu einer signifikanten Steigerung der inhibitorischen Potenz. Auch die Bindungsaffinität an mGAT1 bleibt niedrig (Tabelle 13, Eintrag 7). Die inhibitorische Potenz der Verbindungen steigt jedoch durch Einführung einer Hydroxygruppe zusätzlich zum Phenylring in 4-Position des Piperidingrundgerüsts leicht an und erreicht hier pIC_{50} -Werte > 5.00 an mGAT2 und mGAT4 im Vergleich zu Verbindung **140**. Die Bindungsaffinität an mGAT1 ist jedoch nur gering ausgeprägt (Tabelle 13, Eintrag 7 und 8). Die Einführung einer Methoxygruppe in para-Position des Phenylrings von **141** führt zu keiner nennenswerten Änderung der inhibitorischen Wirkung (Tabelle 13, Eintrag 9), was auch gilt, wenn sich die Methoxygruppe in ortho-Position des Phenylringes befindet (Tabelle 13, Eintrag 10). Bei beiden Verbindungen ist auch die Bindungsaffinität an mGAT1 nur gering ausgeprägt mit pK_i -Werten unter bzw. knapp über 4.00 (Tabelle 13, Eintrag 9 und Eintrag 10). Der Austausch der Methoxygruppe in para-Position des Phenylringes von **140** durch ein Chloratom bewirkt, dass die inhibitorische Potenz an mGAT2 etwas gesteigert wird, von $pIC_{50} = 5.11$ (**143**, Tabelle 13, Eintrag 10) auf $pIC_{50} = 5.30$ (**144**, Tabelle 13, Eintrag 11). Verschiebt man das Chloratom von der para-Position, **144**, in die ortho-Position des Phenylringes, **145**, bleiben die inhibitorischen Potenzen weitgehend unverändert, einzig bezüglich mGAT3 und mGAT4 ist eine Tendenz zu leicht höheren Werten (pIC_{50} -Werte > 5.00) zu erkennen. Verbindung **145** zeigt jedoch, wie dies auch bei den kettenkürzeren Verbindungen **102** und **127** zu beobachten war (Tabelle 11, Eintrag 12 und Tabelle 12, Eintrag 14), die höchste Bindung an mGAT1 dieser Messreihe mit einem pK_i -Wert

= 5.27 (Tabelle 13, Eintrag 12) Die Bindungsaffinität von **144** an mGAT1 ist sehr gering (Tabelle 13, Eintrag 11).

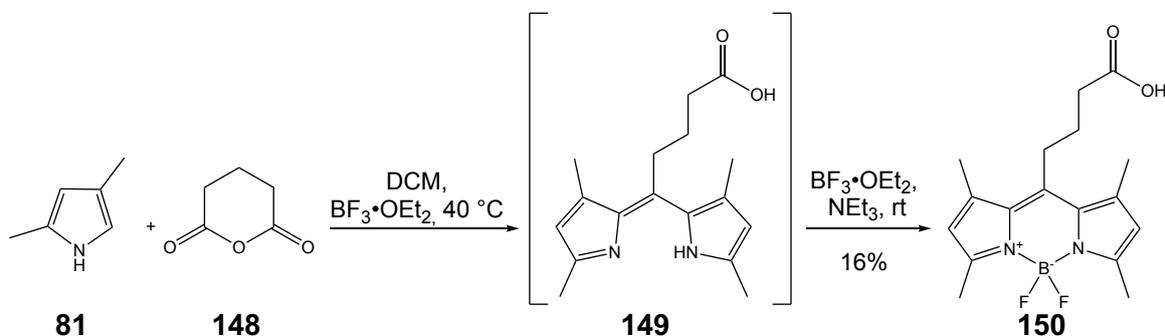
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es prinzipiell möglich ist, Fluoreszenzliganden die an die verschiedenen Transportersubtypen mGAT1-4 binden, zu entwickeln. Dabei scheint eine längere Kette zwischen dem cyclischen Amin und dem Diarylrest die inhibitorische Wirkung zu begünstigen. Auch die Verwendung von cyclischen Aminen, die einen mit funktionellen Gruppen substituierten aromatischen Rest tragen, begünstigt die inhibitorische Wirkung und es lassen sich pIC_{50} -Werte > 5.00 an den Transportersubtypen mGAT1-4 erreichen. Die nominal potenteste Verbindung, die in diesen Studien an *meso*-substituierten BODIPY-Derivaten gefunden wurde, ist Verbindung **145** mit einem pIC_{50} -Wert von 5.35 an mGAT2.

3.1.5 Synthese von in der *meso*-Position substituierten BODIPY-Derivaten als potentielle GAT-Liganden mit 2-Oxa- bzw. 2-Azabutyl- oder Butenylspacer

2-Oxabutyl-, 2-Azabutyl- bzw. Butenylspacer können einen positiven Einfluss auf das Bindungsverhalten der potentiellen Liganden für die GABA-Transporter haben.^[106-107] Darum wurden BODIPY-Verbindungen, die einen solchen Spacer in der *meso*-Position des BODIPY-Grundgerüsts enthalten, für die Entwicklung potentieller Liganden für die Transporter mGAT1-4 synthetisiert.

3.1.5.1 Synthese potentieller GAT-Liganden mit 2-Oxabutylspacer in *meso*-Position der BODIPY-Derivate

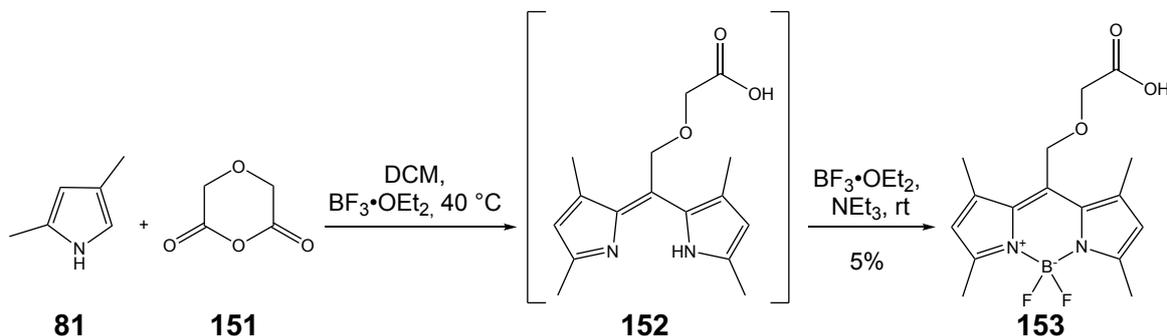
Li *et al.* publizierten 2006 die Synthese des *meso*-substituierten BODIPY-Derivates **150** aus 2,4-Dimethylpyrrol (**81**) und Glutarsäureanhydrid (**148**) in einem zweistufigen Ansatz, in dem die beiden Edukte zunächst in Dichlormethan zusammen mit $BF_3 \cdot OEt_2$ (ca. 1.3 Äquivalente) für 5 Stunden zum Rückfluss erhitzt und anschließend bei Raumtemperatur und einem großen Überschuss an zusätzlichem $BF_3 \cdot OEt_2$ sowie Triethylamin gerührt wurden (Schema 24).^[108]



Schema 24 Synthese des BODIPY-Derivats **150** nach Li *et al.* ^[108]

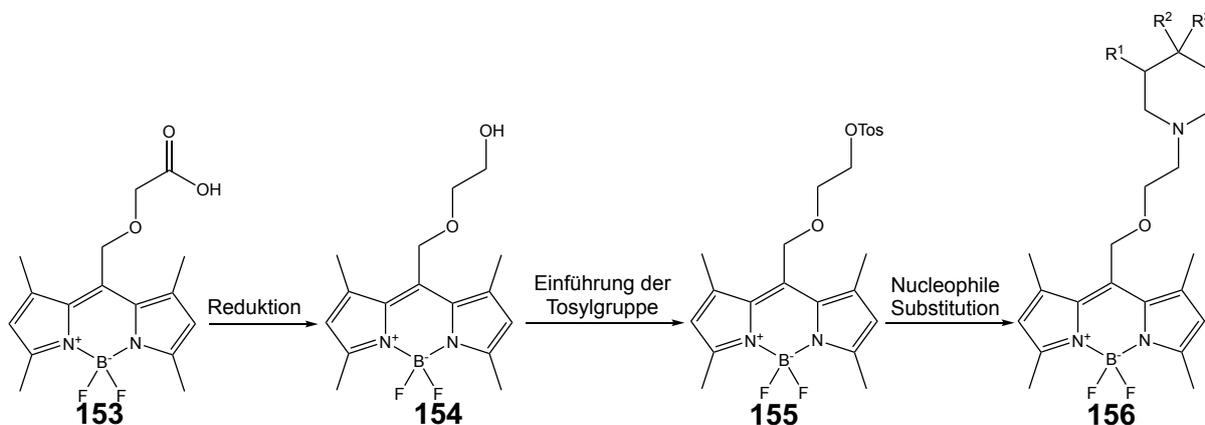
In der Verwendung von 1,4-Dioxan-2,6-dion (**151**), anstelle des in der Publikation von Li *et al.* verwendeten Glutarsäureanhydrids (**148**), wurde eine einfache Methode zur Darstellung der

zu **150** Oxa-analogen Verbindung **153** gefunden, die als Vorstufe zur Synthese eines BODIPY-Derivats mit einem 2-Oxa-butylspacer in *meso*-Position geeignet schien (Schema 25).



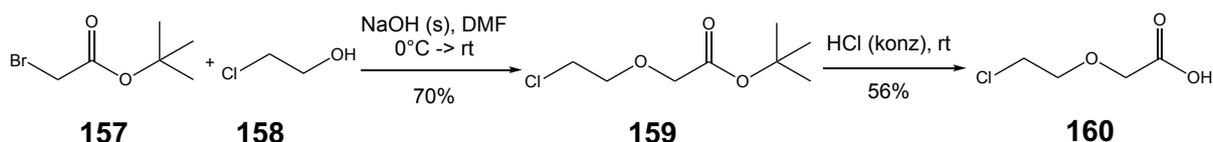
Schema 25 Synthese von **153** in Analogie der publizierten Methode von Li *et al.*

Dementsprechend wurde 2,4-Dimethylpyrrol (**81**) mit 1,4-Dioxan-2,6-dion (**151**) in absolutem Dichlormethan und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ als Lewis-Säure für 5 Stunden unter Rückflusskühlung erhitzt. Anschließend wurde bei Raumtemperatur Triethylamin und nochmals $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ zugegeben. Danach konnte das BODIPY-Derivat **153** mit einer Ausbeute von nur 5% isoliert werden. Für die Synthese der zusätzlichen Zielverbindungen **156** hätte es noch drei weiterer Reaktionsschritte bedurft. So hätte die Carboxygruppe von **153** zum Alkohol reduziert, (\rightarrow **154**), und z.B. durch Überführung in ein Tosylol aktiviert, (\rightarrow **155**), und letztere durch Reaktion mit cyclischen Aminen zu den Zielverbindungen (\rightarrow **156**) umgesetzt werden müssen (Schema 26).



Schema 26 Ursprünglicher Synthesepfad potentieller Liganden für die GAT mit 2-Oxybutylspacer in *meso*-Position des BODIPY-Derivates.

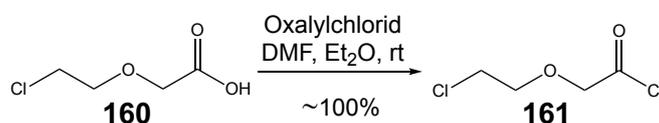
Nachdem die benötigte Ausgangsverbindung **153** bei der vorher beschriebenen Synthese nur in einer Ausbeute von 5% isoliert werden konnte, musste ein alternativer Weg zur Darstellung der Verbindungen **156** entwickelt werden. Als alternatives Intermediat zum Aufbau der Zielverbindungen **156** wurde das BODIPY-Derivat **163** angesehen, das in *meso*-Position die in **163** vorhandene Oxabutylkette und eine terminale Chloridfunktion besitzt. Für die Darstellung von **163** sollte zunächst *tert*-Butyl-2-(2-chlorethoxy)acetat (**159**) nach einer Literaturvorschrift von Faucher *et al.* synthetisiert, und dieses nach einer Literaturvorschrift von McLean *et al.* zu 2-(2-Chlorethoxy)essigsäure (**160**) hydrolysiert werden (Schema 27).^[109-110]



Schema 27 Synthese von Verbindung **160** nach Faucher *et al.* sowie McLean *et al.*

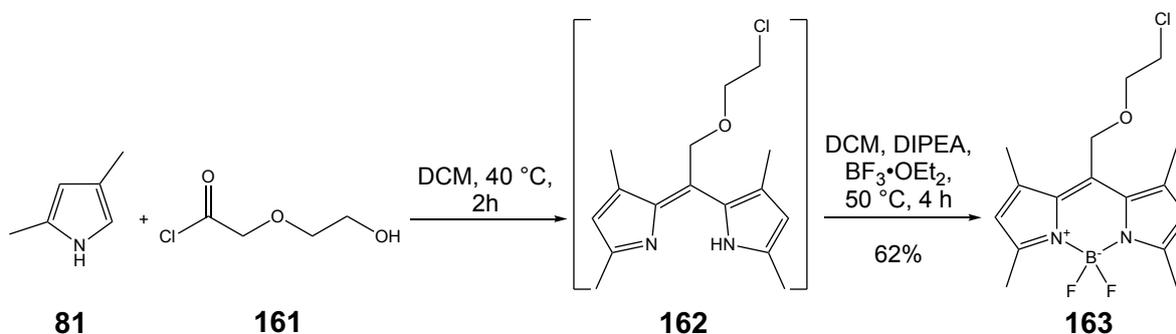
Die dementsprechende Umsetzung von *tert*-Butyl-2-bromacetat (**157**) mit Chlorethanol (**158**) in Gegenwart von Natriumhydroxid in DMF lieferte **159** (Ausbeute 70%, Literaturausbeute 79%), was durch Behandeln mit konzentrierter Salzsäure in 2-(2-Chlorethoxy)essigsäure (**160**) überführt wurde (Ausbeute 56%, Literaturausbeute 95%).

Im nächsten Schritt wurde die Säure **160** unter Standardbedingungen d.h. durch Reaktion mit Oxalylchlorid in DMF und Diethylether in das Säurechlorid **161** überführt. Die Ausbeute war nahezu quantitativ (Schema 28).



Schema 28 Synthese des Säurechlorids **161**.

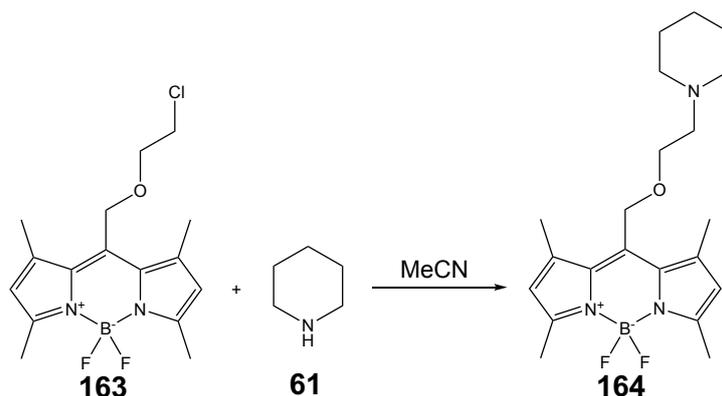
Mit dem Säurechlorid **161** in Händen wurde dann die Synthese des BODIPY-Derivates **163** mit der für nachfolgende nucleophile Substitutionsreaktionen erforderlichen Oxybutylkette mit terminaler Abgangsgruppe versucht (Schema 29).



Schema 29 Synthese des BODIPY-Derivats **163**.

Dazu wurde 2,4-Dimethylpyrrol (**81**) zunächst für 2 Stunden bei 40 °C mit dem Säurechlorid **161** behandelt, wobei vermutlich die Zwischenstufe **162** entstand und anschließend bei 50°C noch für 4 Stunden mit $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ und DIPEA komplexiert. Nach Aufarbeitung konnte **163** mit 62% Ausbeute erhalten werden. Für die abschließende Darstellung der Zielverbindungen als potentielle GAT-Liganden mit einer BODIPY-Partialstruktur sollte **163** mit verschiedenen cyclischen Aminen umgesetzt werden. Um die am besten geeigneten Reaktionsbedingungen zu finden wurden zunächst Modellversuche mit Piperidin (**61**) als Nucleophil durchgeführt (Tabelle 14).

Tabelle 14 Syntheseveruche von potentiellen GAT-Liganden mit einem 2-Oxabutylspacer zwischen der *meso*-Position der BODIPY-Partialstruktur und der Aminoereinheit.



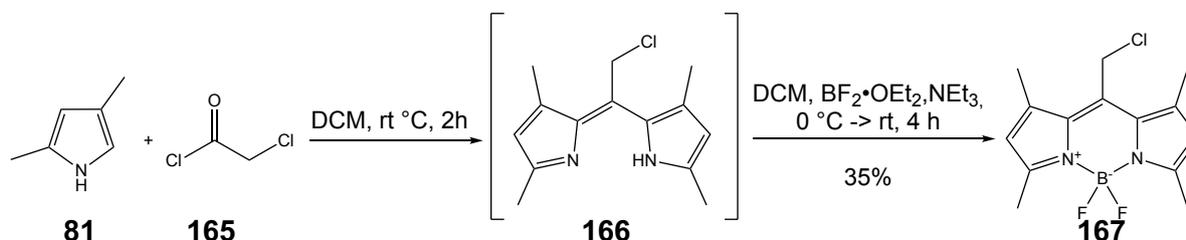
Eintrag	Piperidin (äq)	KI (äq)	K ₂ CO ₃ (äq)	T [°C]	Ausbeute [%]
1	1.4	2.5	3	80	-
2	1.4	2.5	3	40	-
3	25	-	-	rt	-

Zunächst wurde versucht das BODIPY-Derivat **164** unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie die BODIPY-Verbindung **118**, die einen Butylspacer in *meso*-Position besitzt, zu synthetisieren. Dementsprechend wurde ein Äquivalent des BODIPY-Derivat **163** mit 1.4 Äquivalenten Piperidin (**61**) sowie 2.5 Äquivalenten KI für eine *in situ* Finkelsteinreaktion und drei Äquivalenten K₂CO₃ in absolutem Acetonitril unter Rückfluss erhitzt. Dabei konnte das gewünschte Produkt jedoch nicht isoliert werden (Tabelle 14, Eintrag 1). Während der Reaktion wurde allerdings beobachtet, dass die Farbe der Reaktionslösung von violett nach schwarz umschlug und auch die Fluoreszenz erlosch. Demnach war davon auszugehen, dass es während der Reaktion zur Zersetzung des BODIPY-Derivates **163** kam. Als Nächstes wurde die Umsetzung unter milderer Reaktionsbedingungen durchgeführt, d.h. bei sonst identischen Reaktionsbedingungen aber bei 40 °C statt 80 °C. Aber auch hier konnte **164** nicht isoliert werden (Tabelle 14, Eintrag 2). Als Letztes wurden noch mildere Reaktionsbedingungen versucht, indem auf den Zusatz von KI und K₂CO₃ verzichtet und lediglich Piperidin im deutlichen Überschuss, d.h. 25 Äquivalenten, zugegeben wurde. Als Lösungsmittel wurde wieder Acetonitril verwendet und als Reaktionstemperatur Raumtemperatur gewählt. Auch unter diesen sehr milden Reaktionsbedingungen war eine Isolierung des Produkts **164** nicht möglich (Tabelle 14, Eintrag 3).

Aus Zeitgründen konnten weitere Versuche zur Darstellung des gewünschten Produktes nicht unternommen werden.

3.1.5.2 Synthese potentieller GAT-Liganden mit 2-Azabutylspacer in *meso*-Position der BODIPY-Derivate

Eine weitere Möglichkeit die Bindungseigenschaften der Liganden an den GAT zu beeinflussen, ist die Verwendung von 2-Azabutylspacern zwischen dem BODIPY-Grundgerüst und dem cyclischen Amin. Um dieses zu untersuchen, wurde zunächst das 2009 von Tian *et al.* publizierte BODIPY-Derivat **167** synthetisiert (Schema 30).^[111]

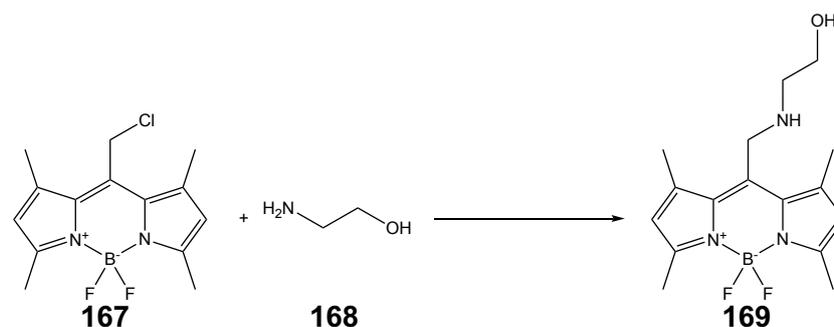


Schema 30 Synthese des BODIPY-Derivats **167** nach Tian *et al.*

Dazu wurde entsprechend der Literaturvorschrift 2,4-Dimethylpyrrol (**81**) mit Chloroacetylchlorid (**165**) in DCM bei Raumtemperatur gerührt und das entstandene Zwischenprodukt **166** anschließend ohne Isolierung mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ unter basischen Bedingungen zu **167** umgesetzt, das so in einer Ausbeute von 35% erhalten wurde.

Um nun ein BODIPY-Derivat zu erzeugen, das in *meso*-Position einen Azabutylsubstituenten mit terminaler Abgangsgruppe – als Reagens zum Aufbau der gewünschten Zielverbindungen mit einem 2-Azabutyl-Linker – besitzt, sollte **167** mit Aminoethanol (**168**) umgesetzt werden. Dies sollte zu dem gewünschten BODIPY-Derivat **169** führen (Tabelle 15)

Tabelle 15 Versuchsbedingungen zur Synthese des BODIPY-Derivats **169**.



Eintrag	168 (äq)	KI (äq)	K ₂ CO ₃ (äq)	Lösungsmittel	T [°C]	Ausbeute [%]
1	25	2.7	3	Acetonitril	rt	17
2	25	-	-	Acetonitril	rt	42
3	25	-	-	Acetonitril	0	43
4	25	-	-	THF	0	30

In einem ersten Versuch wurde ein Äquivalent des BODIPY-Derivats **167** mit einem Überschuss an Aminoethanol (**168**), d.h. 25 Äquivalenten, sowie mit KI und K₂CO₃ in

Acetonitril bei Raumtemperatur umgesetzt. Unter diesen Bedingungen konnte das BODIPY-Daerivat **169** mit einer Ausbeute von 17% isoliert werden (Tabelle 15, Eintrag 1). Durch Weglassen von KI und K₂CO₃ bei sonst identischen Reaktionsbedingungen konnte die Ausbeute an **169** von 17% auf 42% gesteigert werden (Tabelle 15, Eintrag 2). Da bei der Kontrolle des Reaktionsverlaufes mittels DC auch mehrere Nebenprodukte beobachtet wurden, wurde anschließend versucht die Selektivität der Reaktion zu erhöhen, indem die Reaktionstemperatur von Raumtemperatur auf 0 °C erniedrigt wurde. Die Ausbeute an dem BODIPY-Derivat **169** blieb dabei aber mit 43% faktisch unverändert (Tabelle 15, Eintrag 3). Ein Ersatz des Lösungsmittels Acetonitril durch THF bei Durchführung der Reaktion und sonst identischen Bedingungen, d.h. wie bei dem in Tabelle 15 unter Eintrag 3 beschriebenen Versuch, führte zu einer Verringerung der Ausbeute von 43% auf 30% (Tabelle 15, Eintrag 4).

Die Synthese von BODIPY **169** war somit mit einer Ausbeute von 43% gelungen. Aus zeitlichen Gründen war es jedoch nicht möglich weitere Schritte zur Synthese der gewünschten Zielverbindungen, die neben der BODIPY-Einheit noch die für GAT-Inhibitoren typischen cyclischen Aminofunktion besitzen, zu unternehmen.

3.1.5.3 Synthese potentieller GAT-Liganden mit einem Butenylspacer zwischen der *meso*-Position des BODIPY und der cyclischen Aminofunktion

Peña-Cabrera *et al.* publizierten 2007 die Synthese des BODIYP-Derivates **170** (Abb. 17).^[112] Diese Verbindung, die mit Hilfe der Liebeskind-Srogl-Kupplung dargestellt wurde, verfügt über wichtige strukturelle Merkmale, wie sie auch für GAT-Liganden angedacht wurden.

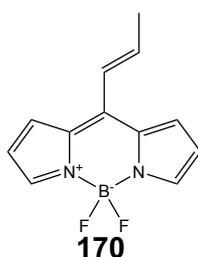
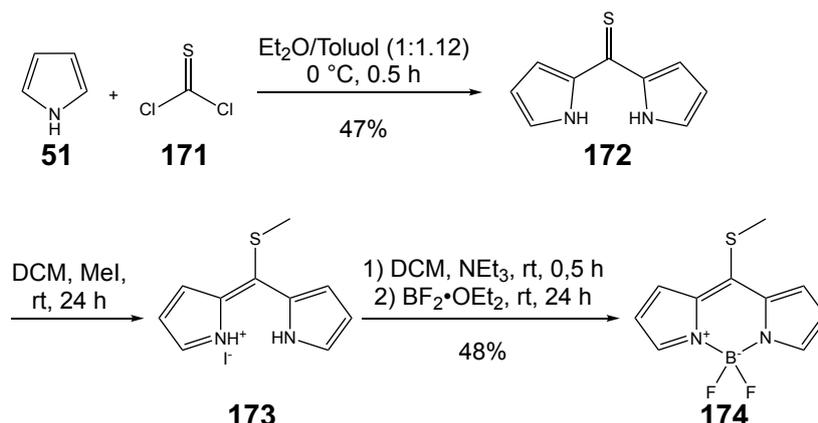


Abb. 17 BODIPY **170** publiziert von Peña-Cabrera *et al.*

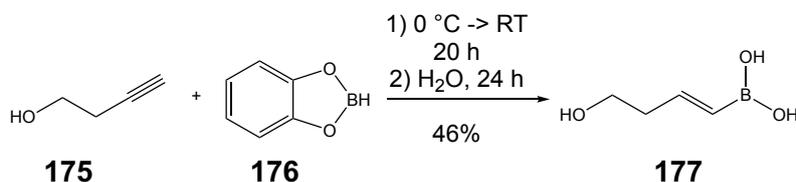
Zum einen fehlen beim BODIYP-Derivat **170** die Methylgruppen am BODIPY-Grundgerüst, die anscheinend fast immer zugegen sind. Für die Bindung an die Bindungsstelle der GAT-Transporter sollte dies günstig sein. Dies gilt auch für die Doppelbindung im Spacer, die man so in vielen ähnlich aufgebauten GAT-Inhibitoren findet. Allerdings ist **170** nicht für den Aufbau der gewünschten GAT Inhibitoren geeignet, da dem Molekül in der Seitenkette ein reaktives Zentrum für nucleophile Substitutionen fehlt. Um ein BODIPY-Derivat mit einem reaktiven Zentrum in der Seitenkette herzustellen wurde zunächst das Derivat **174** synthetisiert, das Peña-Cabrera *et al.* für eine Liebeskind-Srogl-Kupplung zum Aufbau von **170** verwendet hatten (Schema 31).^[113]



Schema 31 Synthese des BODIPY-Derivats **123** nach Goud *et al.*^[113]

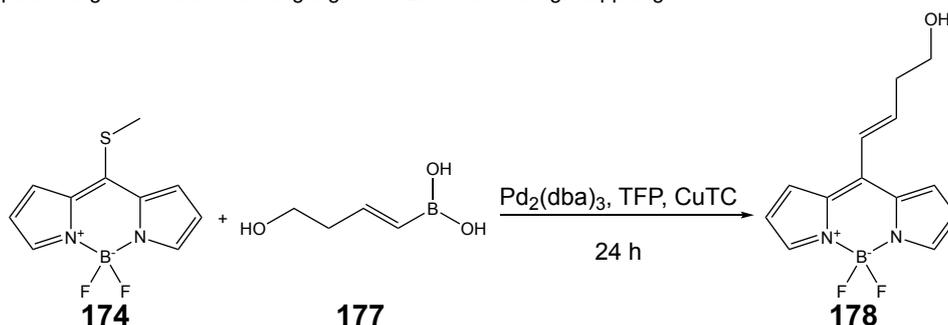
Dazu wurde Pyrrol (**51**) in absolutem Diethylether mit Thiophosgen (**171**) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von einer halben Stunde unter Eiskühlung konnte das Zwischenprodukt **172**, für das in der Literatur keine Ausbeute angegeben ist, mit 47% isoliert werden. Anschließend wurde **172** quantitativ mit Methyljodid zu **173** umgesetzt, welches ohne Reinigung weiterverwendet wurde. Im nächsten Schritt wurde **173** in Gegenwart von Triethylamin mit $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ behandelt, wobei **174** mit einer Ausbeute von 48% erhalten wurde. Obwohl die in der Literatur angegebenen Reaktionsbedingungen genau eingehalten wurden, konnte die publizierte Ausbeute von 60% nicht reproduziert werden.

Als nächstes musste eine geeignete Vinylboronsäure für die Verwendung in einer Liebeskind-Srogl-Kupplung synthetisiert werden. Diese sollte eine terminale Gruppe wie z.B. eine Hydroxy-Gruppe enthalten, die nach der Kupplung der Vinylboronsäure mit **174** zu einer geeigneten Abgangsgruppe umgesetzt werden kann. Hierzu schien Boronsäure **177** geeignet. Diese wurde nach einer Vorschrift von Clarke *et al.* hergestellt,^[114] d.h. indem But-3-yn-1-ol (**175**) mit Catecholboran (**176**) umgesetzt und der intermediär gebildete Boronsäureester zu **177** hydrolisiert wurde (Schema 32).



Schema 32 Synthese der Boronsäure **146** nach einer Vorschrift von Clarke *et al.*^[114]

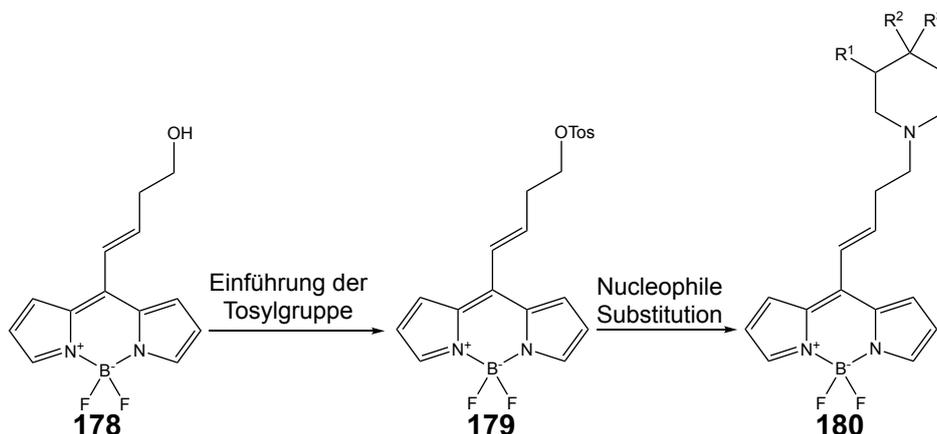
Nachdem die erforderlichen Edukte erfolgreich synthetisiert worden waren mussten die für eine Liebeskind-Srogl-Kupplung geeigneten Reaktionsbedingungen ermittelt werden (Tabelle 16).

Tabelle 16 Optimierung der Reaktionsbedingungen der Liebeskind-Srogl-Kupplung.

Eintrag	177 (äq)	Lösungs- mittel	T [°C]	Ausbeute [%]
1	3	THF	55	40
2	3	1,4- Dioxan	55	44
3	3	MeCN	55	-

Zunächst wurden die gleichen Reaktionsbedingungen für die Reaktion verwendet, wie sie in der Originalvorschrift für die Synthese von **170** angegeben werden. So wurde ein Äquivalent des BODIPY-Derivats **174** mit drei Äquivalenten der Boronsäure **177** in Gegenwart von 2.5 mol% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 7.5 mol% Tri-2-furanylphosphin (TFP) und drei Äquivalenten Kupfer(I)thiophen-2-carboxilat (CuTC) in absolutem THF bei 55 °C für 24 h umgesetzt. Dabei konnte das BODIPY-Derivat **178** mit 40% isoliert werden (Tabelle 16, Eintrag 1). Da die Polarität der Lösungsmittel die Reaktionseigenschaften positiv beeinflussen können, wurde als nächstes statt THF 1,4-Dioxan als Lösungsmittel bei sonst identischen Reaktionsbedingungen verwendet. Dabei konnte die Ausbeute an **178** geringfügig, d.h. von 40% auf 44% gesteigert werden (Tabelle 16, Eintrag 2). Ein Wechsel zu Acetonitril als Lösungsmittel bei sonst identischen Reaktionsbedingungen führte dazu, dass kein Produkt isoliert werden konnte (Tabelle 16, Eintrag 3). Weitere Versuche die Reaktionsbedingungen zu optimieren wurden nicht unternommen.

Für die Synthese potentieller Liganden für die GAT-Proteine wären als nächste Schritte die Aktivierung der Hydroxygruppe mit Tosylchlorid, (\rightarrow **179**), sowie die Kupplung mit cyclischen Aminen, (\rightarrow **180**), notwendig gewesen (Schema 33).



Schema 33 Ursprünglicher Synthesepfad potentieller Liganden für die GAT mit Butenylspacer in *meso*-Position des BODIPY-Liganden.

Aus zeitlichen Gründen konnten die fehlenden Syntheseschritte aber nicht mehr durchgeführt werden.

Wie in der Einleitung gezeigt wurde, können die beiden Arylreste am Alkylkettenterminus des Liganden für die GAT-Proteine nicht nur symmetrisch, sondern als Biaryleinheit angebracht sein (vgl. Kapitel 1.3.1.1, Abb. 10). Darum sollte sich im weiteren Verlauf dieser Arbeit der Linker zwischen BODIPY-Partialstruktur und cyclischem Amin nicht in *meso*-Position des BODIPY-Derivats, sondern in 3-Position (siehe Kapitel 3.1.1, Abb. 14) befinden, um so dieses Substitutionsmuster zu imitieren.

3.1.6 Synthese von Fluoreszenzliganden der GABA-Transporter mit asymmetrischen BODIPY-Liganden und Alkenspacer

In der Einleitung zu Kapitel 3 wurde bereits angesprochen, dass geeignet substituierte BODIPY-Derivate heute auch in metallkatalysierten Kupplungsreaktionen als Reaktionspartner eingesetzt werden können. Daher bestand die Überlegung die Zielverbindungen über Suzuki-Miyaura- bzw. über Sonogashira-Kupplung aufzubauen, da so eine ungesättigte Alkenkette zwischen dem BODIPY-Rest und dem cyclischen Amin zugänglich wären, die sich als günstig für die inhibitorische Potenz von GAT-Inhibitoren gezeigt haben.

3.1.6.1 Die Suzuki-Reaktion

Die Suzuki- oder Suzuki-Miyaura-Reaktion, wie sie auch genannt wird, wurde im Jahr 1986 von A. Suzuki und N. Miyaura erstmals publiziert.^[115] Dabei handelt es sich um eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung von Organoboronsäuren und Organoboronsäure-derivaten mit Aryl- oder Alkenylhalogeniden und -pseudohalogeniden. Aufgrund ihrer einfachen Anwendbarkeit und Effektivität wurden die ursprünglich verwendeten Reaktionsbedingungen immer mehr verfeinert und optimiert und die Reaktion kam unter anderem oft für Totalsynthesen von Naturstoffen zur Anwendung.^[116] Wegen der Bedeutung dieser Reaktion in der Chemie wurde Akira Suzuki im Jahr 2010, zusammen mit Richard F. Heck und Ei-ichi

Negishi, mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet.^[117] Der Mechanismus der Suzuki-Reaktion lässt sich, wie bei anderen metallkatalysierten Reaktionen, durch einen katalytischen Zyklus beschreiben (Abb.18).

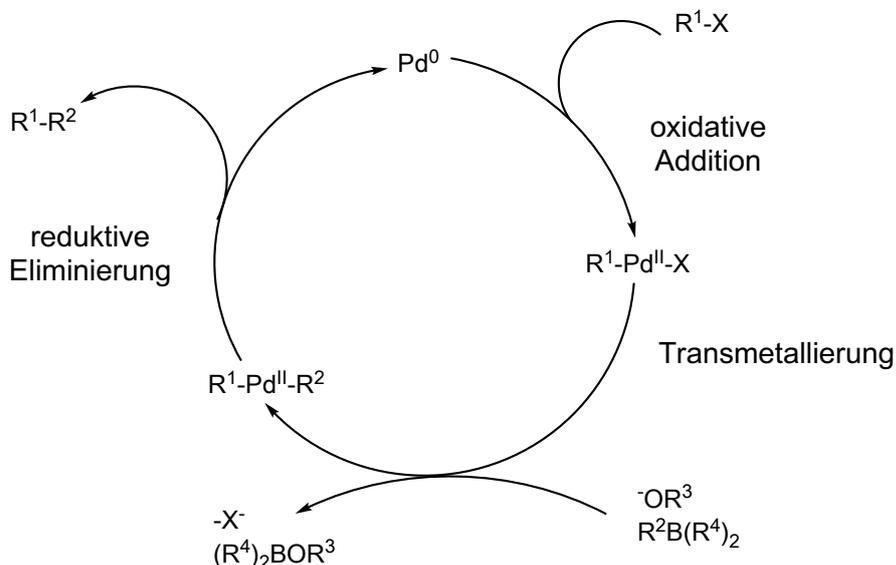
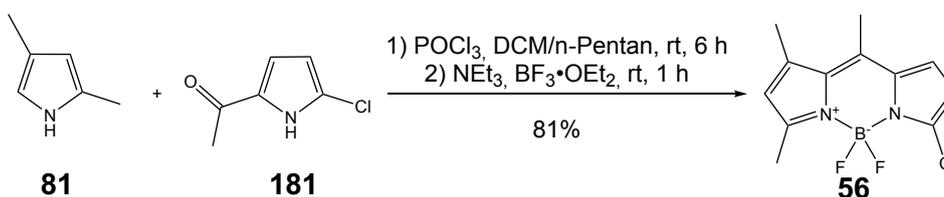


Abb. 18 Katalytischer Zyklus der Suzuki-Reaktion nach Chemler *et al.* ^[116]

Der erste Schritt des Katalysezyklus ist die oxidative Addition. Dieser ist oft der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion. Dabei reagiert ein Aryl- oder Alkenylhalogenid R¹-X mit einem Pd⁰-Komplex unter Bildung einer Pd^{II}-Spezies. Anschließend kommt es zur Transmetallierung. Dabei wird der Rest R² vom Bor auf das Palladium übertragen und das Halogen X⁻ vom Pd^{II}-Komplex freigesetzt. Im letzten Schritt des Zyklus, der reductiven Eliminierung, entsteht das gewünschte Reaktionsprodukt R¹-R² und der Katalysator wird regeneriert. ^[116, 118-119]

3.1.6.2 Synthese potentieller GAT-Liganden mit asymmetrischem BODIPY-Rest

Ausgangssubstanz für die Synthese der potentiellen Fluoreszenzliganden sollte die von Leen *et al.* publizierte Verbindung **56** sein. Die Synthese erfolgte nach der von Leen *et al.* publizierten Synthesevorschrift (Schema 34).^[91-92]

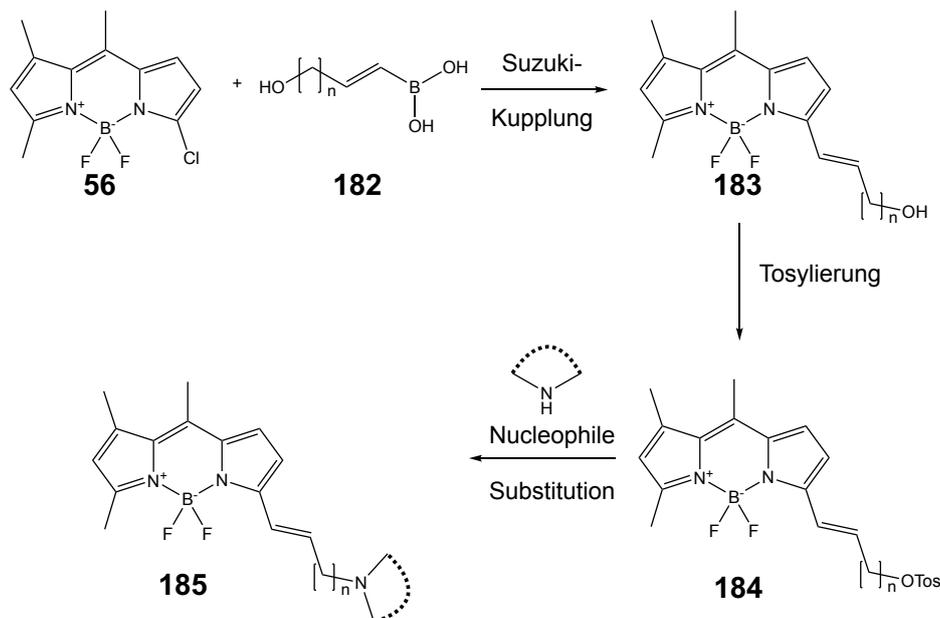


Schema 34 Synthese des monohalogenierten BODIPY-Derivates **56** nach Leen *et al.* ^[92]

Dazu wurde 2,4-Dimethylpyrrol (**81**) und 2-Chlor-5-acetylpyrrol (**181**) unter Verwendung von POCl₃ zum Dipyrrromethen umgesetzt und diese ohne Isolierung der Zwischenstufe mit Trifluorboretherat unter basischen Bedingungen zur Verbindung **56** umgesetzt.

Bereits in den Arbeiten von Leen *et al.* war gezeigt worden, dass es möglich ist, das BODIPY-Derivat **56** in diversen metallkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen wie Heck-, Stille-,

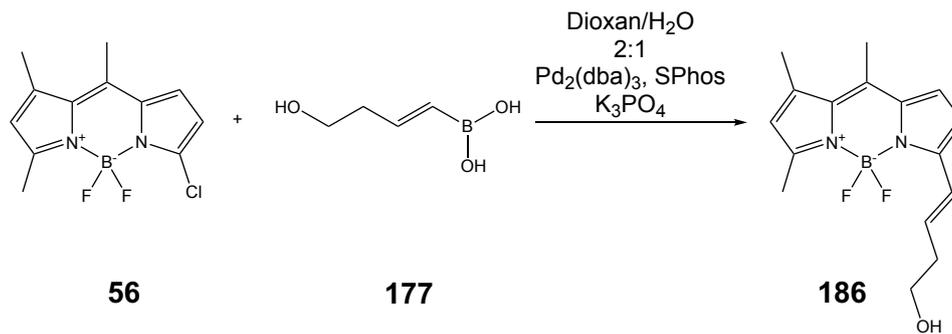
Sonogashira- und Suzuki-Reaktionen umzusetzen. Dabei wurden als Kupplungspartner jedoch nur einfache aromatische Alkene wie Styrol bzw. einfach geschützte Alkine und Aromaten wie z.B. Phenole verwendet, die keine weiteren funktionellen Gruppen trugen.^[92] Für die Entwicklung von Fluoreszenzliganden der GABA-Transporter sollte eine Möglichkeit gefunden werden, Alkenylboronsäuren wie **182** mit einer funktionalisierbaren Gruppe mit dem BODIPY-Derivat **56** zu kuppeln und die Produkte dann mit cyclischen Aminen zu den Verbindungen **185** umzusetzen. Diese sollten dann auf ihre biologische Aktivität an den GABA-Transportern untersucht werden (Schema 35).



Schema 35 Synthesekonzept für in 3-Position substituierte Fluoreszenzliganden mit Alkenskette.

Um die idealen Reaktionsbedingungen für die Suzuki-Reaktion zu finden, wurde die Reaktion des BODIPY-Derivats **56** mit (*E*)-(4-Hydroxybut-1-en-1-yl)boronsäure (**177**) als Testsystem verwendet. Diese Boronsäure war bereits für die Liebeskind-Srogl-Kupplung mit **174** erfolgreich verwendet worden.

Da Chloride bei Suzuki-Reaktionen nur eine geringe Reaktivität zeigen, wurde von in unserem Arbeitskreis entwickelten Reaktionsbedingungen ausgegangen, die auch in diesem Fall die gewünschte Umsetzung erlauben, d.h. es wurde Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) als Katalysator und 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (SPhos) als Ligand eingesetzt (Tabelle 17).^[120]

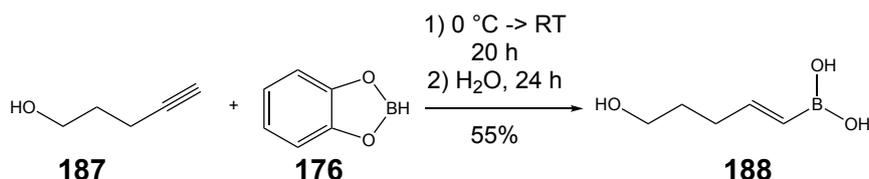
Tabelle 17 Erste Kupplungsversuche des BODIPY-Derivats **56** mit der Boronsäure **177**.

Eintrag	T [°C]	t ^a [h]	Ausbeute [%]
1	rt	30	73
2	40	6	67
3	60	1.5	64

^a Zeit bis durch DC kein Edukt mehr nachweisbar war

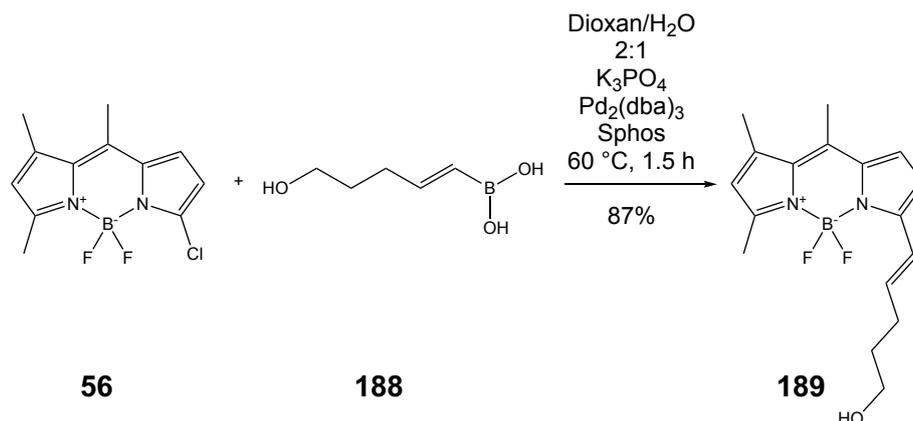
Die Reaktionen wurden jeweils mit einem Äquivalent BODIPY **56**, 1.5 Äquivalenten der Boronsäure **177**, Pd₂(dba)₃ (1%) als Katalysator sowie SPhos (4%) als Liganden und drei Äquivalenten Kaliumphosphat als Base durchgeführt. Wie sich zeigte, konnte unter diesen Bedingungen bereits bei Raumtemperatur das gewünschte Produkt **186** in guten Ausbeuten erhalten werden (Tabelle 17, Eintrag 1). Allerdings war die Reaktionszeit mit 30 Stunden noch sehr lang. Durch Erhöhung der Temperatur von Raumtemperatur auf 40 °C konnte die Reaktionszeit von 30 h auf nur 6 h verkürzt werden, allerdings reduzierte sich die Ausbeute geringfügig von 73% auf 67% (Tabelle 17, Eintrag 2). Durch weitere Erhöhung der Reaktionstemperatur von 40 °C auf 60 °C konnte die Reaktionszeit auf nur 1,5 h reduziert werden bei annähernd gleichbleibender Ausbeute (64%, Tabelle 17, Eintrag 3).

In den voraus gegangenen biologischen Studien der *meso*-substituierten BODIPY-Derivate (siehe Kapitel 3.1.4.3 – 3.1.4.5) hatte sich gezeigt, dass eine Spacerlänge mit fünf Kohlenstoffatomen zwischen der cyclischen Aminogruppe und dem BODIPY-Rest für eine hohe inhibitorische Potenz günstig ist. Darum sollten die hier gefundenen Reaktionsbedingungen (Tabelle 17, Eintrag 3) auf die Kupplung mit der kettenlängeren Boronsäure (*E*)-(5-Hydroxypent-1-en-1-yl)boronsäure (**188**) angewendet werden. Die Synthese der Boronsäure **188** erfolgte, wie die Synthese der kettenkürzeren Boronsäure **177**, in Analogie zur Vorschrift von *Clarke et al.* Dazu wurde Pent-4-yn-1-ol (**187**) mit Catecholboran (**176**) umgesetzt und die Boronsäure **188** durch anschließende Hydrolyse erhalten (Schema 36).



Schema 36 Synthese der Boronsäure **188** nach einer Vorschrift von *Clarke et al.*^[114]

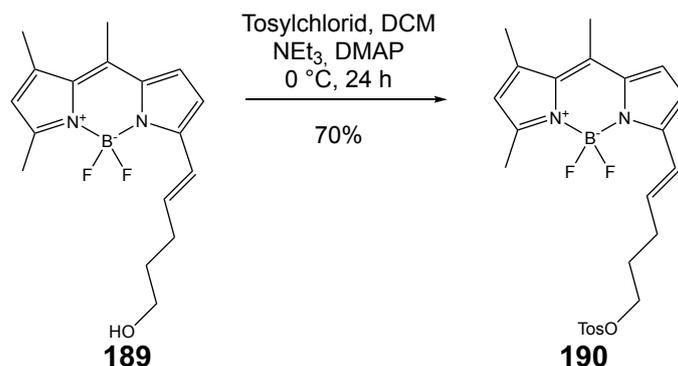
Die so synthetisierte Boronsäure **188** wurde dann unter den zuvor ermittelten Reaktionsbedingungen (Tabelle 17, Eintrag 3) mit dem BODIPY-Derivat **56** umgesetzt. Dabei konnte das Produkt **189** mit einer Ausbeute von 87% erhalten werden (Schema 37).



Schema 37 Suzuki-Miyaura Kupplung des BODIPY-Derivates **56** mit der Boronsäure **188**.

Wie bereits erläutert, ist eine Spacerlänge von fünf Kohlenstoffatomen günstiger für die inhibitorische Potenz von BODIPY-Derivaten an den GABA-Transportern. Somit wurde auf eine Weiterführung der Synthese mit dem BODIPY-Derivat **186** verzichtet und nur mit dem BODIPY-Derivat **189** weitergearbeitet.

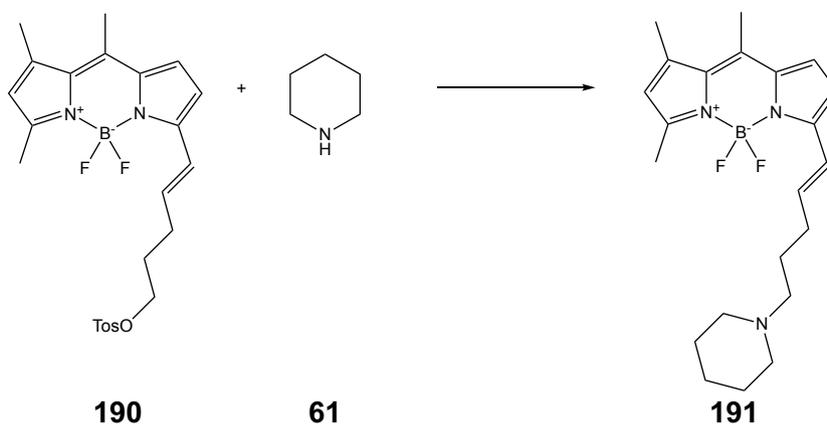
Für nachfolgende Alkylierungsreaktionen mit **189** zur Darstellung weiterer Fluoreszenzliganden der GABA-Transporter musste im nächsten Schritt die Hydroxygruppe in eine für nucleophile Substitutionsreaktionen geeignete Abgangsgruppe umgewandelt werden. Dazu sollte die endständige Hydroxygruppe mit Tosylchlorid zum entsprechenden Tosylat umgesetzt werden. Dabei waren die Reaktionsbedingungen der Tosylierung des *meso*-Substituierten BODIPYs **94** nicht uneingeschränkt auf das BODIPY-Derivat **189** übertragbar, denn bei Raumtemperatur lieferte die Reaktion nur eine Ausbeute von 54%. Erst bei Durchführung unter milderen Reaktionsbedingungen, d.h. bei 0 °C, gelang die Einführung der Tosylgruppe in **189** mit einer guten Ausbeute von 70% (Schema 38).



Schema 38 Überführung des BODIPY-Derivates **189** in das Tosylat **190**.

Nachdem das Tosylat **190** erfolgreich synthetisiert worden war, mussten noch Reaktionsbedingungen gefunden werden, unter denen die nucleophile Substitution der Tosylatfunktion in **190** mit sekundären cyclischen Aminen mit guten Ausbeuten ablief. Dazu wurde wieder die Reaktion des Tosylats **190** mit Piperidin (**61**) als Modellreaktion verwendet (Tabelle 18).

Tabelle 18 Testreaktion des BODIPY-Derivats **191** mit Piperidin (**61**)



Eintrag	61 (eq)	Hilfsbase (eq)	Konzentration	Lösungsmittel	T [°C]	t ^a [h]	Ausbeute [%]
1	3	-	0.1 M	Acetonitril	rt ^b	24	51
2	3	-	0.06 M	Acetonitril	0 °C	24	37
3	1.5	1.5 ^c	0.06 M	Acetonitril	rt	72	51
4	3	-	0.1 M	Aceton	rt	24	46

^a Zeit bis zum vollständigen Umsatz des Edukts

^b Die Zugabe der Edukte erfolgte bei 0 °C, anschließend wurde der Reaktionsansatz auf rt erwärmt

^c N-Ethylmorpholin

Die Reaktionen wurden jeweils mit einem Äquivalent des BODIPY-Derivats **190** durchgeführt. Die Umsetzung von Piperidin (**61**) mit dem BODIPY-Derivat **190** zum Substitutionsprodukt **191** konnte bei Raumtemperatur und einer Reaktionszeit von 24 h mit einer akzeptablen Ausbeute erreicht werden (54%, Tabelle 18, Eintrag 1). Eine Verringerung der Temperatur zur Überprüfung, ob die Reaktion bei milderen Temperaturen bessere Ausbeuten ergibt, war nur möglich, nachdem aus Löslichkeitsgründen die Konzentration von 0.1 auf 0.06 mM reduziert

worden war und führte zu einer Verschlechterung der Ausbeute (Tabelle 18, Eintrag 2). Die Reduktion des Anteils an Piperidin von 3.0 auf 1.5 Äquivalente unter Einsatz der sterisch gehinderten Hilfsbase *N*-Ethylmorpholin führte zwar zu 51% Ausbeute, allerdings verdreifachte sich die Reaktionszeit bis zum vollständigen Umsatz des Eduktes (Tabelle 18, Eintrag 3). Auch ein Lösungsmittelwechsel von Acetonitril auf Aceton führte nicht zum gewünschten Erfolg, vielmehr sank die Ausbeute leicht ab (46%, Tabelle 18, Eintrag 4).

Für die Kupplung der cyclischen Amine **61-65**, **67-71** sowie *rac*-**106** wurde daher die nucleophile Substitution nach Eintrag 1 Tabelle 18 durchgeführt, d.h. durch Reaktion von einem Äquivalent des BODIPY-Derivates **190** mit drei Äquivalenten des jeweiligenamins in Acetonitril als Lösungsmittel, wobei eine Reaktionszeit von 24 h eingehalten wurde (Tabelle 19).

Tabelle 19 Übersicht über die Ausbeuten der aus dem BODIPY-Derivat **190** dargestellten Substitutionsprodukte **191-201**.

$\text{BODIPY-190} + \text{Amin} \xrightarrow[\text{24 h}]{\text{Acetonitril, } 0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}}$ **191-201** (16-70%)

Eintrag	Amin	Produkt	Ausbeute
1	$X = \text{CH}_2$ $R^1 = \text{H}$ 61	 191	51%
2	$X = \text{O}$ $R^1 = \text{H}$ 62	 192	37%

Tabelle 19 Fortsetzung

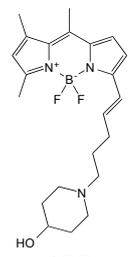
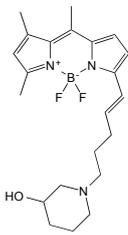
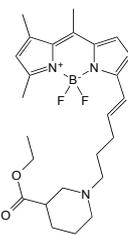
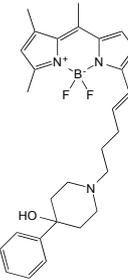
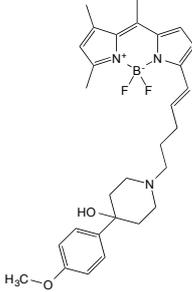
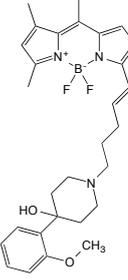
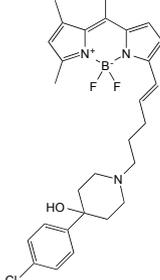
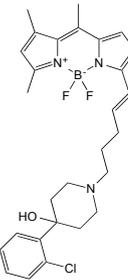
Eintrag	Amin	Produkt	Ausbeute
3	$X = \text{CH-OH}$ $R^1 = \text{H}$ 63	 193	52% ^a
4	$X = \text{CH}_2$ $R^1 = \text{OH}$ 64	 194	46% ^a
5	$X = \text{CH}_2$ $R^1 = \text{COOEt}$ <i>rac-106</i>	 <i>rac-195</i>	46%
6	$X = \text{CH-C}_6\text{H}_5$ $R^1 = \text{H}$ 65	 196	70% ^a
7	$X = \text{C(OH)(C}_6\text{H}_5)$ $R^1 = \text{H}$ 67	 197	21% ^a

Tabelle 19 Fortsetzung

Eintrag	Amin	Produkt	Ausbeute
8	$X = \text{C(OH)}(4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4)$ $R^1 = \text{H}$ 68	 198	54% ^a
9	$X = \text{C(OH)}(2\text{-MeO-C}_6\text{H}_4)$ $R^1 = \text{H}$ 69	 199	45% ^a
10	$X = \text{C(OH)}(4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4)$ $R^1 = \text{H}$ 70	 200	45% ^a
11	$X = \text{C(OH)}(2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4)$ $R^1 = \text{H}$ 71	 201	16% ^a

^a Aus Löslichkeitsgründen wurde der Versuch mit einer Konzentration von 0.07M statt 0.1 M durchgeführt.

Die Zielverbindungen **191-195** und **198-200** konnten unter diesen Reaktionsbedingungen in akzeptablen Ausbeuten von 37-52% erhalten werden. Verbindung **196** konnte sogar mit einer guten Ausbeute von 70% erhalten werden. Lediglich die Ausbeuten der Zielverbindungen **197** und **201** vielen mit 21% bzw. 16% sehr gering aus.

Analog zur Synthese der *meso*-substituierten BODIPY-Derivaten *rac*-**107**, *rac*-**129** und *rac*-**147** (siehe Schema 16, 19 bzw. 23) sollte auch der Ethylester *rac*-**195** durch Behandeln mit

Lithiumhydroxid in die freie Carbonsäure überführt werden. Allerdings konnte die Verbindung auf diesem Weg nicht erhalten werden. Aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Menge an Edukt *rac*-**195** und aus zeitlichen Gründen konnte die Esterspaltung nicht erfolgreich durchgeführt werden, so dass die Synthese des Nipicotinsäure-Derivates nicht zu Ende geführt werden konnte.

3.1.6.3 Testergebnisse potentieller Fluoreszenzliganden mit asymmetrischen BODIPY-Liganden

Die als potentielle GAT-Inhibitoren synthetisierten Verbindungen mit einer Alkenskette zwischen der 3-Position der BODIPY-Einheit und der cyclischen Aminogruppe wurden hinsichtlich ihrer inhibitorischen Potenz an mGAT1-4 sowie ihrer Bindungsaffinität an mGAT1 untersucht. Die Ergebnisse der biologischen Prüfung sind in Tabelle 20 zusammengefasst.

Tabelle 20 Ergebnisse der biologischen Testung der potentiellen Fluoreszenzliganden mit Alkenspacer zwischen der 3-Position der BODIPY-Einheit und der cyclischen Aminogruppe.

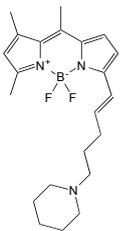
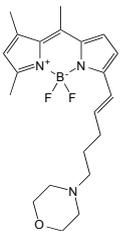
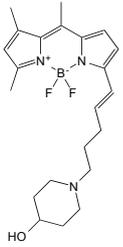
Eintrag	Verbindung	Struktur		mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	191		pIC_{50} \pm SEM	4.49	4.38	4.75	4.54
			pK_i \pm SEM	4.61			
2	192		pIC_{50} \pm SEM	4.04	52% ^a 100 μ M	4.39	4.13
			pK_i \pm SEM	4.01			
3	193		pIC_{50} \pm SEM	4.85	4.40	4.43	4.60
			pK_i \pm SEM	71% ^b 100 μ M			

Tabelle 20 Fortsetzung

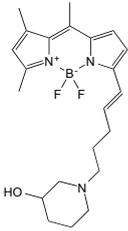
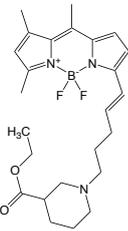
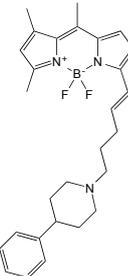
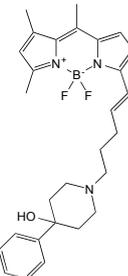
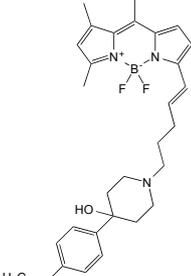
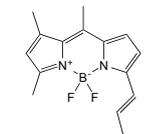
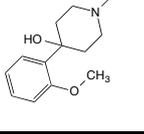
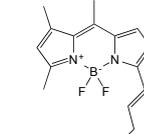
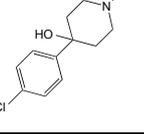
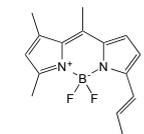
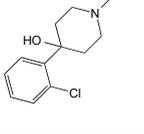
Eintrag	Verbindung	Struktur		mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
4	194		$pI_{C_{50}}$ \pm SEM	4.33	4.53	4.32	4.37
			pK_i \pm SEM	63% ^b 100 μ M			
5	<i>rac</i> - 195		$pI_{C_{50}}$ \pm SEM	4.47	51% ^a 100 μ M	4.68	4.75
			pK_i \pm SEM	93% ^b 100 μ M			
6	196		$pI_{C_{50}}$ \pm SEM	4.25	4.26	4.52	4.55
			pK_i \pm SEM	4.62			
7	197		$pI_{C_{50}}$ \pm SEM	4.62	4.67	4.56	4.89
			pK_i \pm SEM	4.23			
8	198		$pI_{C_{50}}$ \pm SEM	4.67	4.61	4.66	4.60
			pK_i \pm SEM	4.64			

Tabelle 20 Fortsetzung

Eintrag	Verbindung	Struktur	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
9	199		pIC_{50} \pm SEM	4.52	46% ^a 100 μ M	4.61	4.68
			pK_i \pm SEM	4.79			
10	200		pIC_{50} \pm SEM	4.64	4.99	4.75	4.90
			pK_i \pm SEM	4.04			
11	201		pIC_{50} \pm SEM	4.68	4.92	4.78	4.98
			pK_i \pm SEM	4.06			

^a verbleibender [³H]GABA-Uptake (in %) bei der angegebenen Konzentration. ^b verbleibender Anteil an gebundenem NO-711 (11) (in %) bei der angegebenen Konzentration.

Wie bei den Verbindungen mit Verknüpfung der Aminogruppe mit der BODIPY-Einheit über die meso-Position zeigen auch diese Verbindungen eine schwache inhibitorische Potenz an den Transportersubtypen mGAT1-4. Die Testung der Verbindung mit einem unsubstituierten Piperidinring als Aminofunktion, 191, zeigt eine messbare, wenn auch geringe, inhibitorische Potenz an allen vier Subtypen mGAT1-4. Auch die Bindungsaffinität an mGAT1 ist mit einem pK_i von 4.61 zwar messbar aber nur gering (Tabelle 20, Eintrag 1). Der Austausch des Piperidinringes durch einen Morpholinring, 192, führt zu leicht schwächerer inhibitorischer Potenz mit pIC_{50} -Werten um 4.00. Auch die Bindungsaffinität zu mGAT1 ist geringer ausgeprägt (Tabelle 20, Eintrag 2). Die Einführung von Hydroxygruppen in 4- bzw. 3-Position des Piperidinringes, führt bei 193 bzw. 194 nur zu unwesentlichen Veränderungen der inhibitorischen Potenz an den Transportern mGAT1-4 (Tabelle 20, Eintrag 3 und 4). Auch die Bindung an den Transportersubtyp mGAT1 ist mit einem pK_i -Wert von < 4.0 im Vergleich zu einem pK_i -Wert von 4.61 der unsubstituierten Verbindung 191 bei beiden Verbindungen 193

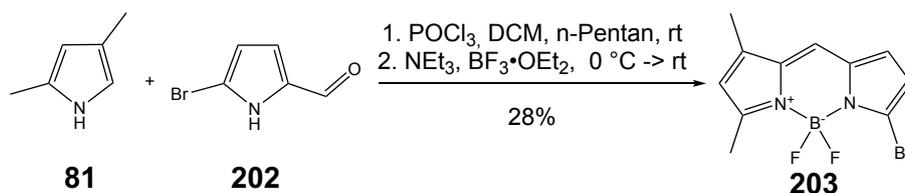
und **194** geringer (Tabelle 20, Eintrag 1, 3 und 4). Verbindung **rac-195** mit dem Nipicotinsäureethylester als Aminofunktion zeigt nur an den Transportersubtypen mGAT1 bzw. mGAT3 und mGAT4 eine geringfügige inhibitorische Potenz. An mGAT2 ist die inhibitorische Potenz mit einem $pIC_{50} \sim 4.00$ geringer ausgeprägt. Auch diese Verbindung zeigt keine nennenswerte Bindungsaffinität bezüglich mGAT1 (Tabelle 20, Eintrag 5). Die Einführung eines Phenylrestes in 4-Position des Piperidinringes von **191**, **196**, sowie die Einführung einer Hydroxygruppe zusätzlich zum Phenylring in 4-Position des Piperidingrundgerüsts, **197**, resultierte im Gegensatz zu den analogen *meso*-Verbindungen, **140** bzw. **141** (siehe Tabelle 13, Eintrag 7 und 8), nicht in einer Erhöhung der inhibitorischen Potenzen an mGAT1-4. Vielmehr bewegten sich die pIC_{50} -Werte im selben Rahmen wie bei **191**. Die Bindungsaffinitäten der Verbindungen an mGAT1 sind beide nur gering ausgeprägt (Tabelle 20, Eintrag 6 und 7). Auch die Substitution des Phenylrestes in **197** mit einer Methoxygruppe in ortho- bzw. para-Position des Phenylrestes, **198** bzw. **199**, zeigt keinen klar ersichtlichen Einfluss auf die inhibitorische Wirkung der Verbindungen an den mGAT1-mGAT4. Die Bindungsaffinität von **198** an mGAT1 ist nominal mit einem $pK_i = 4.64$ geringfügig kleiner als bei **199** mit einem $pK_i = 4.79$ (Tabelle 20, Eintrag 8 und 9). Beim Austausch der Methoxygruppen durch Chloratome in **198** und **199** zeichnet sich eine leichte Erhöhung der inhibitorischen Potenz ab. So hat Verbindung **200** mit einem Chloratom in para-Position des Phenylringes einen pIC_{50} -Wert von annähernd 5.00 an mGAT2 und etwas geringeren pIC_{50} -Werten an den anderen Transportersubtypen (Tabelle 20, Eintrag 10) und Verbindung **201** mit einem Chloratom in ortho-Position des Phenylrestes dagegen hat einen pIC_{50} -Wert von annähernd 5.00 an mGAT4 und etwas geringere Werte an den übrigen Transportersubtypen (Tabelle 20, Eintrag 11) Die Bindungsaffinitäten der beiden Verbindungen **200** und **201** an mGAT1 sind mit pK_i -Werten um 4.00 ähnlich niedrig (Tabelle 20, Eintrag 10 und 11).

Im Vergleich zu den *meso*-substituierten Verbindungen mit einem Pentylspacer zwischen dem BODIPY-Rest und der Aminogruppe (vgl. Tabelle 13) konnten die inhibitorischen Potenzen durch Verlagerung des Spacers von der *meso*- in die 3-Position des BODIPY-Grundgerüsts nicht gesteigert werden. Die potentesten Verbindungen dieser Molekülreihe sind Verbindung **200** mit einem pIC_{50} -Wert von 4.99 an mGAT2 und Verbindung **201** mit einem pIC_{50} -Wert von 4.98 an mGAT4 (Tabelle 20, Eintrag 10 und 11). Die analogen *meso*-Verbindungen, **144** und **145** wiesen an diesen Transporter-Subtypen höhere pIC_{50} -Werte auf (**144**, $pIC_{50} = 5.30$ bzw. **145** $pIC_{50} = 5.25$ vgl. Tabelle 13, Eintrag 11 und 12).

3.1.6.4 Synthese von BODIPY-Derivaten mit Alkenspacer in 3-Position und H-Atom in *meso*-Position des BODIPY-Grundgerüsts

Wie bereits angesprochen spielt auch die Größe der Diaryleinheit eine Rolle bei der Beeinflussung der inhibitorischen Potenz an den GABA-Transportern. Bei den potentiellen

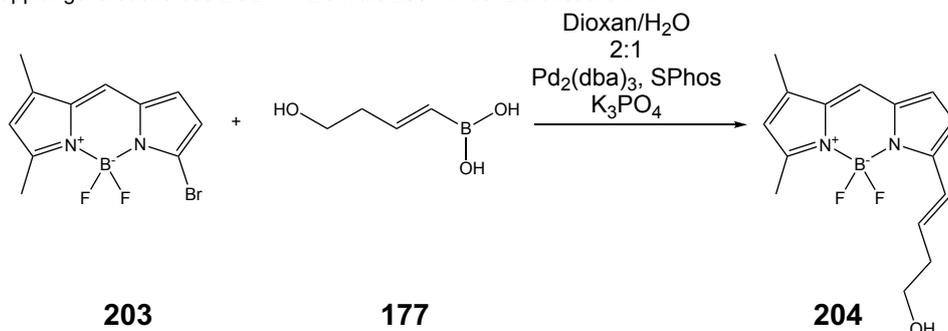
Liganden in dieser Arbeit ist aufgrund der Wahl von BODIPY-Farbstoffen als Grundgerüst für die Diaryleinheit der Spielraum bezüglich der Größe relativ begrenzt. Allerdings kann die Anzahl und die Position der Methylgruppen am BODIPY-Grundgerüst variiert werden. Dazu wurde BODIPY **203** synthetisiert. Um dies zu realisieren wurde zunächst 5-Brom-pyrrol-2-carbaldehyd (**202**) nach einer Methode von Bray *et al.*^[121] synthetisiert. Für die Darstellung des BODIPY-Derivats **203** wurde dann die für die Synthese von **56** publizierte Methode von Leen *et al.*^[92] angewendet, d.h. es wurde **202** mit 2,4-Dimethylpyrrol (**81**) und Phosphorylchlorid umgesetzt und die nicht isolierte Zwischenstufe anschließend mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ unter basischen Bedingungen komplexiert (Schema 39).



Schema 39 Synthese des BODIPY-Derivates **203** mit Hilfe der Methode nach Leen *et al.*

Für die Synthese potentieller Liganden für die GABA-Transporter sollte nun die Einführung eines Linkers in 3-Position des BODIYP-Gerüsts erfolgen. Dies sollte analog zur Synthese des BODIPY-Derivats **186** mit einem Methyl-Gruppe in *meso*-Position statt einem H-Atom geschehen, d.h. durch Reaktion von **203** mit der Boronsäure **177** sowie Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium als Katalysator und SPhos in einer Suzuki-Miyaura-Reaktion (Tabelle 21).

Tabelle 21 Kupplungsversuche des BODIPY-Derivats **203** mit der Boronsäure **177**.



Eintrag	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
1	rt	18	33
2	60	4	20

Das gewünschte Produkt **204** wurde unter diesen Bedingungen bereits bei Raumtemperatur gebildet. Allerdings sollte die Ausbeute mit nur 33% noch verbessert werden (Tabelle 21, Eintrag 1). Durch Erhöhung der Temperatur von Raumtemperatur auf 60 °C konnte zwar die Reaktionszeit von 18 h auf 4 h reduziert werden, die Ausbeute sank allerdings von 33% auf 20% (Tabelle 21, Eintrag 2).

Als weitere Schritte zur Synthese potentieller Liganden für die GABA-Transporter war die Einführung einer Tosyl-Gruppe an der terminalen Alkohol-Gruppe des Linkers in **204**, gefolgt von Reaktionen mit den entsprechenden Aminen geplant. Da die Synthese von **204** allerdings erst gegen Ende der Arbeit begonnen wurde, konnte dieser Teilaspekt meiner Dissertation nicht abgeschlossen werden.

3.1.7 Fluoreszenzliganden der GABA-Transporter bestehend aus polarer Kopfgruppe, Alkylspacer und über die 3-Position verknüpften BODIPY-Resten

Zusätzlich zu den Verbindungen mit einem Alken-Spacer zwischen der 3-Position des BODIPY-Restes und der Aminofunktion der polaren Kopfgruppe sollten analoge Verbindungen mit einem Alkin-Spacer mit Hilfe der Sonogashira-Reaktion synthetisiert werden.

3.1.7.1 Die Sonogashira-Reaktion

Die Sonogashira-Reaktion, die auch als Sonogashira-Hagihara-Kupplung bezeichnet wird, ist eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Arylhalogeniden und terminalen Alkinen. Dabei handelt es sich um eine Weiterentwicklung der Stephens-Castro-Kupplung, bei der Kupferacetylide mit Phenyl- oder Vinylhalogenen zur Reaktion gebracht werden.^[122] Erstmals publiziert wurde sie 1975 von Kenkichi Sonogashira und Nobue Hagihara.^[123] Sonogashira und Hagihara konnten zeigen, dass durch die Zugabe von katalytischen Mengen Kupfer(I)iodid die Kreuzkupplung deutlich beschleunigt wird und bereits bei Raumtemperatur stattfindet, im Gegensatz zu den im selben Jahr voneinander unabhängig publizierten Methoden von Heck und Cassar, bei denen die Temperatur auf bis zu 100 °C erhöht werden musste.^[124] Durch diese milden Reaktionsbedingungen und der einfachen Anwendung findet die Sonogashira-Reaktion breite Anwendung in der Naturstoff-, sowie zur Arzneistoffsynthese als auch in der Synthese von Nanomaterialien.^[122]

Der Mechanismus der Sonogashira-Reaktion besteht aus zwei voneinander unabhängigen Katalysezyklen, dem Palladiumzyklus und dem Kupferzyklus (Abb. 19).

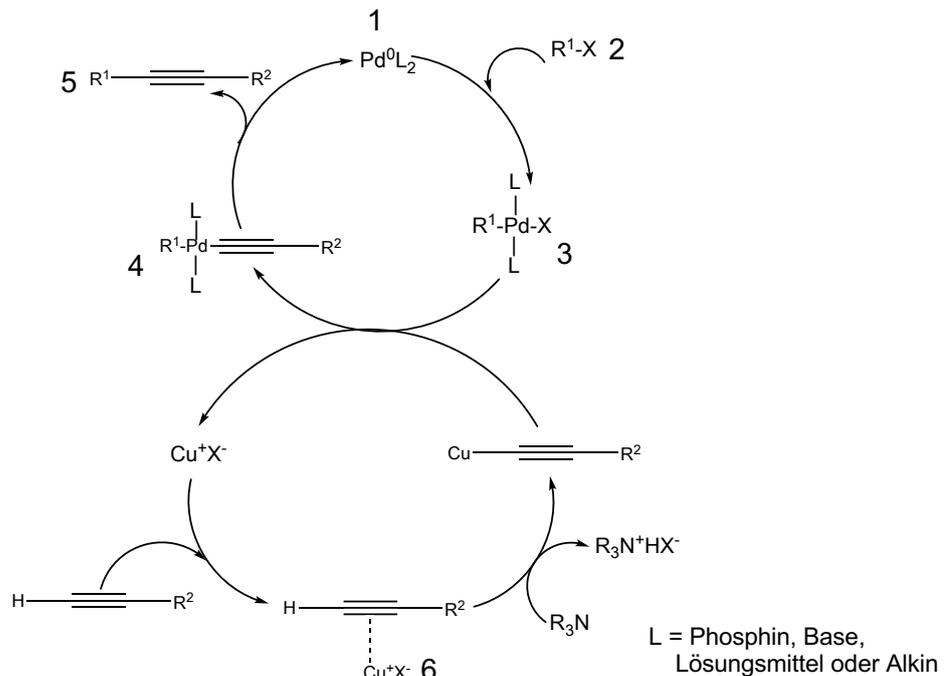


Abb. 19 Mechanismus der Sonogashira-Kreuzkupplung.^[124]

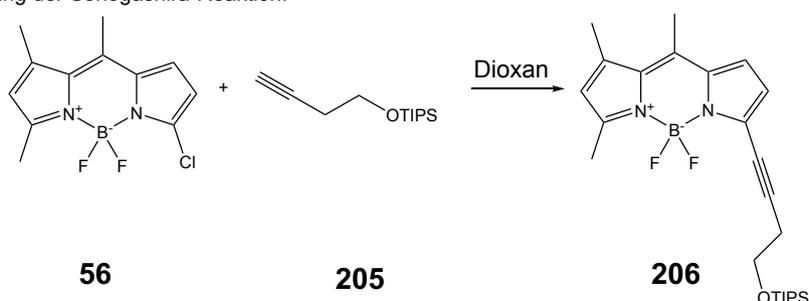
Allerdings ist der Mechanismus noch nicht endgültig aufgeklärt. Der Palladiumzyklus besteht, wie bei den meisten Übergangmetallkatalysierten Reaktionen, aus den drei Teilschritten oxidative Addition, Transmetallierung und reduktive Eliminierung. Bei der oxidativen Addition reagiert eine Pd^0 -Spezies (Abb. 19, Nr. 1) mit einem Phenyl- oder Vinylhalogenid $\text{R}^1\text{-X}$ (Abb. 19, Nr. 2), wobei sich eine Pd^{II} -Spezies (Abb. 19, Nr. 3) bildet. Im nächsten Schritt, der Transmetallierung, wird das Halogen aus dem Pd^{II} -Komplex durch den Acetylidrest des Kupferacetylids ausgetauscht, das im Kupferzyklus gebildet wird (Abb. 19, Nr. 4). Im nächsten Schritt, der reduktiven Eliminierung, wird das neu gebildete Alkin (Abb. 19, Nr. 5) unter Regeneration der Pd^0 -Spezies des Katalysators freigesetzt. Die geschwindigkeitsbestimmenden Schritte des Katalysezyklus sind dabei die Transmetallierung des Kupferacetylids, das im Kupferzyklus gebildet wird und die reduktive Eliminierung, bei der der Katalysator zurückgewonnen wird. Der Kupferzyklus an sich ist noch kaum verstanden. Man geht davon aus, dass die verwendete Base, bei der es sich typischerweise um ein Amin handelt, das terminale Alkin deprotoniert und so die Bildung des Kupferacetylids in Gegenwart von Kupfer(I)iodid begünstigt. Dabei sollte man allerdings betonen, dass die üblicherweise verwendeten Amine nicht basisch genug sind, um die terminalen Alkine zu deprotonieren, jedoch für die π -Alkin-Kupfer-Komplexe, (Abb. 19, Nr. 6) die im Katalysezyklus vorkommen, sollte die Basizität ausreichen.^[124]

3.1.7.2 Synthese der Fluoreszenzliganden der GABA-Transporter bestehend aus polarer Kopfgruppe, Alkinspacer und über die 3-Position verknüpfte BODIPY-Zentren

Für Sonogashira-Kupplungen mit dem von *Leen et al.* entwickeltem BODIPY-Derivat **56** als Arylhalogenidkomponente sollten Reaktionsbedingungen entwickelt werden, die für Umsetzungen von Alkinen, die eine weitere funktionalisierbare Gruppe enthalten, geeignet

sind. In Anlehnung an die vorangegangene Synthese von Zielverbindungen, die mit Hilfe der Suzuki-Reaktion synthetisiert wurden, sollte es sich auch bei dieser Synthese bei der funktionalisierbaren Gruppe um eine terminale Hydroxygruppe handeln. Da jedoch freie Hydroxygruppen die Sonogashira-Reaktion negativ beeinflussen können, wurden die Reaktionen zur Optimierung der Sonogashira-Reaktion mit TIPS-geschütztem But-3-in-1-ol^[125] (**205**) durchgeführt (Tabelle 22).

Tabelle 22 Optimierung der Sonogashira-Reaktion.



Eintrag	Base	Lsm.: Base	205 äq	Kat. ^a [%]	CuI [%]	Konz. [mM]	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
1	<i>i</i> Pr ₂ NEt	1:1	1.2	A 5	5	0.1	80	23	12
2	<i>i</i> Pr ₂ NEt	1:1	1.2	A 5	10	0.1	80	23	19
3	<i>i</i> Pr ₂ NEt	1:1	1.5	A 5	10	0.1	80	23	19
4	<i>i</i> Pr ₂ NEt	1:1	1.5	B 5	10	0.1	80	23	21
5	<i>i</i> Pr ₂ NEt	2:1	1.2	A 5	10	0.1	80	23	15
6	<i>N</i> -Ethyl- morpholin	1:1	1.2	A 5	10	0.1	80	23	24
7	<i>N</i> -Ethyl- morpholin	1:1	1.2	A 5	10	0.2	80	23	20
8	<i>N</i> -Ethyl- morpholin	2:1	1.2	A 5	10	0.1	80	23	39
9	<i>N</i> -Ethyl- Morpholin	2:1	1.2	A 5	10	0.3	80	23	23
10	<i>N</i> -Ethyl- Morpholin	3:1	1.5	A 5	10	0.1	80	23	33
11	<i>N</i> -Ethyl- morpholin	4:1	1.5	A 5	10	0.1	80	23	16
12	<i>N</i> -Ethyl- morpholin	9:1	1.2	A 5	10	0.1	80	23	28
13	<i>N</i> -Ethyl- morpholin	2:1	1.2	A 5	10	0.1	100 ^b	23	20

^a A: Pd(PPh₃)₄; B: PdCl₂(PPh₃)₃; ^b Durchführung in der Mikrowelle

Tabelle 22 Fortsetzung

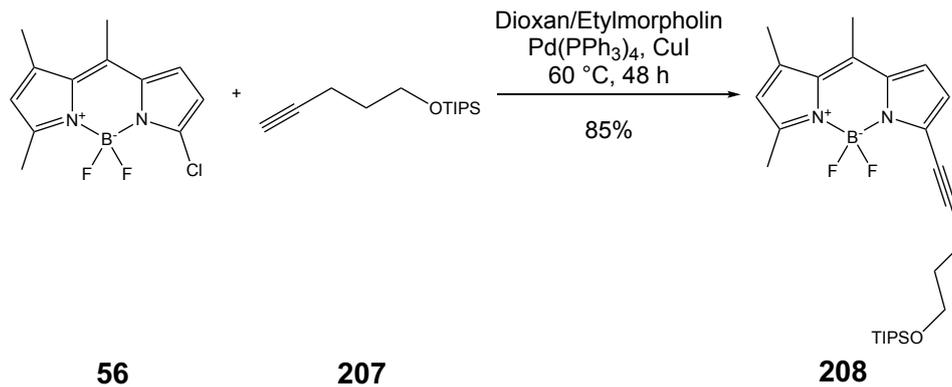
Eintrag	Base	Lsm.: Base	205 äq	Kat. ^a [%]	Cul [%]	Konz. [mM]	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
14	<i>N</i> -Ethyl- morpholin	2:1	1.2	A 10	10	0.1	80	23	17
15	<i>N</i> -Ethyl- morpholin	2:1	2	A 10	10	0.1	80	23	50
16	<i>N</i> -Ethyl- morpholin	2:1	2	A 10	10	0.1	60	48	80

^a A: Pd(PPh₃)₄; B: PdCl₂(PPh₃)₃; ^b Durchführung in der Mikrowelle

Bei der Reaktionsoptimierung gelang bereits beim ersten Versuch, bei dem ein Äquivalent des BODIPY-Derivates **56** mit 1.2 Äquivalenten des TIPS-geschützten Alkins **205** mit einer Konzentration von 0.1 mM in einer 1:1 Mischung aus Dioxan und Hünig-Base sowie 5% Pd(PPh₃)₄ und 5% Cul bei 80 °C für 23 h umgesetzt wurde, die Synthese des Produktes **206**, wenn auch nur mit 12% Ausbeute (Tabelle 22, Eintrag 1). Durch Verdoppelung des prozentualen Anteils an Kupferiodid von 5% auf 10% und Beibehaltung der übrigen Reaktionsbedingungen konnte die Ausbeute um 7% auf 19% erhöht werden (Tabelle 22, Eintrag 2). Im nächsten Versuch wurden bis auf die Anteile an TIPS-geschützten Alkin **205**, die Bedingungen von Tabelle 22, Eintrag 2 übernommen. Die Anteile an TIPS-geschützten Alkin **205** wurden von 1.2 auf 1.5 Äquivalente erhöht. Dies führte jedoch nicht zu einer Verbesserung der Ausbeute und das Produkt wurde wiederum mit einer Ausbeute von 19% isoliert (Tabelle 22, Eintrag 3). In einem weiteren Versuch wurde dann der Katalysator Pd(PPh₃)₄ durch PdCl₂(PPh₃)₄, wieder 5%, ersetzt (Tabelle 22, Eintrag 4). Alle anderen Bedingungen blieben im Vergleich zu Tabelle 22, Eintrag 3 unverändert. Der Wechsel des Katalysators resultierte nur in einer geringfügigen Verbesserung der Ausbeute von 19% auf 21% (Tabelle 22, Eintrag 4). Da der Wechsel des Katalysators nur einen geringfügigen Einfluss hatte, wurde bei den übrigen Versuchen wieder Pd(PPh₃)₄ als Katalysator verwendet. In einem nächsten Versuch wurden dann die Anteile der Hünig-Base reduziert. Dazu wurde das Verhältnis von Dioxan/Hünig-Base 1:1 zu 2:1 verändert und es wurde wiederum ein Äquivalent des BODIPY-Derivates **56** sowie 1.2 Äquivalente des TIPS-geschützten Alkins **205** und 5% Cul sowie 10% Pd(PPh₃)₄ bei 80 °C für 23 h umgesetzt (Tabelle 22, Eintrag 5). Im Vergleich zum Versuch nach Eintrag 2 der Tabelle 22, bei dem das Verhältnis von Dioxan/Base 1:1 bei ansonsten gleichen Reaktionsbedingungen betrug sank die Ausbeute von 19% auf 15% (Tabelle 22, Vergleich Eintrag 2 mit 5). Im nächsten Versuch wurden die Bedingungen nach Tabelle 22, Eintrag 2 verwendet, jedoch wurde statt Hünig-Base *N*-Ethylmorpholin als Base eingesetzt. Durch diesen Wechsel der Basen konnte die Ausbeute von 19% auf 24% gesteigert werden (Tabelle 22, Eintrag 2 bzw. 6). In einem nächsten Versuch wurden wieder die Bedingungen aus Tabelle 22, Eintrag 6 verwendet, jedoch wurde die Konzentration des

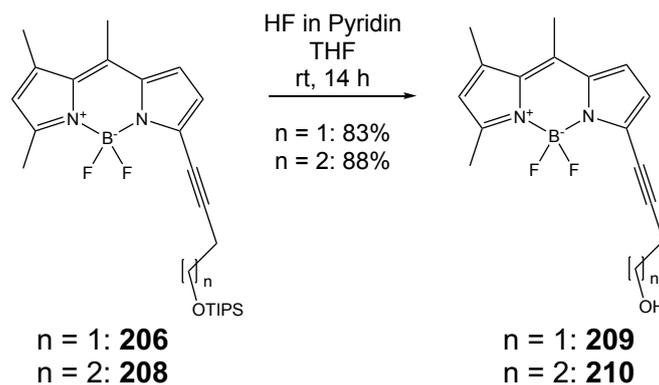
Reaktionsansatzes von 0.1 mM auf 0.2 mM, bezogen auf die Menge des BODIPY-Derivates **56**, erhöht. Die Erhöhung der Konzentration des Reaktionsansatzes führte allerdings zu einer Verringerung der Ausbeute von 24% auf 20% (Tabelle 22, Eintrag 6 und 7). Für den nächsten Versuch wurden dann ausgehend von den Bedingungen nach Tabelle 22, Eintrag 6 das Verhältnis von Dioxan zu *N*-Ethylmorpholin von 1:1 zu 2:1 geändert wodurch die Ausbeute von 24% auf 39% gesteigert werden konnte (Tabelle 22, Eintrag 6 bzw. 8). Eine Erhöhung der Konzentration bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen von 0.1 mM auf 0.3 mM führte nicht zu einer Verbesserung der Ausbeute. Stattdessen sank die isolierte Ausbeute von 39% auf 23% (Tabelle 22, Eintrag 8 bzw. 9). In den nächsten Versuchen wurde der Einfluss der Base untersucht. Dazu wurde das Verhältnis von Dioxan und *N*-Ethylmorpholin von 2:1 (Tabelle 19, Eintrag 8) auf das Verhältnis 3:1, 4:1 bzw. 9:1 geändert. Die Verringerung des Basenanteils im Lösungsmittelgemisch führte jedoch stets zu einer geringeren Ausbeute, von 33%, 16% bzw. 28% (Tabelle 22, Eintrag 10, 11 bzw. 12), so dass in den weiteren Versuchen der Versuchsoptimierung wieder ein Lösungsmittelgemisch von Dioxan zu *N*-Ethylmorpholin von 2:1 verwendet wurde. Ausgehend von den Reaktionsbedingungen nach Tabelle 22, Eintrag 8 wurde dann die Reaktionstemperatur variiert. Dazu wurde die Reaktionstemperatur von 80 °C auf 100 °C erhöht. Aufgrund der Flüchtigkeit der Lösungsmittel wurde dieser Versuch in der Mikrowelle in einem geschlossenen Gefäß durchgeführt. Dabei sank die Ausbeute allerdings auf 20% im Vergleich zum Versuch bei 80 °C mit einer Ausbeute von 39% (Tabelle 22, Eintrag 13 bzw. 8). Somit wurde im nächsten Versuch die Temperatur wieder auf 80 °C erniedrigt und stattdessen die Menge des Katalysators von 5% auf 10% erhöht. Auch dies führte im Vergleich zur den Ausgangsbedingungen von Tabelle 22, Eintrag 8 zu einer Erniedrigung der Ausbeute auf 17% statt 39% (Tabelle 22, Eintrag 8 bzw. 14). Als die Menge des Katalysators von 5% auf 10% sowie die Anteile des TIPS-geschützten Alkins **195** von 1.2 Äquivalenten auf zwei Äquivalente erhöht wurde, konnte bei sonst gleichen Bedingungen wie beim Versuch gemäß Tabelle 22 Eintrag 8 die Ausbeute von 39% auf 50% erhöht werden (Tabelle 22, Eintrag 8 bzw. 15). Durch Reduktion der Reaktionstemperatur von 80 °C auf 60 °C sowie Verwendung von zwei Äquivalenten des TIPS-geschützten Alkins **205** in einem Lösungsmittelgemisch aus Dioxan und *N*-Ethylmorpholin 2:1 und Einsatz von jeweils 10% Katalysator bzw. Kupferiodid in einer Konzentration von 0.1 mM konnte die Reaktion in guten Ausbeuten (80%) durchgeführt werden, wobei sich jedoch auch die Reaktionszeit von 23 h auf 48 h erhöhte (Tabelle 22, Eintrag 16).

Die so gefundenen Reaktionsbedingungen wurden analog zur Kupplung von **56** und dem im Vergleich zu **205** kettenlängeren TIPS-geschützten Alkin **207** angewendet. Das gewünschte Produkt **208** konnte so mit einer Ausbeute von 85% erhalten werden (Schema 40).



Schema 40 Sonogashira-Kupplung BODIPY-Derivats **56** zur Darstellung von **208**.

Der nächste Schritt für die Synthese der Zielverbindungen war die Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe von **206** und **208** und die anschließende Umwandlung der Hydroxy-Funktion in ein Tosylat durch Reaktion mit Tosylchlorid. Die Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe konnte sowohl für das BODIPY-Derivat **206** als auch für das BODIPY-Derivat **208** durch Behandlung mit Olah's Reagenz, Hydrogenfluorid in Pyridin, in guten Ausbeuten, 83% für **209** bzw. 88% für **210**, erzielt werden (Schema 41).



Schema 41 Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe mit Olah's Reagenz.

Die Struktur der BODIPY-Verbindung **210** konnte durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse eindeutig bewiesen werden (Abb. 20).

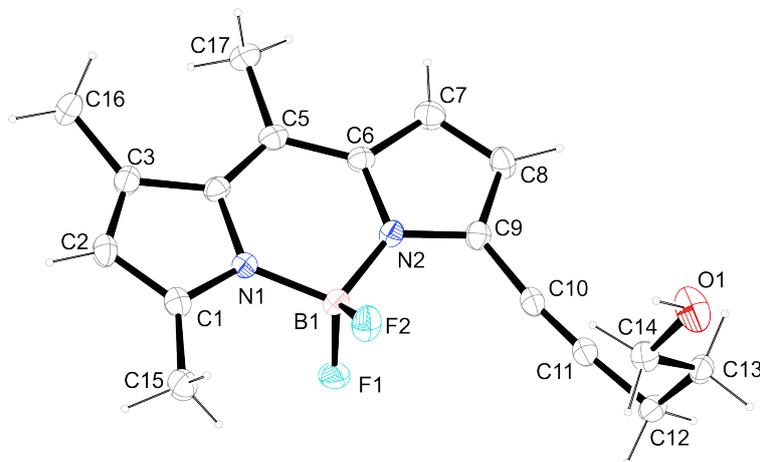
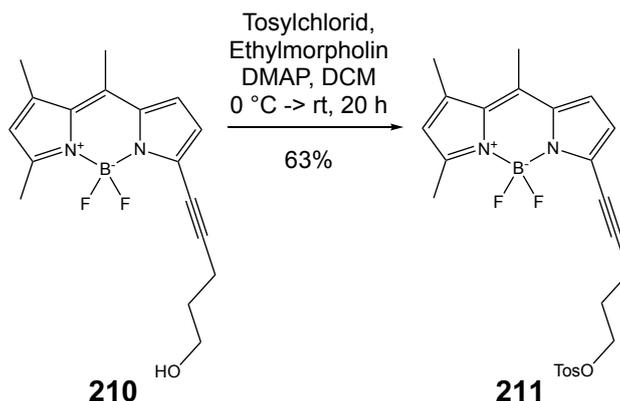


Abb. 20 Röntgenkristallstruktur des BODIPY-Derivats **210**.

Da sich bei der biologischen Prüfung der meso-substituierten BODIPY-Derivate eine Kettenlänge von fünf C-Atomen zwischen BODIPY-Gerüst und der Aminogruppe als günstig für die inhibitorische Potenz der Zielverbindungen gezeigt hatte (siehe Kapitel 3.1.4.5), wurde wie auch bei den Verbindungen mit von der 3-Position des BODIPY-Gerüsts ausgehenden Alken-Spacern hier nur noch das BODIPY-Derivat **210** für die Synthese der Zielverbindungen verwendet. Zur Einführung der Tosyl-Gruppe in das BODIPY-Derivat **210** wurde dieses mit Tosylchlorid unter basischen Bedingungen und katalytischen Mengen DMAP umgesetzt. Das Produkt **211** konnte so mit einer Ausbeute von 63% erhalten werden (Schema 42).



Schema 42 Einführung der Tosyl-Gruppe in das BODIPY-Derivat **210**.

Zur Entwicklung der Reaktionsbedingungen für die nucleophile Substitution des BODIPY-Derivates **211** mit cyclischen, sekundären Aminen sollte wie bei der Synthese der Zielverbindungen mit in *meso*-Position mit einem Alkan-Spacer substituierten BODIPYs (Kapitel 3.1.3.3) bzw. mit in 3-Position einen Alken-Spacer aufweisenden BODIPYs (Kapitel 3.1.5.2), die Umsetzung mit Piperidin (**61**) als Modellreaktion dienen (Tabelle 23).

Tabelle 23 Nucleophile Substitution von **211** mit Piperidin (**61**)

Eintrag	Lösungs- mittel	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
1	Acetonitril	0 -> rt	23	-
2	Aceton	0 -> rt	27	-

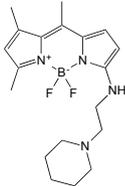
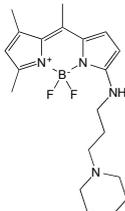
Die Synthese erfolgte durch Reaktion des BODIYP-Derivats **56** mit Piperidineethylamin **213** bzw. Piperidinpropylamin **214** zusammen mit Triethylamin als Basenfänger in Acetonitril als Lösungsmittel bei 60 °C und einer Reaktionszeit von 6 Stunden. Die Synthese der beiden Zielverbindungen gelang in akzeptablen Ausbeuten mit 56% bzw. 66%.

Die Synthese der BODIPY-Derivate **215** und **216** erfolgte mit den kommerziell erhältlichen Edukten **213** und **214**. Da die Synthese der entsprechenden Edukte mit den anderen bisher verwendeten cyclischen Aminen sehr aufwendig und zeitintensiv gewesen wäre, wurde dieser Teilaspekt der vorliegenden Arbeit nicht weiterverfolgt.

3.1.7.4 Biologische Prüfung der Fluoreszenzliganden bestehend aus polarer Kopfgruppe, Aza-alkylspacer und über die 3-Position verknüpfte BODIPY-Zentren

Die als potentielle GAT-Inhibitoren synthetisierten Verbindungen **215** und **216** mit einer Aminogruppe in der Alkankette zwischen der 3-Position der BODIPY-Einheit und der cyclischen Aminogruppe wurden hinsichtlich ihrer inhibitorischen Potenz an den Transporterproteinen mGAT1-4 sowie ihrer Bindungsaffinität an mGAT1 untersucht. Die Ergebnisse der biologischen Prüfung sind in Tabelle 24 zusammengefasst.

Tabelle 24 Ergebnisse der biologischen Testung der potentiellen Fluoreszenzliganden mit Aminogruppe in der Alkankette zwischen der 3-Position der BODIPY-Einheit und der cyclischen Aminogruppe.

Eintrag	Verbindung	Struktur	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
1	215		$pI_{C_{50}}$ \pm SEM	59% ^a 100 μ M	55% ^a 100 μ M	56% ^a 100 μ M	4.08
			pK_i \pm SEM	75% ^b 100 μ M			
2	216		$pI_{C_{50}}$ \pm SEM	4.22	53% ^a 100 μ M	4.14	4.09
			pK_i \pm SEM	62% ^b 100 μ M			

^a verbleibender [³H]GABA-Uptake (in %) bei der angegebenen Konzentration. ^b verbleibender Anteil an gebundenem NO-711 (**11**) (in %) bei der angegebenen Konzentration.

Verbindung **215** mit dem Aza-propylspacer in 3-Position des BODIPYs zeigt nur eine sehr geringe inhibitorische Wirkung an den GABA-Transportern mGAT1-4. Lediglich an mGAT4 zeigt die Verbindung **215** eine messbare inhibitorische Wirkung mit einem $pI_{C_{50}}$ Wert knapp über 4.00. Auch die Bindungsaffinität bezüglich mGAT1 ist nur sehr gering ausgeprägt (Tabelle 24, Eintrag 1). Verbindung **216** mit einem um ein C-Atom längeren Spacer zeigt im Vergleich zu Verbindung **215** an mGAT1, sowie mGAT3 und mGAT4 inhibitorische Potenzen mit einem

$pIC_{50} > 4.00$ auf. Lediglich an mGAT2 ist der pIC_{50} -Wert < 4.00 . Auch bei dieser Verbindung ist die Bindungsaffinität bezüglich mGAT1 jedoch kaum messbar (Tabelle 24, Eintrag 2).

3.2 Entwicklung und Synthese von Fluoreszenzmarkern

Die Markierung von Biomolekülen, wie zum Beispiel von Proteinen, Antikörpern oder Aminosäuren, ist eine der gebräuchlichen Methoden in bioanalytischen Studien, um die Dynamik, Kinetik oder photophysikalische Eigenschaften von Biomolekülen zu untersuchen. Zu diesem Zweck können z.B. radioaktive Verbindungen, deren Metabolismus bzw. deren Verteilung im Körper oder der Umwelt durch die Radioaktivität nachgewiesen werden können, und fluoreszierende Verbindungen verwendet werden.^[126-132]

Die Verwendung von fluoreszierenden Reagenzien zur Markierung von Biomolekülen bietet dabei den Vorteil der niedrigen Nachweisgrenze aufgrund der hohen Empfindlichkeit fluoreszenzanalytischer Methoden. Dabei sollten die verwendeten Fluorophore klein und chemisch stabil sein sowie die Faltung und die biologische Funktion des untersuchten Biomoleküls nicht oder nur geringfügig beeinflussen. Außerdem sollte die Einführung des Fluoreszenzmarkers sehr effektiv erfolgen und die reaktive Gruppe idealerweise über eine stabile Bindung, wie zum Beispiel eine kovalente Bindung, an das Biomolekül gekuppelt werden. Fluoreszenzmarker bestehen daher im Allgemeinen aus einer fluoreszierenden Einheit, die über einen Linker mit einer reaktiven Gruppe verbunden ist, die mit funktionellen Gruppen des Biomoleküls reagieren kann (Abb. 21).^[133]

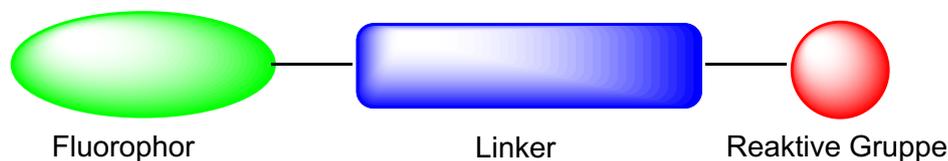


Abb. 21 Allgemeiner Aufbau einer fluoreszenzmarkierenden Verbindung.

3.2.1 Fluoreszenzmarkierende Reagenzien

Für die Markierung von Biomolekülen mit fluoreszierenden Verbindungen nutzt man die Reaktion funktioneller Gruppen des zu untersuchenden Biomoleküls wie freie Aminogruppen oder Thiole, die man mit einer reaktiven Gruppe der fluoreszenzmarkierenden Verbindung zur Reaktion bringt. Die Thiofunktion des Cysteins ist dabei die am häufigsten verwendete funktionelle Gruppe um fluoreszenzmarkierende Verbindungen an Biomoleküle zu binden. Sie tritt nur in geringer Häufigkeit auf, hat im Vergleich zu anderen funktionellen Gruppen der Aminosäureseitenketten eine hohe Nucleophilie^[133] und reagiert bei physiologischen pH-Werten selektiv mit Maleinimid.^[134] Da bei dieser Methode der Fluoreszenzmarkierung eine fluoreszierende Verbindung zusätzlich zum Biomolekül hinzugefügt wird, nennt man diese Art der Fluoreszenzmarker auch „extrinsische Fluoreszenzmarker“ im Gegensatz zu sogenannten „intrinsischen Fluoreszenzmarkern“, bei denen es sich z.B. um fluoreszierende Aminosäuren handelt, die nativ im Biomolekül vorkommen können.

3.2.2 Synthese der extrinsischen Fluoreszenzmarker

Die zu synthetisierenden Fluoreszenzmarker, **217** und **218**, sollten ein *meso*-substituiertes BODIPY-Derivat, sowie eine nur drei bzw. fünf Kohlenstoffatom lange Alkylkette als Linker zwischen dem BODIPY-Gerüst und der für die Reaktion mit Biomolekülen erforderliche reaktive Gruppe enthalten. Als reaktive Gruppe sollte Maleinimid verwendet werden. Da die gewünschten Fluoreszenzmarker in LRET-Messungen verwendet werden sollten, sollte die Alkylkette keine weiteren funktionellen Gruppen tragen, um so mögliche Interferenzen bei den Messergebnissen durch Wechselwirkungen zwischen dem Fluoreszenzmarker und dem untersuchten Protein zu vermeiden (Abb. 22).

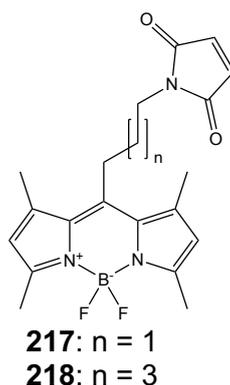
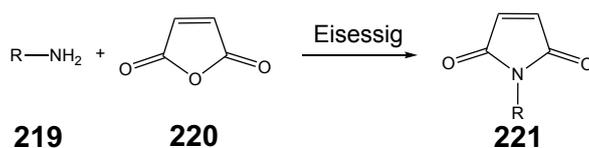


Abb. 22 Schematische Darstellung der gewünschten Fluoreszenzmarker.

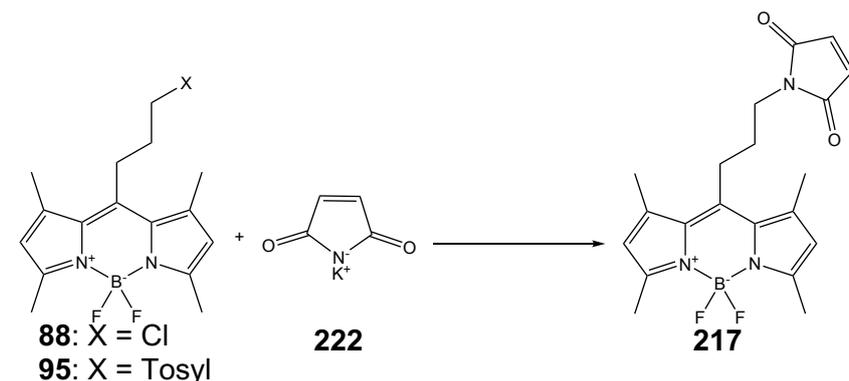
3.2.2.1 Synthese eines extrinsischen Fluoreszenzmarkers mit einer Maleinimideinheit als reaktiver Gruppe die über einen Propylspacer mit der *meso*-Position eines BODIPY-Restes verbunden ist

Typische Literatursynthesen von Fluoreszenzmarkern mit Maleinimiden als reaktiver Gruppe beinhalten die Reaktion eines primären Amins **219** mit Maleinsäureanhydrid **220** unter essigsäuren Bedingungen (Schema 44).^[135-137]



Schema 44 Allgemeine Synthese von Maleinimiden.

Um bei der Darstellung des gewünschten Derivates **217** die Synthese eines primären Amins als Zwischenstufe zu umgehen und so eine kürzere Synthese zu finden, wurde zunächst versucht, das Zielmolekül **217** auf direktem Weg zu gewinnen, d.h. indem geeignete Elektrophile direkt mit Kaliummaleinimid (**222**) zur Reaktion gebracht werden sollten. Da die Nucleophilie von Kaliummaleinimid (**222**) in DMSO sich nur geringfügig von der von Kaliumphthalimid unterscheidet, erschien dies ein erfolgversprechender Ansatz.^[138] Entsprechend wurden das BODIPY-Derivat **88** mit einem Spacer aus drei Kohlenstoffatomen und einem terminalen Chloratom als Abgangsgruppe und **95** mit Tosylat als terminaler Abgangsgruppe mit Kaliummaleinimid (**222**) umgesetzt, welches durch Deprotonierung von Maleinimid durch Kaliumtertbutylat in absolutem Ethanol hergestellt worden war (Tabelle 25).

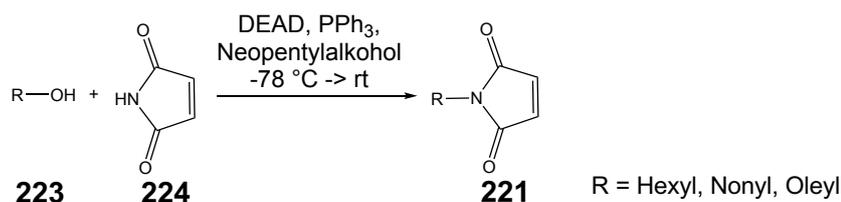
Tabelle 25 Versuche zur direkten Darstellung von **217**.

Eintrag	Edukt	222 (äq.)	Lsm.	T [°C]	t [h]	Ausbeute
1	88	1.4	DMSO	rt	72	-
2	88	1.1	DMSO	rt	3	-
3	95	1.2	DMSO	rt	1.5	-
4	95	1.4	DMSO	50	1.25	-
5	95	1.4	DMF	50	1	-
6	95	1.1	DMF	0 °C	6	-

Die direkte Synthese des BODIPY-Derivates **217** durch Reaktion der BODIPY-Derivate **88** bzw. **95** mit Kaliummaleinimid (**222**) war nicht möglich. Bei den Versuchen das BODIPY-Derivat **217** ausgehend von BODIPY-Derivat **88** mit dem terminalen Chloratom als Abgangsgruppe zu synthetisieren, konnte das gewünschte Produkt nicht isoliert werden. Dabei wurden jeweils ein Äquivalent des BODIPY-Derivates **88** mit 1.1 bzw. 1.4 Äquivalenten Kaliummaleinimid (**222**) in DMSO als Lösungsmittel bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. (Tabelle 25, Eintrag 1 bzw. 2). Aber auch bei den Syntheseversuchen ausgehend von BODIPY-Derivat **95** mit der terminalen Tosylatgruppe als Abgangsgruppe ließ sich bei den verschiedenen Reaktionsbedingungen kein Produkt isolieren. Es gelang weder bei der Reaktion bei Raumtemperatur, mit einem Äquivalent des BODIPY-Derivates **95** und 1.2 Äquivalenten Kaliummaleinimid (**222**) in DMSO (Tabelle 24, Eintrag 3), noch durch Erhöhung der Temperatur von Raumtemperatur auf 50 °C mit 1.4 Äquivalenten Kaliummaleinimid (Tabelle 24, Eintrag 4). Auch ein Wechsel des Lösungsmittels von DMSO zu DMF führte zu keiner Reaktion bei 50 °C mit einem Äquivalent des BODIPY-Derivats **95** mit 1.4 Äquivalenten Kaliummaleinimid (**222**) (Tabelle 24, Eintrag 5). Aber auch bei deutlich mildereren Bedingungen, d.h. 0 °C statt 50 °C unter Einsatz von nur 1.1 Äquivalenten des Kaliummaleinimids (**212**) war die Synthese nicht möglich (Tabelle 24, Eintrag 6). Trotz des geringen Unterschiedes der Nucleophilie scheint dieser doch ausreichend zu sein, dass die Synthese auf diesem Weg nicht möglich ist. Dies zeigt sich auch daran, dass bei allen Reaktionsversuchen u.a. das Eliminationsprodukt **90** (siehe Kapitel 3.1.3.2) isoliert werden konnte. Neben den

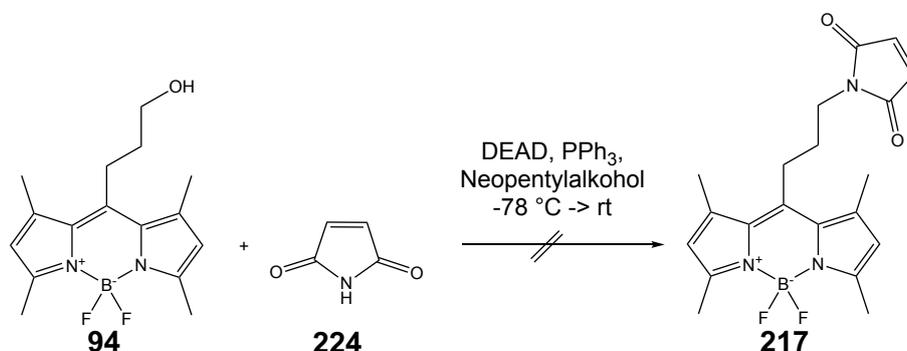
Eliminierungsprodukten konnten lediglich nicht näher untersuchte Zersetzungsprodukte auf der Dünnschichtchromatographie beobachtet werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Synthese des BODIPY-Derivats **217** war die Anwendung einer modifizierten Mitsunobu-Reaktion. Matuszauk *et al.* haben eine Methode entwickelt, bei der 1.1 Äquivalente eines primären Alkohols **223** mit einem Äquivalent Maleinimid **224**, sowie je einem Äquivalent Triphenylphosphan, Diethylazodicarboxylat (DEAD) und 0.6 Äquivalenten Neopentylalkohol in wasserfreiem THF unter Bildung des entsprechenden N-alkylierten Maleinimids **221** umgesetzt werden. (Schema 45).^[139]



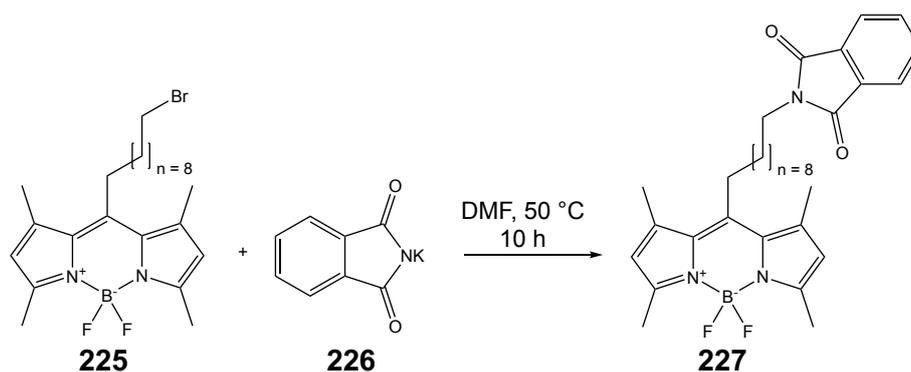
Schema 45 Modifizierte Mitsunobu-Reaktion nach Matuszauk *et al.*^[139]

Da es bereits gelungen war ein BODIPY-Derivat zu synthetisieren, das als Ausgangsverbindung für eine analoge Reaktion in Betracht kam, d.h. einen Alkylspacer in *meso*-Position der drei Atome lang ist und terminal eine primäre Alkoholfunktion aufweist, schien es einen Versuch wert, die von Matuszak *et al.* gefundenen Reaktionsbedingungen auf das BODIPY-Derivat **94** zu übertragen (Schema 46). Jedoch konnte das BODIPY-Derivat **217** unter diesen Bedingungen nicht erfolgreich synthetisiert werden.



Schema 46 Syntheseversuch durch eine modifizierte Mitsunobu-Reaktion nach Matuszak *et al.*

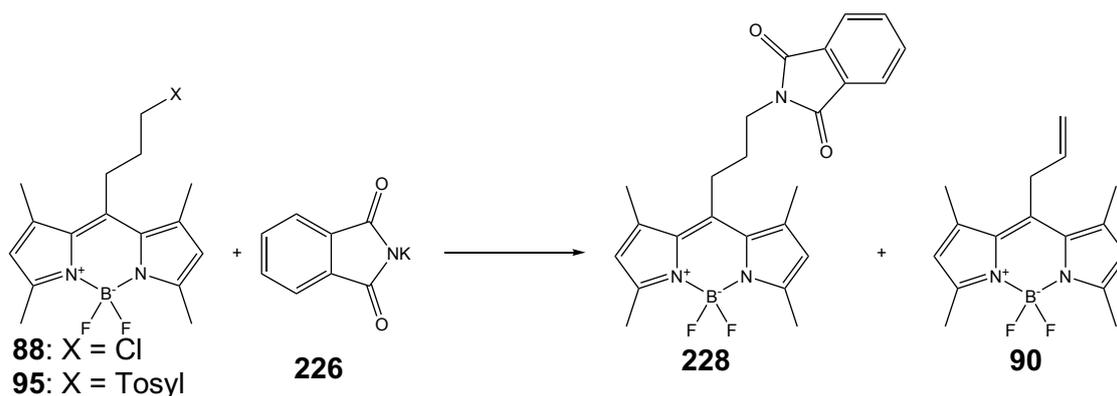
Da die direkte Synthese des BODIPY-Derivates **217** nicht möglich war, wurde der klassische Weg über die Synthese eines primären Amins und dessen anschließende Umsetzung mit Maleinsäureanhydrid zum gewünschten Maleinimid **217** versucht. In der Literatur findet man dazu eine Vorschrift nach Canham *et al.*, bei der ein BODIPY-Derivat mit einem zehn Kohlenstoffatom langen Alkylspacer in *meso*-Position des BODIPYs **215** mit 3.9 Äquivalenten Kaliumphthalimid (**226**) bei 50 °C in DMF umgesetzt wird (Schema 47).^[98]



Schema 47 Synthese des BODIPY-Derivats **227** nach Canham *et al.*

In der Literatur wird dazu jedoch keine Ausbeute angegeben, da das BODIPY-Derivat **227** dort ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde. Von der Synthese der Fluoreszenzliganden für die GAT mit einem Propylspacer in *meso*-Position des BODIPY-Gerüsts (Kapitel 3.1.3.2) war bereits bekannt, dass das BODIPY-Derivat **88** mit einem terminalen Chloratom am Propylspacer zur Eliminierung unter Ausbildung einer Doppelbindung neigt. Somit wurde der erste Syntheseversuch des BODIPY-Derivates **228** bei deutlich mildereren Bedingungen versucht. Entsprechend wurde ein Äquivalent des BODIPYs **95** mit einer terminalen Tosylatgruppe am Propylspacer in der *meso*-Position des BODIPYs mit 1.2 Äquivalenten Kaliumphthalimid (**226**) bei Raumtemperatur in DMF umgesetzt (Tabelle 26, Eintrag 1). Da die Synthese unter diesen Bedingungen jedoch nicht möglich war, wurden weitere Versuche für die Synthese des BODIPY-Derivates **228** unternommen (Tabelle 26).

Wie bereits oben besprochen konnte bei der Reaktion eines Äquivalents des BODIPY-Derivates **95** mit Kaliumphthalimid (**226**) in DMF bei Raumtemperatur kein Produkt gefunden werden (Tabelle 26, Eintrag 1). Bei einem Wechsel des Lösungsmittels zu Aceton und die Verwendung des BODIPY-Derivates mit terminalem Chloratom **88** und durch Erhöhung der Temperatur auf 50 °C konnte das BODIPY-Derivat **228** mit immerhin 17% isoliert werden. Allerdings entstanden bei der Reaktion auch 55% Eliminierungsprodukt **90** (Tabelle 26, Eintrag 2). Um die Bildung des Eliminierungsproduktes **90** zu verringern und so die nucleophile Substitution zu begünstigen wurde die Temperatur von 50 °C auf 35 °C reduziert. Dabei wurde die Reaktion jedoch nach 7 Tagen abgebrochen. Durch die reduzierte Temperatur konnte die Ausbeute nicht erhöht werden und auch nach 7 Tagen wurden immerhin noch 54% Edukt zurückgewonnen (Tabelle 26, Eintrag 3). Als nächstes wurde versucht, die Löslichkeit des Kaliumphthalimids (**226**) im Lösungsmittel zu erhöhen, in dem das Lösungsmittel mit 5% DMSO versetzt wurde. Bei dieser Reaktion, die ansonsten unter identischen Bedingungen wie die vorangegangene Umsetzung durchgeführt wurde, sank die Ausbeute an Produkt von 17% auf 10% (Tabelle 26, Eintrag 4). Jedoch war dabei auch der Anteil an Eliminierungsprodukt **90** von 55% auf 34% deutlich gesunken (Tabelle 26, Eintrag 2 bzw. 4).

Tabelle 26 Optimierung der Synthese des BODIPY-Derivates **228**.

Eintrag	Edukt	226 (eq.)	KI (eq.)	Lösungs- mittel	T [°C]	t ^a	Ausbeute	
							228	90
1	95	1.2	-	DMF	rt	3.5 h	-	-
2	88	1	1	Aceton	50	3 d	17	55
3	88	1	1	Aceton	35	7 d ^c	17	^d
4	88	1	1	Aceton ^b	35	5d	10	34
5	88	1.5	1	MeCN ^b	50	6 d	8	47
6	95	1	-	Aceton	50	5 min	-	-
7	95	1.5	-	MeCN ^b	50	6d	15	14
8	95	1.5	-	MeCN ^b	50	24 h	14	18

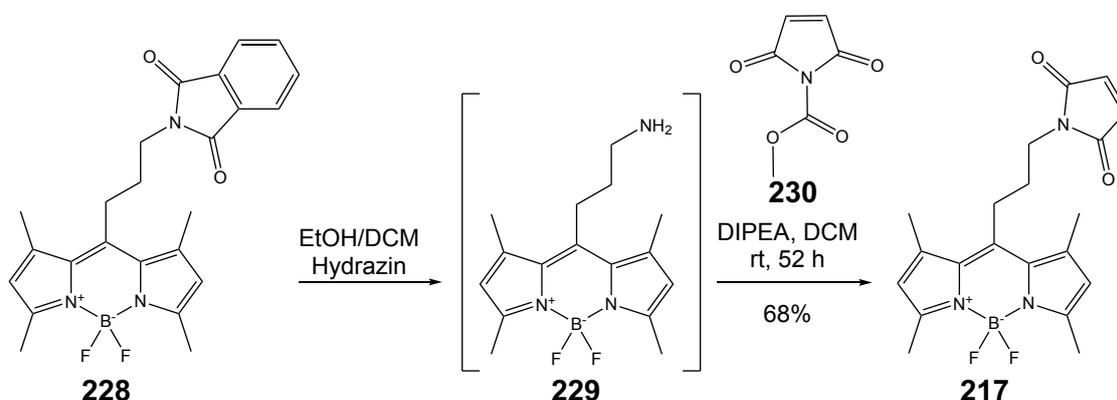
^a Reaktionszeit, bis durch Dünnschichtchromatographie kein Edukt mehr nachweisbar war. ^b Zusatz von 5% DMSO.

^c Reaktion nach 7 d abgebrochen und 54% Edukt zurückgewonnen. ^d Nicht isoliert.

In einem nächsten Versuch wurde die Reaktion in Acetonitril statt Aceton und 5% DMSO sowie mit 1.5 Äquivalenten Kaliumphthalimid (**226**) statt einem Äquivalent bei 50 °C durchgeführt. Im Vergleich zum Versuch nach Tabelle 26, Eintrag 2, sank dabei die Ausbeute von 17% auf 8%, aber die Bildung des Eliminierungsproduktes **90** sank von 55% auf 47% (Tabelle 26, Eintrag 2 bzw. 5). Um den Einfluss der Abgangsgruppe zu untersuchen, wurde in den nächsten Versuchen statt des BODIPYs **88** mit dem terminalen Chloratom das BODIPY-Derivat **95** mit der terminalen Tosylatgruppe verwendet. In einem ersten Versuch wurde ein Äquivalent des BODIPY-Derivates **95** mit einem Äquivalent Kaliumphthalimid (**226**) in Aceton bei 50 °C umgesetzt. Diese Reaktionsbedingungen führten jedoch dazu, dass sich die Reaktionslösung innerhalb von 5 Minuten schwarz färbte und kein Produkt gewonnen werden konnte (Tabelle 26, Eintrag 6). Eine Wiederholung des Versuches mit einer Lösungsmittelmischung aus Acetonitril mit 5% DMSO führte zu einer Ausbeute von immerhin 15% (Tabelle 26, Eintrag 7). Da bei einer Reaktionsdauer von 24 Stunden wie bei sechs Tagen bei sonst identischen Reaktionsbedingungen in etwa die gleiche Ausbeute erzielt wurde, 14% bzw. 15%, scheint die Reaktionsdauer hier keine wesentliche Rolle zu spielen (Tabelle 26, Eintrag 7 und 8).

Da die Ausbeute bei allen erfolgreichen Versuchen um die 15% lag, war unter Berücksichtigung der Reaktionszeit, die Synthese gemäß Tabelle 26, Eintrag 8, letztendlich die beste Wahl, um das BODIPY-Derivat **228** zu synthetisieren

Der nächste Schritt zur Synthese des BODIPY-Derivates **217** mit Maleinimid-Gruppe war die Hydrazinolyse der Phthalimid-Gruppe des BODIPY-Derivates **228** zur Generierung des primären Amines **229**. Die Hydrazinolyse konnte unter Standardbedingungen in einer Lösungsmittelmischung aus Methanol und Dichlormethan mit zehn Äquivalenten Hydrazin bei Raumtemperatur erreicht werden. Das so gebildete BODIPY-Derivat **229**, das die benötigte terminale primäre Aminofunktion am Alkylspacer hatte, wurde nicht isoliert, sondern ohne Reinigung weiter umgesetzt. Dazu wurde in einem ersten Versuch das BODIPY-Derivat **229** nach einer Vorschrift von Lavis *et al.*^[137] mit Maleinsäureanhydrid (**220**) in Eisessig als Lösungsmittel unter Rückfluss umgesetzt. Dabei konnte das BODIPY-Derivat **217** jedoch nicht isoliert werden. In einem nächsten Versuch wurde wieder das BODIPY-Derivat **229** nach den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen synthetisiert. Wiederum wurde das BODIPY-Derivat **229** nicht isoliert, sondern mit *N*-Methoxycarbonylmaleimid (**230**) in Dichlormethan als Lösungsmittel und DIPEA als Hilfsbase zur Reaktion gebracht. Dabei konnte das gewünschte BODIPY-Derivat **217** mit der terminalen Maleinimid-Gruppe am Alkylspacer mit einer Gesamtausbeute von 68% bezogen auf die eingesetzte Menge des BODIPY-Derivates **228** synthetisiert werden (Schema 48).



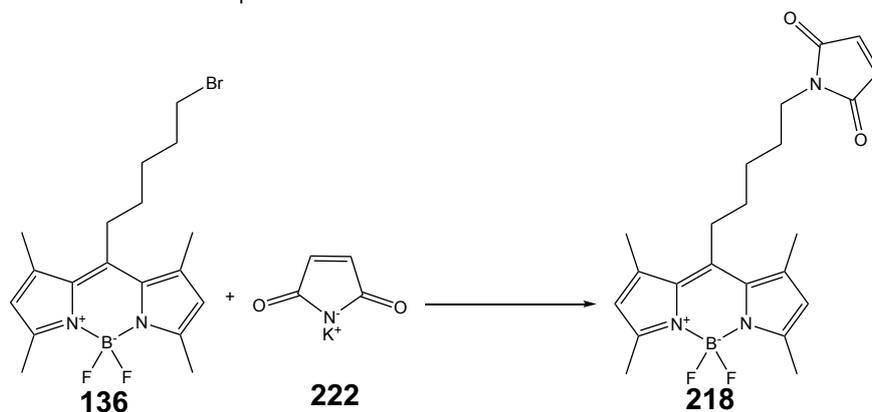
Schema 48 Synthese des BODIP-Derivates **217**.

Das so synthetisierte BODIPY-Derivat **217** konnte bereits erfolgreich in LRET-Studien zur Aufklärung der Struktur des inneren Vestibüls des Aminosäuretransporters LeuT verwendet werden.^[140]

3.2.2.2 Synthese eines extrinsischen Fluoreszenzmarkers mit einer Maleinimideinheit als reaktive Gruppe die über einen Pentylspacer mit der *meso*-Position eines BODIPY-Restes verbunden ist

Von der Synthese der Fluoreszenzliganden, die in der *meso*-Position einen Pentylspacer tragen (Kapitel 3.1.3.4), war bekannt, dass das Reaktionsverhalten der entsprechenden Vorstufen bei den nucleophilen Substitutionen nicht mit den Versuchen mit Vorstufen mit einem Propylspacer vergleichbar sind. So war eine nucleophile Substitution am terminalen Chloratom des Propylspacers im BODIPY-Derivat **88** mit sekundären Aminen nur in geringen Ausbeuten möglich und es kam zu Nebenreaktionen wie der Bildung des Eliminierungsproduktes **90**. Beim BODIPY-Derivat **136** dagegen, das einen Pentylspacer in *meso*-Position des BODIPY-Gerüsts hat und ein terminales Bromatom besitzt war eine nucleophile Substitution des Bromatoms mit sekundären Aminen problemlos durchführbar. Darum schien es vielversprechend die Synthese des BODIPY-Derivates **218** mit einem fünf Kohlenstoffatomen langen Spacer zwischen der *meso*-Position des BODIPY-Gerüsts und der terminalen Maleinimid-Gruppe zunächst durch die Reaktion des BODIPY-Derivats **136** mit Kaliummaleinimid (**222**) zu versuchen (Tabelle 27).

Tabelle 27 Syntheseversuch durch nucleophile Substitution mit Kaliummaleinimid.

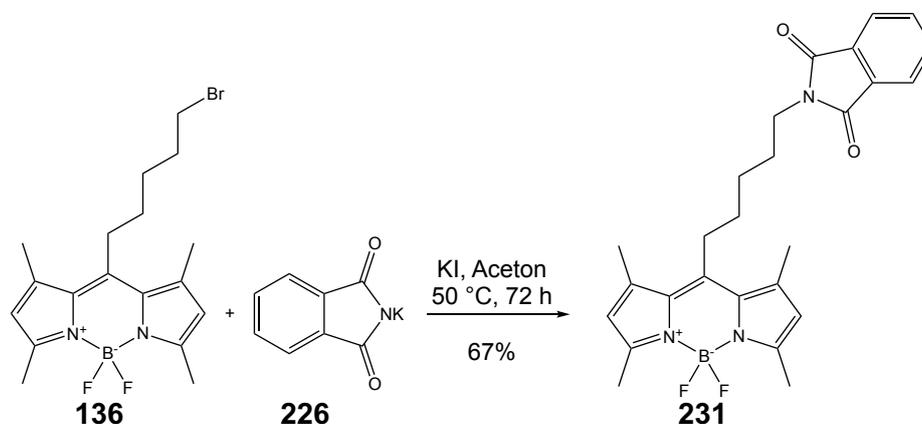


Eintrag	136 (eq.)	222 (eq.)	KI (eq.)	Lösungs- mittel	T [°C]	t	Ausbeute [%]
1	1	1.1	-	DMF	0 -> rt	3 d	-
2	1	1	1	Aceton	50	3 d	-

So wurde zunächst das BODIPY-Derivat **136** mit 1.1 Äquivalenten Kaliummaleinimid (**222**) in DMF zur Reaktion gebracht. Unter diesen Bedingungen konnte das BODIPY-Derivat **218** nicht isoliert werden (Tabelle 27, Eintrag 1). Auch der Versuch, das BODIPY-Derivat **218** durch Reaktion von je einem Äquivalent des BODIPY-Derivates **136**, Kaliummaleinimid (**222**) und Kaliumiodid in Aceton bei 50 °C zu synthetisieren, führte nicht zum Erfolg (Tabelle 27, Eintrag 2).

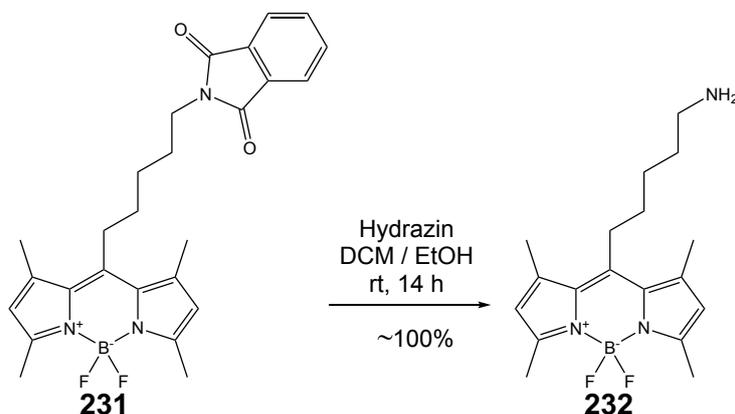
Da die Versuche die Zielverbindung **218** durch Umsetzungen von **136** mit **222** fehlgeschlagen waren, wurde die Synthese, wie bei der Synthese der kettenkürzeren Verbindung **217**, über

das primäre Amin durchgeführt. Dazu wurde zunächst das BODIPY-Derivat **136** durch Reaktion von Kaliumphthalimid (**226**) mit dem BODIPY-Derivat **136** in Gegenwart von Kaliumiodid in Aceton bei 50 °C hergestellt. Dabei wurde das BODIPY-Derivat **231** mit einer guten Ausbeute von 67% erhalten (Schema 49).



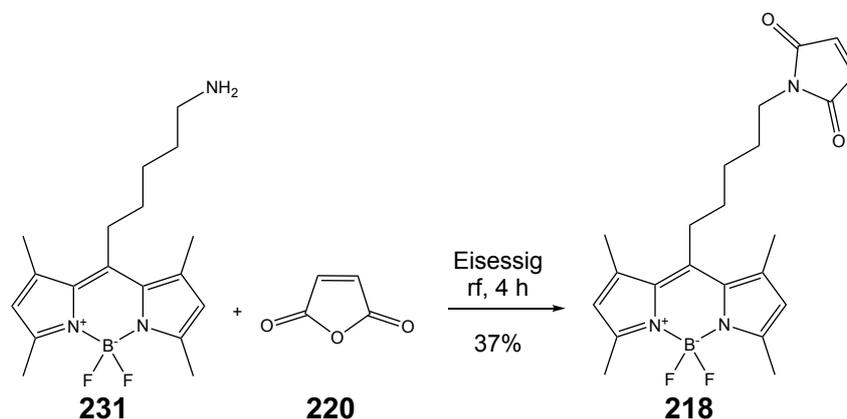
Schema 49 Synthese des BODIPY-Derivats **231**.

Der nächste Schritt zur Synthese der Zielverbindung war die Hydrazinolyse der Phthalimid-Gruppe des BODIPY-Derivates **231**, um so das primäre Amin zu erhalten. Dazu wurde ein Äquivalent des BODIPY-Derivates **231** mit zehn Äquivalenten Hydrazin in einer Lösungsmittelmischung aus Ethanol und Dichlormethan (1:1) bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Das BODIPY-Derivat **232** mit einem Pentylspacer in *meso*-Position des BODIPY-Gerüsts und einer terminalen primären Aminofunktion konnte so in einer Ausbeute von ~ 100% erhalten werden (Schema 50).



Schema 50 Hydrazinolyse des BODIPY-Derivates **231** zur Darstellung von **232**.

Anschließend wurde das so gewonnene BODIPY-Derivat **232** mit Maleinsäureanhydrid (**220**) analog zu einer Vorschrift nach Lavis *et al.*^[137] in Eisessig umgesetzt. Die gewünschte Zielverbindung, das BODIPY-Derivat **218**, konnte so in einer Ausbeute von 37% erhalten werden (Schema 51).



Schema 51 Synthese des BODIPY-Derivates **218**.

3.2.2.3 Biologische Prüfung der Fluoreszenzmarker mit Alkylspacer zwischen der *meso*-Position eines BODIPY-Restes und einer Maleinimideinheit als reaktiver Gruppe

Die synthetisierten Fluoreszenzmarker **217** und **218** mit einem Alkylspacer mit einer Länge von drei bzw. fünf Kohlenstoffatomen in *meso*-Position des BODIPY-Grundgerüsts und einer terminalen Maleinimidgruppe wurden hinsichtlich ihrer inhibitorischen Potenz an mGAT1-4 sowie ihrer Bindungsaffinität an mGAT1 untersucht. Die Ergebnisse der biologischen Prüfung sind in Tabelle 28 zusammengefasst.

Tabelle 28 Ergebnisse der biologischen Testung der Fluoreszenzmarker mit Alkylspacer zwischen der *meso*-Position der BODIPY-Einheit und der Maleinimidgruppe.

Eintrag	Verbindung	Struktur	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
1	217		pIC_{50} \pm SEM	70% ^a 100 μ M	93% ^a 100 μ M	66% ^a 100 μ M	62% ^a 100 μ M
			pK_i \pm SEM	86% ^b 100 μ M			
2	218		pIC_{50} \pm SEM	4.76 \pm 0.03	5.26 \pm 0.12	5.20 \pm 0.11	5.11 \pm 0.06
			pK_i \pm SEM	83% ^b 100 μ M			

^a verbleibender [³H]GABA-Uptake (in %) bei der angegebenen Konzentration. ^b verbleibender Anteil an gebundenem NO-711 (**11**) (in %) bei der angegebenen Konzentration.

Das BODIPY-Derivat mit einer Kettenlänge von drei Kohlenstoffatomen, Verbindung **217**, zeigt nur eine sehr geringe Inhibition mit einem pIC_{50} -Wert < 4.0 an allen GABA-Transportern mGAT1-4 (Tabelle 28, Eintrag 1). Das BODIPY-Derivat mit einer Kettenlänge von fünf Kohlenstoffatomen zwischen der BODIPY-Einheit und der Maleinimid-Gruppe, Verbindung **218**, zeigt dagegen an allen GABA-Transportern mGAT1-4 eine geringe inhibitorische Potenz

mit pIC_{50} -Werten zwischen 4.76 und 5.26. (Tabelle 28, Eintrag 2). Die nominal größte inhibitorische Potenz zeigt Verbindung **208** am Transporter Subtyp mGAT2 mit einem pIC_{50} -Wert von 5.26. Aufgrund der Ähnlichkeit zu den pIC_{50} -Werte an den anderen Subtypen ist die Verbindung aber in keiner Weise subtypenselektiv. Schließlich ist auch noch zu beachten, dass die Art der von den Substanzen ausgehenden Inhibition noch nicht endgültig geklärt ist. Bei beiden Verbindungen **217** und **218** könnte es sich aufgrund der terminalen Maleinimidgruppe, die irreversibel und selektiv mit Thiolen von Biomolekülen reagieren kann, nicht um eine kompetitive Inhibition, sondern um eine irreversible Hemmung der GABA-Transporter handeln. Somit kann es sich bei den gemessenen pIC_{50} -Werten auch um Artefakte handeln. Zum derzeitigen Zeitpunkt ist dies aber noch nicht hinreichend untersucht, um eine definitive Aussage bezüglich der Art der Inhibition treffen zu können.

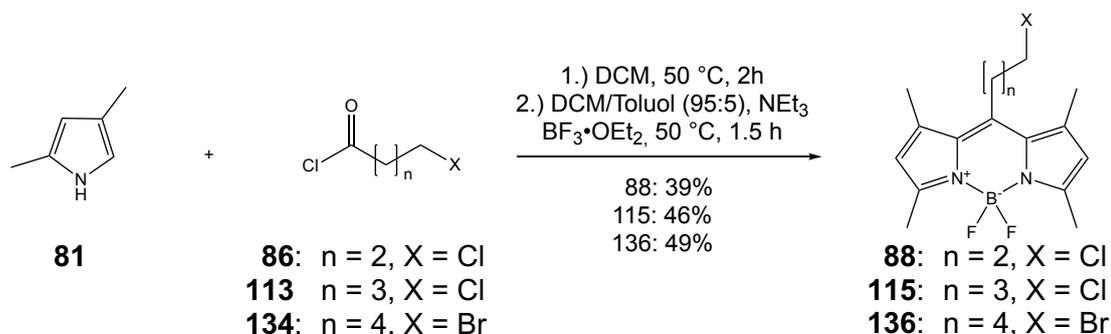
4. Zusammenfassung

Ziel meiner Arbeit war es, Fluoreszenzliganden für die GABA-Transporter mGAT1-4, sowie Fluoreszenzmarker mit einer Maleinimid-Einheit als reaktiver Gruppe zu entwickeln.

4.1 Entwicklung von Fluoreszenzliganden

4.1.1 Entwicklung von Fluoreszenzliganden der GABA-Transporter mit über die *meso*-Position verknüpften BODIPY-Resten

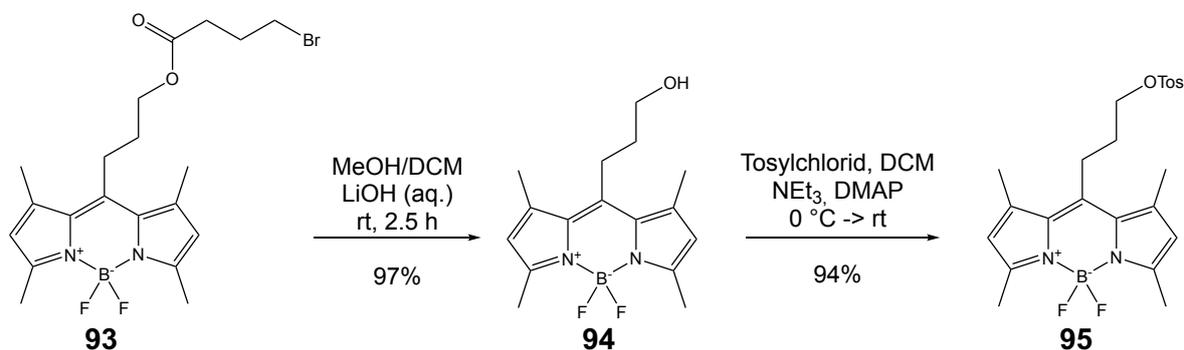
Für die Entwicklung der Fluoreszenzliganden wurden die von Knutsen *et al.* abgeleiteten allgemeinen Struktur-Aktivitäts-Beziehungen für Inhibitoren der GABA-Transporterproteine zugrunde gelegt. Als fluorophore Gruppen in den Zielverbindungen wurden BODIPY-Einheiten verwendet, da diese in Größe, Polarität und Struktur den Diaryldomänen bekannter Inhibitoren der GABA-Transporter ähneln. Als Bausteine für die Darstellung „symmetrisch“ substituierter Zielverbindungen wurden BODIPY-Derivate synthetisiert, die in der *meso*-Position mit Alkylresten mit einer Länge von drei bis fünf Kohlenstoffatomen substituiert sind und die terminal eine für S_N -Reaktionen geeignete Abgangsgruppe aufweisen. Die Synthese dieser Verbindungen, **88**, **115** und der von Tram *et al.* 2011 publizierte Verbindung **136**^[102], erfolgte durch säurekatalysierte Kondensation von 2,4-Dimethylpyrrol (**81**) mit den entsprechenden Säurechloriden **86**, **113** bzw. **134** und anschließender Komplexierung der nicht isolierten Zwischenstufe mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ unter basischen Bedingungen nach einer Methode publiziert von Amat-Guerri *et al.* (Schema 52).^[95]



Schema 52 Synthese der BODIPY-Derivate **88**, **115** und **136** nach der Methode von Amat-Guerri *et al.*

Unabhängig von meiner Arbeit wurde 2013 eine alternative Synthese von **88** von Kamkaew *et al.* publiziert,^[96] deren Ausbeute jedoch geringer war (32% anstatt 39%). Zudem publizierten Esfandiari *et al.* 2010 Verbindung **115**, allerdings nicht als Reinsubstanz sondern als ein Gemisch aus zwei BODIPY-Derivaten – aus einer Verbindung mit terminalem Chlor- und einer mit terminalem Bromsubstituenten an der Alkylkette - im Verhältnis 10:1.^[101] Zusätzlich zu Verbindung **88** wurde das BODIPY-Derivat **95** mit gleich langer Alkyleinheit wie **88** jedoch mit einem terminalen Tosylat-Rest anstelle des Chloratoms synthetisiert, da die Reaktivität von Verbindung **88** in nucleophilen Substitutionsreaktionen nicht zufriedenstellend war. Die Synthese von **95** erfolgte ausgehend von BODIPY-Derivat **93**,^[97] dessen Esterfunktion unter alkalischen Bedingungen gespalten wurde. Der so erhaltene Alkohol **94** wurde anschließend

nach einer allgemeinen Vorschrift von Nilsson *et al.* mit Tosylchlorid unter Bildung von **95** umgesetzt (Schema 53).



Schema 53 Synthese des BODIPY-Derivats **95**.

Nicht nur die Struktur der Diaryleinheit und die Länge des Alkylspacers der potentiellen GAT-Inhibitoren hat einen Einfluss auf die inhibitorische Potenz, auch die Größe und die Polarität der in den Zielverbindungen vorhandenen Amino-Einheit spielt eine wichtige Rolle. Somit bestand ein wichtiger Teil dieser Arbeit in der Variation dieser Amino-Einheit. Eine Übersicht über die Amine, die für den Aufbau der in den Zielverbindungen enthaltenen polaren Untereinheiten verwendet wurden, gibt Abb. 23.

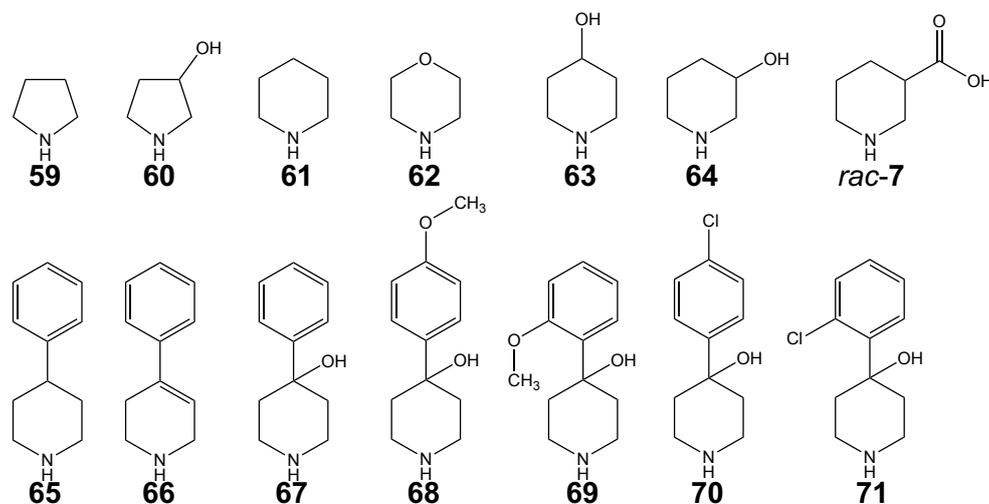
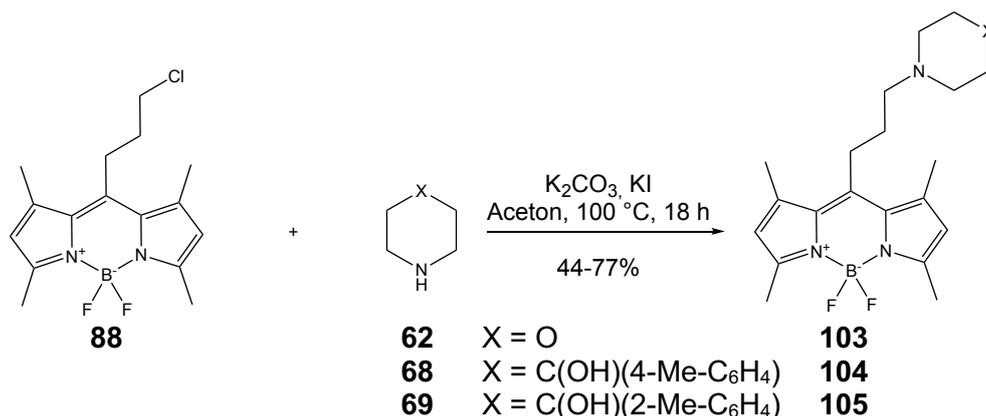


Abb. 23 Übersicht über die in der Arbeit verwendeten Amine.

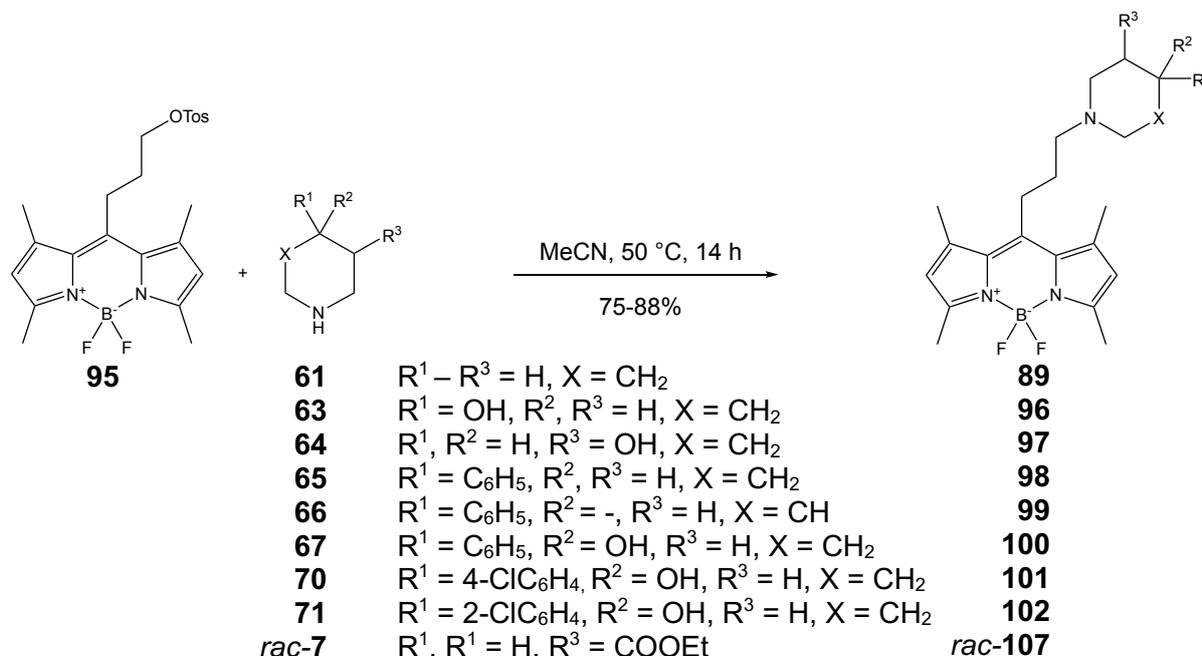
Die meisten der hier verwendeten Amine konnten käuflich erworben werden. Die Amine 4-(4-Methoxyphenyl)piperidin-4-ol (**68**), 4-(2-Methoxyphenyl)piperidin-4-ol (**69**) sowie 4-(2-Chlorphenyl)piperidin-4-ol (**71**) wurden entsprechend der Literatur (**68**)^[93] bzw. in Analogie zu einer Literaturvorschrift (**69** und **71**)^[93-94] dargestellt.

Die Synthese der Zielverbindungen **103-105** mit einem von der *meso*-Position ausgehenden Propylspacer erfolgte durch Umsetzung des BODIPY-Derivates **88** mit den Aminen **62**, **68** und **69** unter basischen Bedingungen in Aceton bei 100 °C unter Verwendung eines Mikrowellenreaktors und einer Reaktionsdauer von 18 h (Schema 54).



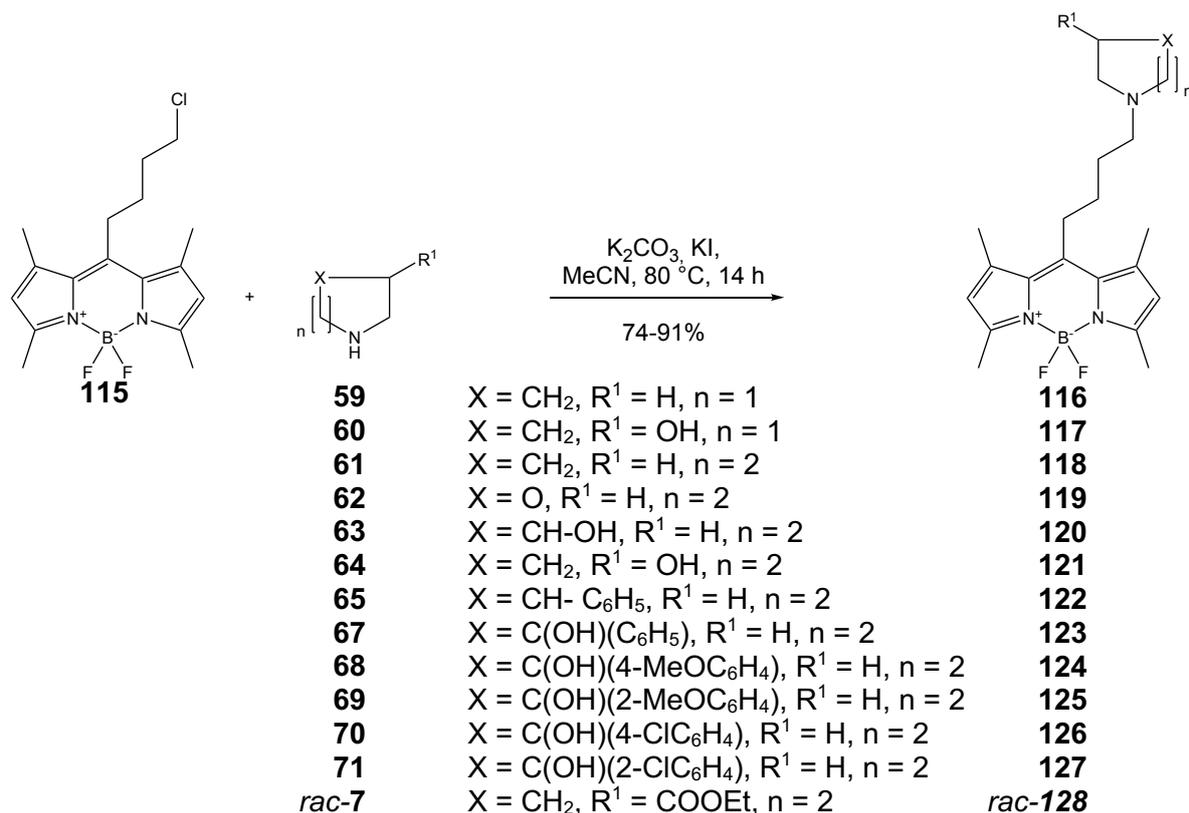
Schema 54 Synthese der Zielverbindungen **103-105**.

Alle anderen Zielverbindungen mit einem Propylspacer zwischen der *meso*-Position des BODIPY-Gerüsts und der Amino-Untereinheit wurden durch Umsetzung der entsprechenden Amine **61**, **63-67**, **70-71** sowie *rac-7* mit dem BODIPY-Derivat **95** mit terminaler Tosylatfunktion als Abgangsgruppe synthetisiert (Schema 55).



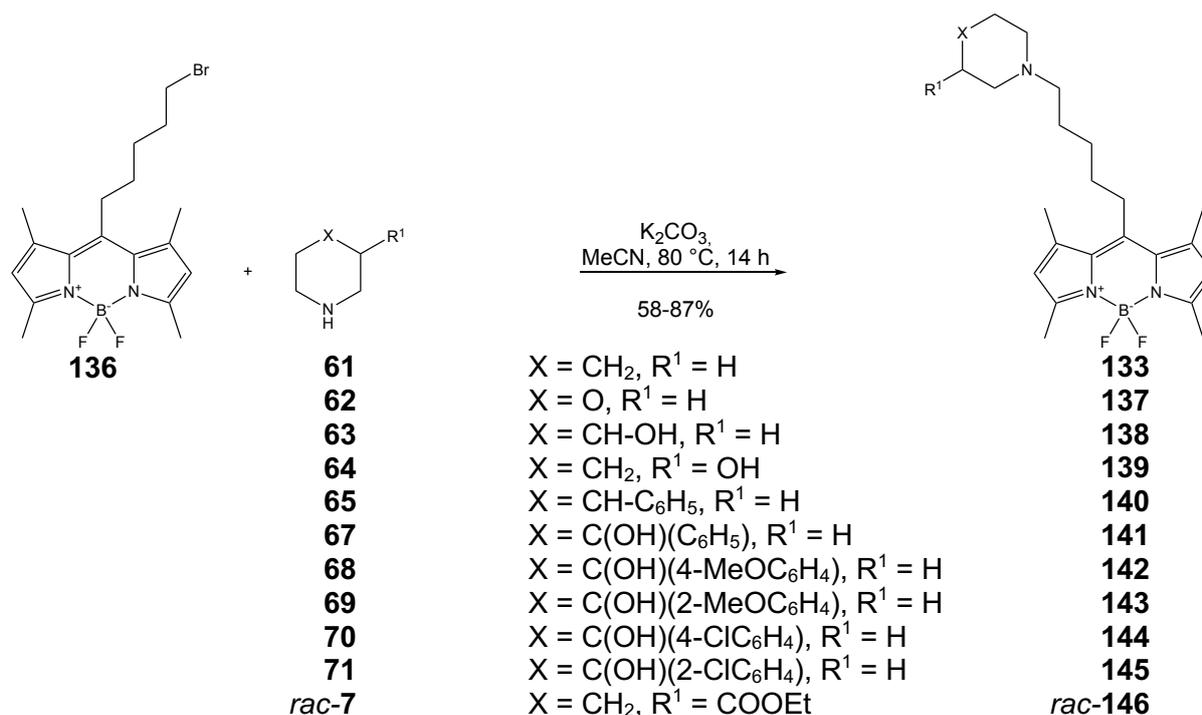
Schema 55 Synthese der BODIPY-Derivate mit Alkylspacer in *meso*-Position.

Für die Synthese der Zielverbindungen **116-128** mit einem Butylspacer wurde das BODIPY-Derivat **115** mit den Aminen *rac-7*, **59-65** und **67-71** sowie KI für eine *in situ* Finkelstein-Reaktion und K₂CO₃ als Säurefänger in Acetonitril bei 80 °C für 14 h umgesetzt (Schema 56).



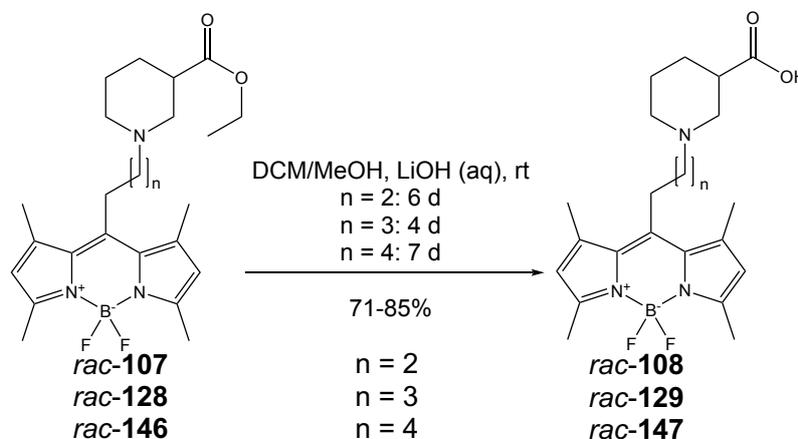
Schema 56 Synthese der Zielverbindungen 116-128.

Für die Synthese der Zielverbindungen **133** sowie **137-rac-146** mit einem Alkylspacer mit einer Länge von fünf Kohlenstoffatomen wurde das BODIPY-Derivat **136** mit terminalen Bromidsubstituenten mit den Aminen *rac-7*, **61-65** und **67-71** sowie in Gegenwart von K₂CO₃ in Acetonitril bei 80 °C für 14 h umgesetzt (Schema 57).



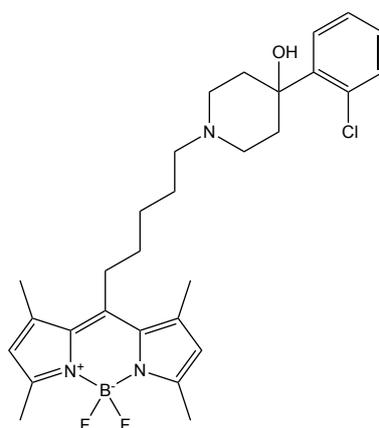
Schema 57 Synthese der Zielverbindungen 133, sowie 137-146.

Die Verbindungen *rac*-**107**, *rac*-**128** und *rac*-**146** wurden im Anschluss unter basischen Bedingungen hydrolysiert, um so die freien Carbonsäuren *rac*-**108**, *rac*-**129** und *rac*-**147** zu erhalten (Schema 58).



Schema 58 Synthese der Zielverbindungen *rac*-**107**, *rac*-**128** und *rac*-**147**.

Die Verbindungen mit der Alkylkette in *meso*-Position des BODIPY-Grundgerüsts mit drei, vier bzw. fünf Kohlenstoffatomen Länge wurden hinsichtlich ihrer inhibitorischen Potenz bezüglich der GABA-Transporter und ihrer Bindungsaffinität an mGAT1 untersucht. Dabei zeigte sich, dass Verbindungen mit einer Spacerlänge von fünf Kohlenstoffatomen höhere pIC_{50} -Werte an den mGAT1-4 aufweisen, als jene mit einem Propyl- oder Butylspacer. Auch zeigte sich, dass Verbindungen mit cyclischen Amino-Untereinheiten, die einen mit funktionellen Gruppen substituierten aromatischen Rest tragen, die inhibitorische Wirkung begünstigen, wobei pIC_{50} -Werte > 5.00 an den Transportersubtypen mGAT1-4 erreicht wurden. Die nominal potenteste Verbindung, die in diesen Studien gefunden wurde, ist Verbindung **145** mit einem pIC_{50} -Wert von 5.35 an mGAT2 (Abb. 24). Eine selektive Inhibition eines Transportersubtypes wurde bei keiner der untersuchten Verbindungen beobachtet.

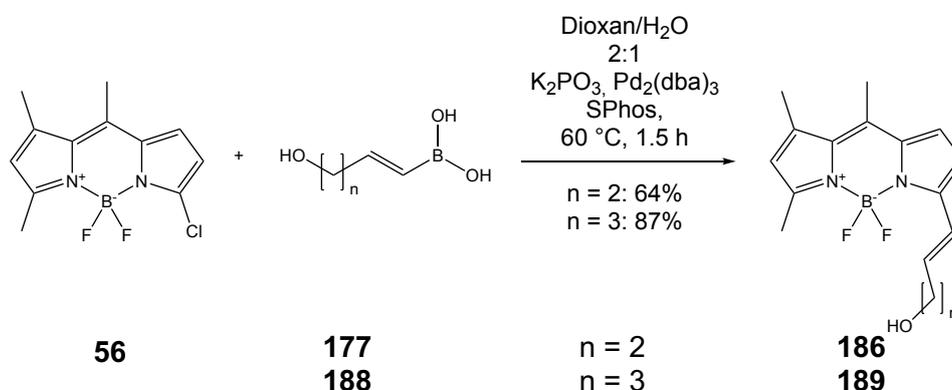


Verbindung	pIC_{50}			
	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
145	4.90	5.35	5.12	5.25

Abb. 24 Die nominal potenteste Verbindung **136** der BODIPY-Derivate mit Alkylspacer in *meso*-Position.

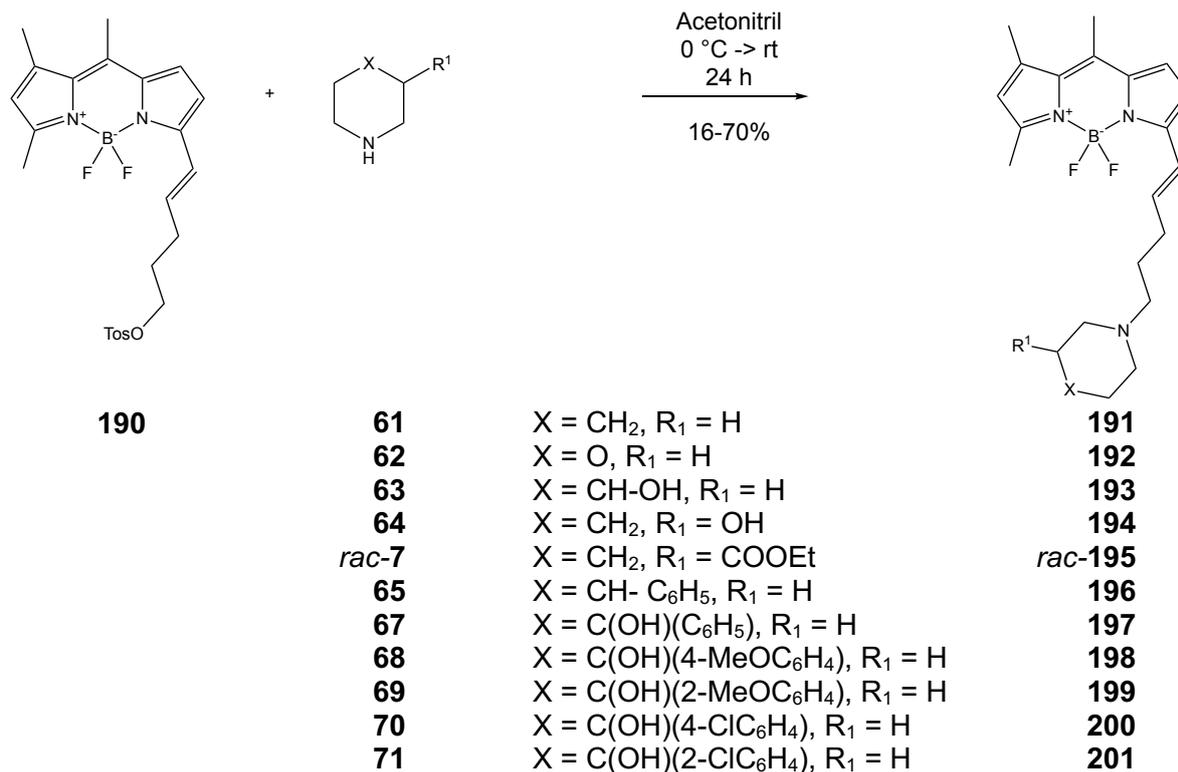
4.1.2 Entwicklung von Fluoreszenzliganden der GABA-Transporter mit asymmetrischen BODIPY-Resten

Zusätzlich zu Verbindungen mit Alkylspacer zwischen der *meso*-Position des BODIPY und der Amino-Untereinheit wurden Verbindungen synthetisiert, die einen Alkenylspacer enthalten, der dem BODIPY-Grundgerüst in 3-Position entspringt. Zunächst war die Synthese von Zielverbindungen - mit Hilfe einer Suzuki-Miyaura-Reaktion - mit der nur vier Kohlenstoffatome enthaltenden Boronsäure **177** als auch mit der kettenlängeren Boronsäure **188** vorgesehen. In den vorausgegangenen biologischen Studien der *meso*-substituierten BODIPY-Derivate hatte sich jedoch gezeigt, dass eine Spacerlänge mit fünf Kohlenstoffatomen günstig für eine hohe inhibitorische Potenz an den GABA-Transportern ist. Deshalb wurde hier auf Synthesen von Verbindungen mit dem kürzeren Alkenylspacer verzichtet. Als Ausgangsverbindung diente das literaturbekannte BODIPY-Derivat **56** (Schema 59).^[92]



Schema 59 Suzuki-Miyaura Kupplung des BODIPY-Derivates **56** mit den Boronsäuren **177** und **188**.

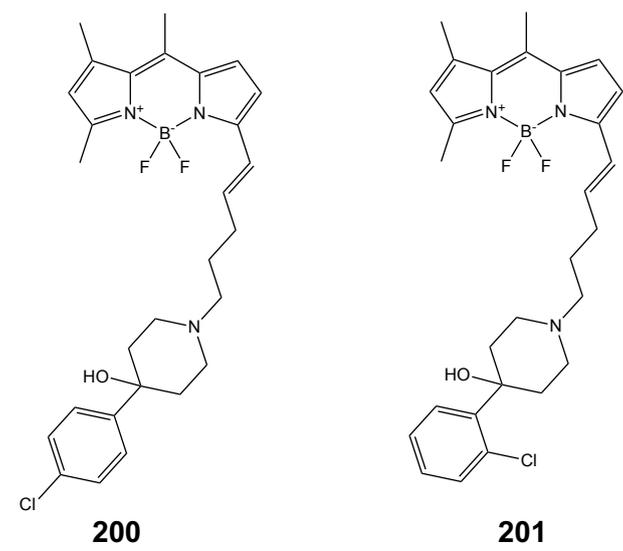
Die terminale Hydroxygruppe des so erhaltenen BODIPY-Derivates **189** wurde mit Tosylchlorid in Gegenwart von DMAP verestert. Das so erhaltene BODIPY-Derivat **190** wurde dann mit den Aminen **61-65** sowie **67-71** bzw. mit Nipecotinsäureethylester (*rac-7*) zu den Zielverbindungen **191-201** umgesetzt (Schema 60).



Schema 60 Synthese der Zielverbindungen **191a-k**.

Die Esterfunktion in Verbindung *rac-195* sollte dann, wie bei den Verbindungen mit einem Alkylspacer in *meso*-Position, unter basischen Bedingungen gespalten werden. Trotz Anwendung der gleichen Bedingungen wie bei der Hydrolyse der Nipicotinsäureester mit einem über die *meso*-Position verknüpften BODIPY-Rest gelang dies hier nicht. Bei den Hydrolyseversuchen wurden stets nur Abbauprodukte erhalten.

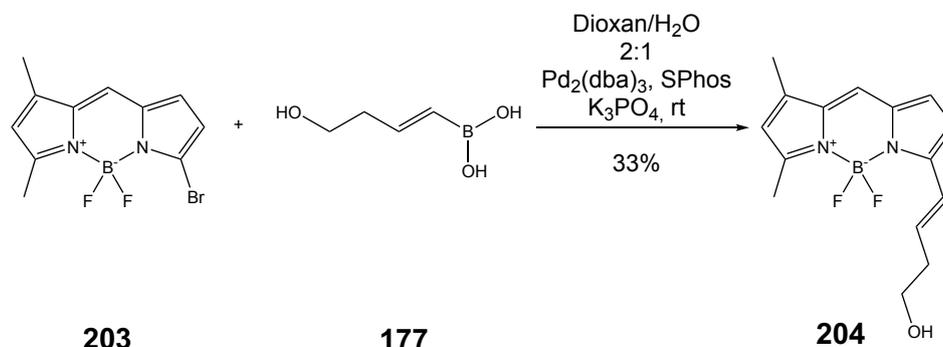
Die Verbindungen **191-201** wurden hinsichtlich ihrer inhibitorischen Potenz an den Transportern mGAT1-4 untersucht. Wie auch bei den Verbindungen mit Verknüpfung der Aminogruppe mit der BODIPY-Einheit über die *meso*-Position zeigen auch diese Verbindungen nur eine schwache inhibitorische Potenz an den Transportersubtypen mGAT1-4 und auch hier konnte keine selektive Inhibition eines der vier Subtypen beobachtet werden. Im Vergleich zu den *meso*-substituierten Verbindungen mit einem fünf Kohlenstoffatomen langen Alkylspacer konnte die inhibitorischen Potenzen durch Verlagerung des Spacers von der *meso*- in die drei-Position des BODIPY-Grundgerüsts nicht gesteigert werden. Die nominal potentesten Verbindungen dieser Verbindungsreihe sind Verbindung **200** mit einem pIC₅₀-Wert von 4.99 an mGAT2 und Verbindung **201** mit einem pIC₅₀-Wert von 4.98 an mGAT4 (Abb. 25).



Verbindung	pIC ₅₀			
	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
200	4.64	4.99	4.75	4.90
201	4.68	4.92	4.78	4.98

Abb. 25 Die nominal potentesten Verbindungen **191j** und **k** mit Substitution in 3-Position des BODIPY-Gerüsts.

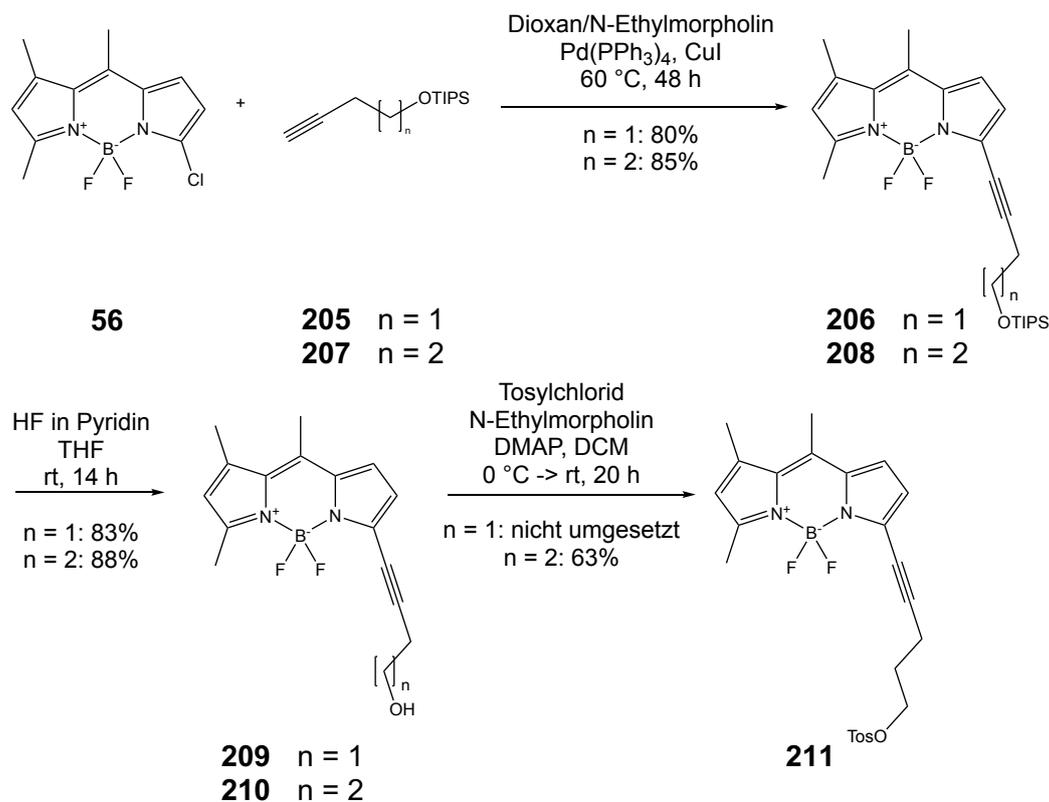
Neben dem BODIPY-Derivat **186** wurde BODIPY-Derivat **204** mit Hilfe der Suzuki-Miyaura-Kupplung und Boronsäure **177** hergestellt, das in *meso*-Position keine Methylgruppe, sondern nur ein H-Atom enthält (Schema 61). Die weiteren Syntheseschritte zur Herstellung potentieller GAT-Inhibitoren konnten jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht beendet werden.



Schema 61 Suzuki-Miyaura-Kupplung des BODIPY-Derivats **203** mit der Boronsäure **177**.

Zusätzlich zu den Zielverbindungen **191-201** mit einem Pentenylspacer in 3-Position des BODIPY-Gerüsts wurde auch versucht, Zielverbindungen zu synthetisieren, die identisch gebaut sind, aber einen Pentinyllinker besitzen. Die Synthese sollte analog zu der der Zielmoleküle mit Alkenylspacer realisiert werden. Dazu wurden die Verbindungen **206** und **208** und den TIPS-geschützten Alkinen **205** und **207** und dem BODIPY **56** mithilfe der Sonogashira-Reaktion synthetisiert. Anschließend wurde die TIPS-Schutzgruppe in **206** und **208** durch Behandlung mit HF in Pyridin entfernt. Da sich in den vorausgegangenen Studien eine Kettenlänge von fünf Kohlenstoffatomen günstig für die inhibitorische Potenz erwiesen

hatte, wurde nur die so frei gesetzte terminale Hydroxygruppe im BODIPY-Derivat **210** mit Tosylchlorid unter Bildung des Tosylats **211** verestert (Schema 62).

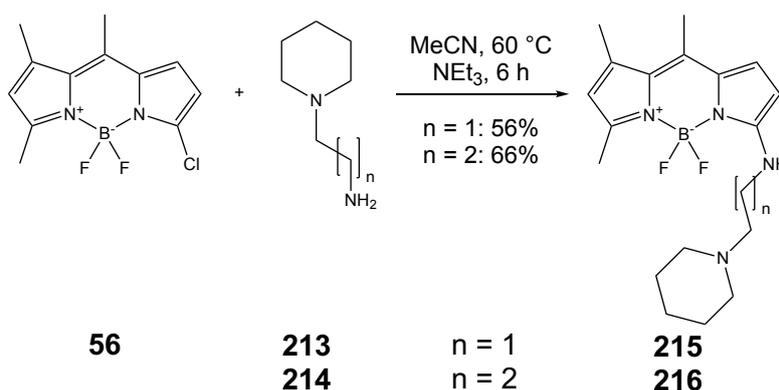


Schema 62 Synthese der BODIPY-Derivate mit Alkylspacer in 3-Position.

Ausgehend von Verbindung **211** sollten dann die Zielverbindungen durch Reaktion des BODIPY-Derivates **211** mit den cyclischen Aminen **59-71** synthetisiert werden. Völlig unerwartet schlugen mehrere Versuche zur Darstellung der entsprechenden Amine aber fehl. Aus zeitlichen Gründen wurden weitere Versuche in dieser Richtung nicht unternommen.

4.1.2.1 Entwicklung von Fluoreszenzliganden bestehend aus polarer Kopfgruppe, Azaalkylspacer und über die 3-Position verknüpfte BODIPY-Resten

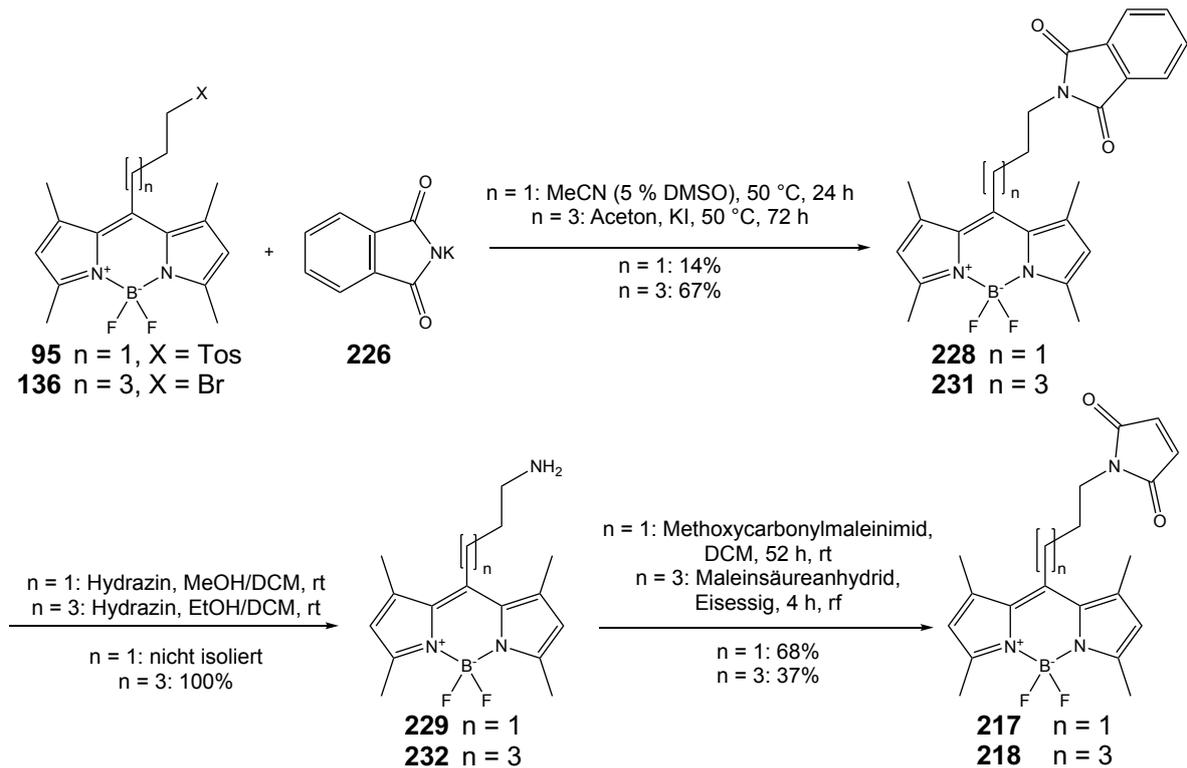
Ausgehend von BODIPY-Derivat **56** wurden auch die BODIPY-Derivate **215** und **216** synthetisiert, deren cyclisches Amin über einen Aza-alkyllinker mit der 3-Position der BODIPY-Partialstruktur verknüpft sind (Schema 63). Beide Verbindungen wurden auf ihre inhibitorische Potenz an den GABA-Transportern getestet und zeigen eine geringe inhibitorische Potenz an den Transporterproteinen mGAT1-4 mit pIC_{50} -Werten um 4.00, jedoch ohne erkennbare Selektivität.



Schema 63 Synthese der BODIPY-Derivate **215** und **216**.

4.2 Synthese von Affinitätsmarkern

Ein weiteres Ziel meiner Arbeit war die Synthese von Affinitätsmarkern mit einem BODIPY-Rest als Fluorophor, die von der Arbeitsgruppe von Prof. H. Sitte für LRET-Messungen am LeuT-Transporter benötigt wurden. Für die Synthese dieser Affinitätsmarker wurden zunächst mithilfe der Gabriel-Synthese die BODIPY-Derivate **229** bzw. **232** dargestellt, die sich durch einen Propyl- bzw. Pentylsubstituenten in *meso*-Position des BODIPY-Gerüsts und eine terminale primäre Aminofunktion auszeichnen. Dazu wurden die BODIPY-Derivate **95** bzw. **136** mit Kaliumphthalimid (**226**) zu den BODIPY-Derivaten **228** bzw. **231** umgesetzt, die durch anschließende Behandlung mit Hydrazin die primären Amine **229** und **232** ergaben. Das primäre Amin **229** wurde aber nicht isoliert, sondern direkt mit Methoxycarbonylmaleinimid (**230**) zum gewünschten Affinitätsmarker **217** umgesetzt. Das Amin **232** wurde dagegen in reiner Form isoliert. Anschließende Umsetzung mit Maleinsäureanhydrid (**220**) in Eisessig lieferte das gewünschte Zielmolekül **218** (Schema 64).



Schema 64 Synthese der Affinitätsmarker **217** und **218**.

Auch diese BODIPY-Derivate, **217** und **218**, wurden hinsichtlich ihrer inhibitorischen Potenz an den Transportern mGAT1-4 getestet. Während das BODIPY-Derivat mit einer Kettenlänge von drei Kohlenstoffatomen, Verbindung **217**, nur eine sehr geringe Inhibition mit pIC_{50} -Werten < 4.0 an allen GABA-Transportern mGAT1-4 zeigt, hat das BODIPY-Derivat mit einer Kettenlänge von fünf Kohlenstoffatomen zwischen der BODIPY-Einheit und der Maleinimid-Gruppe, Verbindung **218**, dagegen an allen GABA-Transportern mGAT1-4 eine etwas bessere inhibitorische Potenz mit pIC_{50} -Werten zwischen 4.76 und 5.26. Der Mechanismus der Inhibition ist jedoch noch nicht geklärt. Da die Verbindungen **217** und **218** aufgrund der Maleinimidgruppe die GABA-Transporter womöglich irreversibel und nicht kompetitiv inhibieren, könnten die gemessenen pIC_{50} -Werte auch Artefakte darstellen.

Verbindung **217** konnte auch bereits erfolgreich für LRET-Studien, bei denen die Struktur des Vestibüls des Aminosäuretransporters LeuT untersucht wurde, verwendet werden.

5. Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Hinweise

Reaktionsbedingungen: Alle Reaktionen wurden, soweit nicht anders angegeben, unter Feuchtigkeitsausschluss in ausgeheizten Glasgeräten und unter Schutzgas-Atmosphäre (Ar oder N₂) durchgeführt.

Reagenzien und Lösungsmittel: Alle Reagenzien waren von handelsüblicher Qualität. Für die Reaktionen wurden getrocknete und destillierte Lösungsmittel verwendet. THF wurde in einer Umlaufapparatur über Natrium mit Benzophenon als Indikator absolutiert und bei Bedarf frisch destilliert. CH₂Cl₂ und MeCN wurde über CaH₂ absolutiert und ebenfalls bei Bedarf frisch destilliert. Die Trocknung von DMF und DMSO erfolgte über Molekularsieb (4 Å, Fa. VWR). Für chromatographische Zwecke wurden destillierte Lösungsmittel verwendet.

IR-Spektren: Die Aufnahme erfolgte an einem FT-IR-Spektrometer Paragon 1000 (Fa. Perkin-Elmer) und die Auswertung mit der Software Spectrum v2.00 (Fa. Perkin-Elmer). Die Vermessung der Substanzen erfolgte entweder als KBr-Pressling oder als Film zwischen NaCl-Platten.

¹H-Spektren: Die Messungen wurden an einem Jeol Eclipse +400 (400 MHz-Spektren) und an einem Jeol Eclipse +500 (500 MHz-Spektren) aufgenommen. Den NMR-Lösungsmitteln wurde Tetramethylsilan (TMS) als interner Standard zugesetzt. Spektren ohne TMS wurden auf das Restprotonensignal des Lösungsmittels geeicht.^[141] Die Kopplungskonstanten wurden mit einer Genauigkeit von 0.5 Hz angegeben. Die Nachbearbeitung der Spektren erfolgte mit dem Programm MestreNova.

¹³C-Spektren: Die Aufnahme der Spektren erfolgte mit einem Jeol Eclipse +400 (100 MHz-Spektren) bzw. Jeol Eclipse +500 (125 MHz-Spektren) FT-NMR Spektrometer. Den NMR-Lösungsmitteln wurde Tetramethylsilan (TMS) als interner Standard zugesetzt. Spektren ohne TMS wurden auf das Signal des Lösungsmittels geeicht.^[141]

¹⁹F-Spektren: Die Aufnahme der Spektren erfolgte mit einem Jeol Eclipse +500 (470 MHz-Spektren) FT-NMR Spektrometer.

¹¹B-Spektren: Die Spektren wurden mit einem Jeol Eclipse +500 (160 MHz-Spektren) FT-NMR Spektrometer aufgenommen.

Massenspektren: Es wurde an einem Mass Spectrometer 59827A mit 5990B Particle beam LC/MS Interface (Fa. Hewlett Packard, EI und CI) bzw. an einem LC-MS/MS-Massenspektrometer API2000 (Fa. Applied Biosystems, ESI) gemessen. Hochauflösende

Massen (HRMS) wurden an einer MStation 700 (Fa. Jeol, FAB), einem JMS GCmate II (Fa. Jeol, EI) bzw. einem Thermo Finnigan LTQ FT (ESI) gemessen.

Fluoreszenzspektren: Es wurde an einem Varian Cary Eclipse Fluorescence Spectrophotometer gemessen. Als Lösungsmittel wurde Methanol ($\geq 99.9\%$, HPLC Qualität) verwendet. Die Spektren wurden mit einer Probenkonzentration von $2 \mu\text{mol/L}$ gemessen.

Elementaranalysen: Die Messungen erfolgten an einem Elementaranalysator Vario EL oder Vario Micro Cube (Fa. Elementar).

Röntgenanalytik: Die Messungen wurden an einem Einkristalldiffraktometer D8 Quest (Fa. Bruker) durchgeführt.

Säulenchromatographie (SC): Es wurden Flash-Säulenchromatographien mit Kieselgel 60 (Korngröße $0.040\text{--}0.063 \text{ mm}$, Fa. Merck) durchgeführt.

Dünnschichtchromatographie: Für die dünnschichtchromatographischen Untersuchungen wurden mit Kieselgel 60 F_{254} beschichtete Aluminiumfertigplatten verwendet. Die Produkte wurden mittels UV-Detektion ($\lambda = 254 \text{ nm}$), sowie Iod als Anfärbereagenz identifiziert.

Mikrowelle: Es wurde eine Biotage Initiator Mikrowelle mit zugehörigem Vials verwendet.

Schmelzpunkte: Die Messung erfolgte in einseitig offenen Glaskapillaren an einer Schmelzpunktapparatur der Fimra Büchi (Nr. 510 nach Dr. Tottoli) bzw. an einem Electrothermal 9100 Schmelzpunktmessgerät (Fa. Electrothermal). Die angegebenen Schmelzpunkte wurden nicht korrigiert.

5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV1: Darstellung *meso*-substituierter BODPIYs^[95]

1 Äquivalent des entsprechenden Halogenacylchlorides wurde zu einer Lösung von 2 Äquivalenten 2,4-Dimethylpyrrol in DCM getropft und für 2 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der verbleibende Rückstand in DCM/Toluol 95:5 wieder gelöst, mit 4.8 Äquivalenten NEt₃ versetzt und für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurden 6.90 Äquivalente BF₃•OEt₂ langsam zu getropft und die resultierende Reaktionsmischung für 1.5 h bei 50 °C gerührt. Nach entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der verbleibende Rückstand durch Flash-SC gereinigt.

AAV2: Nucleophile Substitution am BODIPY mit Propylspacer

1 Äquivalent des BODIPY-Derivats **92** und 3 Äquivalente des entsprechenden Amines wurden in MeCN vorgelegt, in ein auf 50 °C vorgeheiztes Ölbad gegeben und für 14 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von H₂O beendet. Die Reaktionsmischung wurde in EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wurde mit H₂O, gesättigter NaCl-Lösung und nochmals mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde mittels Flash-SC gereinigt.

AAV3: Nucleophile Substitution am BODIPY mit Butylspacer

1 Äquivalent des BODIPY-Derivats **115** wurde zusammen mit 1.4 Äquivalenten des entsprechenden Amins, sowie 2.5 Äquivalenten KI und 3 Äquivalenten K₂CO₃ in MeCN vorgelegt und anschließend für 14 h unter Rückflusskühlung erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung durch Filtration von Rückständen befreit und das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde mittels Flash-SC gereinigt.

AAV4: Nucleophile Substitution am BODIPY mit Pentylspacer

1 Äquivalent des BODIPY-Derivats **126** wurde zusammen mit 1.4 Äquivalenten des entsprechenden Amins sowie 3 Äquivalenten K₂CO₃ in MeCN vorgelegt und anschließend für 14 h unter Rückflusskühlung erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung durch Filtration von Rückständen befreit und das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde mittels Flash-SC gereinigt.

AAV5: Nucleophile Substitution der 3-Position

1 Äquivalent des BODIPY-Derivats **151** wurde in MeCN gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde das entsprechende Amin zugegeben und das Eisbad wurde entfernt. Die Reaktionsmischung wurde dann für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktionsmischung in EtOAc aufgenommen und die organische Phase mit H₂O, gesättigter NaCl-Lösung und nochmals mit H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde mittels Flash-SC gereinigt.

AAV6: Esterhydrolyse

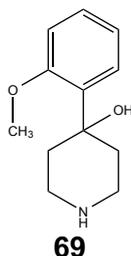
1 Äquivalent des entsprechenden Esters wurde in einer Lösungsmittelmischung aus DCM:MeOH (1:2) gelöst und es wurde LiOH gelöst in H₂O (1 mM) zu getropft. Die Reaktionslösung wurde solange bei Raumtemperatur gerührt bis durch DC-Kontrolle kein Edukt mehr nachweisbar war. Anschließend wurde der Reaktionsansatz wie weiter angegeben aufgearbeitet.

AAV7: Nucleophile Substitution am BODIPY mit Propylspacer unter Verwendung einer Labormikrowelle

1 Äquivalent des BODIPY-Derivats **85**, 1.4 Äquivalente des entsprechendenamins sowie 2.8 Äquivalente KI und 3 Äquivalente K₂CO₃ wurden in Aceton vorgelegt und für 18 h bei 100 °C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion wurde der Niederschlag durch Filtration entfernt, die Lösung in EtOAc aufgenommen und mit gesättigter Zitronensäure-Lösung extrahiert. Im Anschluss wurde der pH bei 0 °C mit Phosphatpuffer (0.1 M) auf pH = 7 eingestellt und mit CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde mittels Flash-SC gereinigt.

5.3 Versuche zu Kapitel 3.1.2

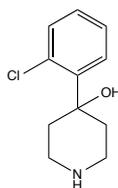
4-(2-Methoxyphenyl)piperidin-4-ol (**69**)



Die Verbindung wurde analog zur Literaturvorschrift der Synthese von **68** nach Vorschrift von Haradahira *et al.* hergestellt:^[93]

Zur Entfernung der Cbz-Gruppe wurde die synthetisierte Verbindung **72b** (900 mg, 2.64 mmol) in MeOH (18.0 mL) gelöst. Diese Mischung wurde anschließend mit der FTP-Methode entgast. Anschließend wurde Pd/C (168 mg, 10%) zugegeben und die Reaktion 30 min unter H₂ bei Atmosphärendruck gerührt. Anschließend wurde der Katalysator durch filtrieren entfernt und der Reaktionsansatz vom Lösungsmittel befreit. Eine Reinigung war nicht notwendig.

578 mg (100%). Farbloser Feststoff, Smp.: 240 °C (dek.). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400, 3193, 2998, 2946, 2836, 2792, 2761, 2721, 2659, 2622, 2568, 2520, 2499, 2474, 2412, 2034, 1590, 1486, 1471, 1454, 1436, 1386, 1356, 1348, 1307, 1284, 1241, 1207, 1191, 1151, 1150, 1089, 1074, 1025 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆, TMS): δ = 1.54 (d, J = 13.7 Hz, 2 H NHCH₂CH₂C), 2.68 (td, J = 13.6/5.0 Hz, 2 H, NHCH₂CH₂C), 3.08–3.20 (m, 4 H NHCH₂CH₂C), 3.81 (s, 3 H, H₃C), 5.34 (s, 1 H, OH), 6.95 (td, J = 7.6/1.1 Hz, 1 H, CCCCH_{ar}CH_{ar}), 6.99 (dd, J = 8.2/0.9 Hz, 1 H, CCCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.25 (ddd, J = 8.1/7.4/1.8 Hz, 1 H, CCCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.56 (dd, J = 7.7/1.7 Hz, 1 H, CCCH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-D₆): δ = 31.35 (2 C, NHCH₂CH₂C), 39.52 (2 C, NHCH₂CH₂C), 55.24 (H₃C), 68.64 (NHCH₂CH₂C), 115.84 (CC_{ar}C_{ar}H), 120.22 (CC_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 126.30 (CC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 128.41 (CC_{ar}C_{ar}C_{ar}H), 135.08 (CC_{ar}C_{ar}), 156.13 (CC_{ar}C_{ar}) ppm. M (C₁₂H₁₇NO₂) = 207.13 MS (CI, CH₅⁺) m/z (%): 208.05 (18, [M+H]⁺), 190.05 (100), HRMS (EI+): M⁺ ber. für C₁₂H₁₇NO₂, 207.1254; gef. 207.1258.

4-(2-Chlorphenyl)piperidin-4-ol (71)^[94]**71**

Die Verbindung ist literaturbekannt. Bei der Synthese wurde jedoch geringfügig von der Originalvorschrift abgewichen. Durch Entfernung der Boc-Schutzgruppe mit von HCl in Et₂O, statt der in der Originalvorschrift verwendeten H₂SO₄ in MeOH, konnte die Ausbeute an **71** von 52% auf 96% gesteigert und die Reaktionszeit von 3,5 Tagen auf 20 h verkürzt werden.

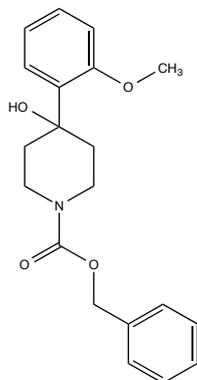
Die in der Literatur angegebenen analytischen Daten (¹H NMR) stimmen nur bedingt mit den selbst gemessenen Daten überein, was jedoch daran liegen kann, dass in der Literatur CDCl₃ als NMR-Lösungsmittel verwendet wurde statt wie hier CD₂Cl₂ und auch nur eine Frequenz von 200 MHz statt 500 MHz.

Zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe wurde das dargestellte *tert*-Butyl-4-(2-chlorphenyl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxylat (312 mg, 1.00 mmol) in Et₂O (10.0 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und anschließend wurde etherischer HCl (10.0 mmol, 5.00 mL, 2 M) langsam zu getropft. Die Reaktionsmischung wurde anschließend für 1 h bei 0 °C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nachdem durch DC-Kontrolle kein Edukt mehr nachweisbar war wurde das Lösungsmittel entfernt. Zum Erhalt des freienamins wurde der erhaltene Rückstand in bidest. H₂O (2.00 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde K₂CO₃ (207 mg, 1.50 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde DCM zugegeben (10.0 mL) und die Mischung für 1 h stark gerührt. Die Wasserphase wurde mit Na₂SO₄ entfernt, das Trockenmittel durch Filtration entfernt und das Lösungsmittel entfernt.

203 mg (96%). Farbloser Feststoff, Smp.: 164-167 °C. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3419, 3289, 3266, 3055, 2995, 2944, 2933, 2858, 2804, 2629, 1469, 1463, 1443, 1426, 1369, 1355, 1321, 1321, 1278, 1232, 1200, 1161, 1134, 1142, 1157, 1091, 1064, 1041, 1025, 1000 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, TMS): δ = 1.85–1.90 (m, 2 H, NHCH₂CH₂C), 2.23–2.31 (m, 2 H, NHCH₂CH₂C), 2.89–2.95 (m, 2 H, NHCH₂CH₂C), 3.10 (td, J = 12.3/2.7 Hz, 2 H, NHCH₂CH₂C), 7.19–7.24 (m, 1 H, CCCCH_{ar}CH_{ar}), 7.29 (td, J = 7.6/1.5 Hz, 1 H, CCCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.37 (dd, J = 7.9/1.4 Hz, 1 H, CCCCH_{ar}), 7.61 (dd, J = 7.9/1.7 Hz, 1 H, CCCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): δ = 36.42 (2 C, NHCH₂CH₂C), 42.35 (2 C, NHCH₂CH₂C), 72.62 (CH₂C), 127.55 (CC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 127.65 (CC_{ar}C_{ar}H), 128.83 (CC_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 132.05 (CC_{ar}C_{ar}C_{ar}H), 132.28 (CC_{ar}C_{ar}), 144.53 (CC_{ar}C_{ar}) ppm. M (C₁₁H₁₄ClNO) = 211.08 MS (Cl, CH₅⁺) m/z (%): 212.15 (38,

$[M+H]^+$, 196.15 (32), 194.15 (100), HRMS (EI⁺): M⁺ ber. für C₁₁H₁₄ClNO, 211.0758; gef. 211.0772.

Benzyl-4-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)piperidin-1-carboxylat (75b)



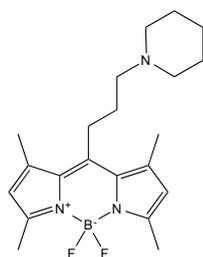
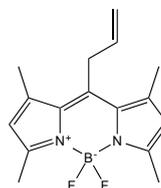
75b

Die Verbindung wurde analog zur Literaturvorschrift der Synthese von **66** nach Vorschrift von Haradahira *et al.* mit 2-Bromanisol statt 4-Bromanisol hergestellt:^[93]

In einer ausgeheizten Apparatur (Schutzgas N₂) wurden Mg-Späne (680 mg, 28.0 mmol) mit THF (6.00 mL) überschichtet und mit 2-Bromanisol (901 mg, 4.82 mmol, 6.00 μ L) versetzt. Nachdem die Grignardreaktion abgeschlossen war, wurde die Reaktionslösung noch weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung wurde *N*-Benzyloxycarbonyl-4-piperidon (1.00 g, 4.29 mmol) gelöst in THF (3.00 mL) langsam zu getropft und anschließend für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurden die überschüssigen Mg-Späne durch Filtration über Watte entfernt und die Reaktion durch Zugabe von 2 N HCl (7.00 mL) beendet. Die Reaktionslösung wurde dann dreimal mit Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der so erhaltene Rückstand wurde durch Flash-SC (*n*-Pentan/EtOAc 3:1, 1% NEt₃) gereinigt.

1.10 g (76%). Gelber Feststoff, Smp.: 101.3-104 °C. DC: R_f = 0.38 (EtOAc/*n*-Pentan = 1:3, 1% NEt₃). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3448, 3076, 3034, 3009, 2998, 2959, 2934, 2916, 2839, 2025, 1981, 1963, 1945, 1907, 1879, 1822, 1665, 1598, 1571, 1527, 1488, 1477, 1438, 1395, 1366, 1352, 1322, 1274, 1250, 1199, 1182, 1162, 1146, 1104, 1081, 1033 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆, TMS): δ = 1.40 (d, J = 13.3 Hz, 2 H, NCH₂CH_{2,ax}C), 2.37 (td, J = 13.3/4.6 Hz, 2 H, NCH₂CH_{2,eq}C), 3.10–3.31 (m, 2 H, NCH_{2,eq}CH₂C), 3.72 (s, 3 H, CH₃O), 3.89 (dd, J = 12.3/4.2 Hz, 2 H, NCH_{2,ax}CH₂C), 5.00 (s, 1 H, OH), 5.06–5.17 (m, 2 H, CCH₂O), 6.90–6.99 (m, 2 H, CCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar} und CCCCH_{ar}), 7.18–7.25 (m, 1 H, CCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C), 7.28–7.43 (m, 5 H, CCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar} und CCCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C), 7.58 (dd, J = 7.7/1.7 Hz, 1 H, CCCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-D₆): δ = 34.18 (2 C, NCH₂CH₂C),

5,5-Difluor-1,3,7,9-tetramethyl-10-[3-(piperidin-1-yl)propyl]-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (86) und 10-Allyl-5,5-difluor-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (89)

**89****90**

Synthese nach **AAV2**

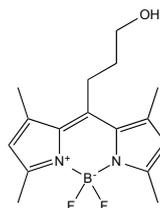
Verbindung **95** (136 mg, 295 μ mol) und Piperidin (73.0 mg, 885 μ mol, 84.0 μ L) in MeCN (2.50 mL). Das Rohprodukt wurde mittels Flash-SC (*n*-Heptan/EtOAc = 8:1, 10% NEt₃) gereinigt.

87.0 mg (80%). Oranger Feststoff, Smp.: 167.5-169.3 °C. DC: R_f = 0.3 (EtOAc/*n*-Heptan = 8:1, 10% NEt₃). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3432, 2933, 2848, 2802, 2757, 2360, 1546, 1506, 1475, 1442, 1409, 1369, 1338, 1303, 1278, 1201, 1160, 1156, 1101, 1060 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, TMS): δ = 1.42 (m, 2 H, NCH₂CH₂CH₂), 1.50–1.58 (m, 4 H, NCH₂CH₂CH₂), 1.70–1.81 (m, 2 H, CCH₂CH₂CH₂N), 2.40 (m, 6 H CH₂NCH₂CH₂CH₂), 2.45 (s, 6 H, H₃CCCN), 2.46 (s, 6 H H₃CCN), 2.95–3.03 (m, 2 H, CCH₂), 6.09 (s, 2 H CCHC) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂, TMS): δ = 14.58 (2 C, H₃CCN), 16.62 (2 C, H₃CCCN), 24.87 (NCH₂CH₂CH₂), 26.49 (2 C, NCH₂CH₂CH₂), 27.13 (CCH₂), 29.83 (CCH₂CH₂), 55.36 (2 C, CH₂NCH₂CH₂CH₂), 59.64 (CCH₂CH₂CH₂N), 121.87 (2 C, CCHC), 131.81 (2 C, CHCCC), 141.25 (2 C, H₃CCCN), 147.48 (CCC), 154.01 (2 C, H₃CCN) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CD₂Cl₂): δ = -146.20 bis -146.75 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂): δ = -2.24 (t, J = 33.0 Hz) ppm. M (C₂₁H₃₀BF₂N₃) = 373.3 MS (EI 70 eV) m/z (%): 373.4 (M⁺, 22), 262.25 (51), 98.25 (100), 55.10 (55). HRMS (FAB, NBA): [M+H]⁺ ber. für C₂₁H₃₁BF₂N₃, 374.2574; gef. 374.2570 [M+H]⁺. λ^{abs} = 498.03 nm, λ^{em} = 505.82 nm.

Isoliertes Nebenprodukt **90**:

Roter Feststoff, Smp.: 187.5 °C. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 5428, 3101, 2961, 1923, 2865, 1541, 1507, 1471, 1405, 1362, 1302, 1216, 1192, 1157, 1135, 1120, 1090, 1075, 1046, 1029, 1009 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 0.85–0.80 (m, 2 H, CCH₂), 1.30–1.24 (m, 2 H, CCH₂CHCH₂), 1.92 (t, J = 8.5/5.5 Hz, 1 H, CCH₂CHCH₂), 2.47 (s, 6 H, CCCH₃), 2.51 (s, 6 H, NCCH₃), 6.06 (s, 2 H, CCHC) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 12.08 (2 C, CCH₂CHCH₂), 13.14 (CH₂CHCH₂), 14.65 (2 C, NCCH₃), 16.62 (2 C, CCCH₃), 121.23 (2 C, CCHC), 134.88 (2 C, CHCC), 141.38 (2 C, CHCCC), 147.01 (CCH₂), 154.04 (2 C, NCCH) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): δ = -145.6 bis -147.50 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃): δ = -0.37 (t, J = 33.0 Hz) ppm. M (C₁₆H₁₉BF₂N₂) = 288,16 MS (DEI) m/z (%): 288.16 (M⁺, 100). HRMS (DEI): M⁺ ber. für C₁₆H₁₉BF₂N₂, 288,1609; gef. 288.1601. λ^{abs} = 512.98 nm, λ^{em} = 532.98 nm.

5,5-Difluor-10-(3-hydroxypropyl)-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 $\lambda^4,5 \lambda^4$ -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (94)



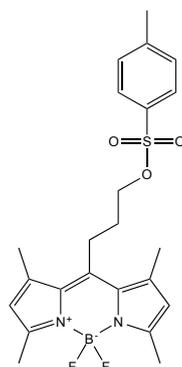
94

Synthese nach **AAV6**:

Verbindung **93**^[97] (1.88 g, 4.13 mmol) in 60.0 mL Lösungsmittel (DCM/MeOH, 2:1) und LiOH (237 mg, 9.91 mmol) gelöst in H₂O (10.0 mL). Die Reaktionslösung wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wurde mit H₂O, gesättigter NaCl-Lösung und nochmals H₂O gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und dann das Lösungsmittel entfernt. Eine weitere Reinigung war nicht notwendig.

1.21 g (96%). Oranger Feststoff, Smp.: 188-190 °C. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3560, 3374, 2954, 2869, 1549, 1508, 1473, 1409, 1368, 1305, 1268, 1225, 1202, 1161, 1134, 1102, 1078, 1056 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, TMS): δ = 1.62 (t, *J* = 4.9 Hz, 1 H, OH), 1.77–1.90 (m, 2 H, CH₂CH₂O), 2.44 (s, 6 H, CCCH₃), 2.47 (s, 6 H, NCCH₃), 3.02–3.09 (m, 2 H, CCH₂), 3.77 (dd, *J* = 10.9/5.7 Hz, 2 H, CH₂O), 6.09 (s, 2 H, CCHC) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂, TMS): δ = 14.56 (2 C, NCCH₃), 14.59 (2 C, CCCH₃), 16.66 (CCH₂), 25.47 (CH₂CH₂O), 34.83 (CH₂CH₂O), 62.73 (CH₂O), 121.98 (2 C, CCHC), 131.76 (2 C, NCC) 141.29 (2 C, NCCCH), 146.94 (NCCCH₂), 154.19 (NCCH) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CD₂Cl₂): δ = -146.12 bis 146.71 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂): δ = -2.25 (t, *J* = 33.0 Hz, H) ppm. M (C₁₆H₂₁BF₂N₂O) = 306.17. MS (CI, CH₅⁺) *m/z* (%): 307.15 (17, [M+H]⁺), 287.15 (100). HRMS (EI+): M⁺ ber. für C₁₆H₂₁BF₂N₂O, 306.1715; gef. 306.1718. λ^{abs} = 496.06 nm, λ^{em} = 504.92 nm.

5,5-Difluor-1,3,7,9-tetramethyl-10-[3-(tosyloxy)propyl]-5H-4 $\lambda^4,5 \lambda^4$ -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (95)

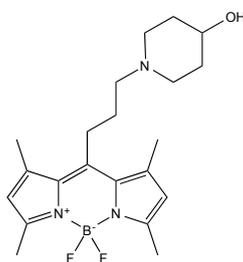


95

Verbindung **94** (1.38 g, 4.51 mmol) wurde in DCM (45.0 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde NEt₃ (1.46 g, 14.4 mmol, 1.87 mL) und DMAP (55.0 mg, 0.45 mmol) zu der Lösung dazugegeben. Nach der Zugabe von *p*-Toluolsulfonylchlorid (1.72 g, 9.02 mmol) wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und im Anschluss über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann mit H₂O, gesättigter NaCl-Lösung und H₂O gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde durch Flash-SC (DCM/*iso*-Hexan 3:1) gereinigt.

1.94 g (94%). Oranger Feststoff, Smp.: 170.5-172.5 °C. *R*_f = 0.3 (DCM/*iso*-Hexan 3:1). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2960, 2924, 1598, 1552, 1512, 1473, 1408, 1361, 1307, 1277, 1224, 1203, 1176, 1159, 1096, 1077, 1026 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, TMS): δ = 1.94 (dt, *J* = 17.2/5.8 Hz, 2 H, CH₂CH₂O), 2.36 (s, 6 H, CCCH₃), 2.45 (s, 9 H, NCCH₃ und CH₃C_{ar}), 2.96–3.02 (m, 2 H, CCH₂), 4.16 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H, CH₂O), 6.08 (s, 2 H, CCHC), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H, CCH_{ar}CH_{ar}CCH₃), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, CCH_{ar}CH_{ar}CCH₃) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂, TMS): δ = 14.63 (2 C, NCCH₃), 16.59 (2 C, NCCCH₃), 21.82 (H₃CC_{ar}), 25.03 (CCH₂), 31.15 (CH₂CH₂O), 70.10 (CH₂O), 122.18 (2 C, CCHC), 128.17 (2 C, SC_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}), 130.40 (2 C, SC_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}), 131.62 (2 C, NCCCH), 133.13 (SC_{ar}), 141.10 (2 C, NCCCH), 144.75 (NCCCH₂), 145.76 (H₃CC_{ar}), 154.69 (2 C, NCCH) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CD₂Cl₂): δ = -146.11 bis -146.73 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂): δ = -2.34 (t, *J* = 32.8 Hz) ppm. M (C₂₃H₂₇BF₂N₂O₃S) = 460.18. MS (CI, CH₅⁺) *m/z* (%): 461.12 (12, [M+H]⁺), 442.20 (31), 441.20 (100). HRMS (EI⁺): M⁺ ber. für C₂₃H₂₇BF₂N₂O₃S, 460.1804; gef. 460.1821. λ^{abs} = 498.03 nm, λ^{em} = 505.86 nm.

5,5-Difluor-10-[3-(4-hydroxypiperidiny)propyl]-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrrolo[1,2-c:2',1'- η][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (96**)**



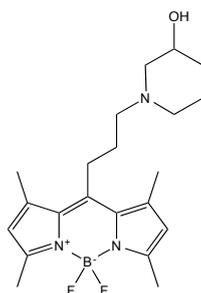
96

Synthese nach **AAV2**:

Verbindung **95** (136 mg, 295 μ mol) und 4-Hydroxypiperidin (90.0 mg, 885 μ mol) in MeCN (2.50 mL). Die Reinigung erfolgte durch Flash-SC (EtOAc, 1% MeOH, 5% NEt₃).

94.0 mg (82%). Oranger Feststoff, Smp.: 159.1-161.4 °C. DC: $R_f = 0.28$ (EtOAc, 1% MeOH, 5% NEt₃). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3579, 3444, 2940, 2805, 2805, 2358, 1635, 1546, 1506, 1475, 1409, 1369, 1340, 1305, 1203, 1162, 1078 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆, TMS): $\delta = 1.36$ (td, $J = 12.6/3.4 \text{ Hz}$, 2 H), 1.61–1.73 (m, 4 H, CH₂CH₂NCH₂CH₂CH), 2.03 (t, $J = 10.9 \text{ Hz}$, 2 H, NCH₂CH₂CH), 2.40 (s, 8 H H₃CCN und CCH₂CH₂CH₂N), 2.42 (s, 6 H, H₃CCCN), 2.72 (d, $J = 10.3 \text{ Hz}$, 2 H, NCH₂CH₂CH), 2.92–3.05 (m, 2 H, CCH₂CH₂CH₂N), 3.42 (s, 1 H, CHOH), 4.55 (d, $J = 3.8 \text{ Hz}$, 1 H, OH), 6.23 (s, 2 H, CCHC) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-D₆, TMS): $\delta = 13.96$ (2 C, H₃CCCN), 15.74 (2 C, H₃CCN), 26.12 (CCH₂CH₂CH₂N), 29.17 (CCH₂CH₂CH₂N), 34.36 (2 C, NCH₂CH₂CH), 51.34 (2 C, NCH₂CH₂CH), 57.70 (CCH₂CH₂CH₂N), 66.22 (NCH₂CH₂CH), 121.54 (2 C, CCHC), 130.69 (2 C, CHCC), 140.71 (2 C, H₃CCCN), 146.93 (CCC), 152.87 (H₃CCN) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-D₆): $\delta = -143.64$ bis -143.94 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, DMSO-D₆): $\delta = -2.3$ (t, $J = 33.0$) ppm. M (C₂₁H₃₀BF₂N₃O) = 389.25. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ ber. für C₂₁H₃₁BF₂N₃O, 390.2523; gef. 390.2523. $\lambda^{\text{abs}} = 498.03 \text{ nm}$, $\lambda^{\text{em}} = 505.82 \text{ nm}$.

5,5-Difluor-10-[3-(3-hydroxypiperidiny)propyl]-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ⁴,5 λ⁴-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (97)



97

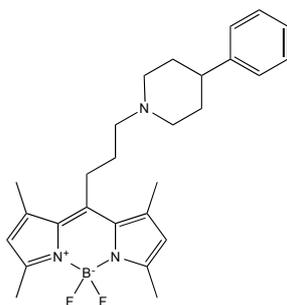
Synthese nach **AAV2**:

Verbindung **95** (136 mg, 295 μmol) und 3-Hydroxypiperidin (90.0 mg, 885 μmol) in MeCN (2.50 mL). Die Reinigung erfolgte durch Flash-SC (EtOAc, 1% MeOH, 5% NEt₃).

93.0 mg (81%). Oranger Feststoff, Smp.: 170.7-171.4 °C. DC: $R_f = 0.2$ (EtOAc, 1% MeOH, 5% NEt₃). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3565, 3547, 3473, 3119, 2935, 2857, 2803, 2760, 1548, 1507, 1474, 1409, 1368, 1337, 1305, 1277, 1224, 1202, 1161, 1096, 1080, 1061, 1028 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆, TMS): $\delta = 0.99$ – 1.09 (m, 1 H, OCHCH₂CH₂), 1.38 (dd, $J = 24.6/12.3 \text{ Hz}$, 1 H, OCHCH₂CH₂), 1.55–1.89 (m, 6 H, NCH₂CHCH₂CH₂CH₂), 2.40 (s, 8 H, CCH₂CH₂CH₂ und NCCH₃), 2.43 (s, 6 H, CCCH₃), 2.69 (d, $J = 11.0 \text{ Hz}$, 1 H, NCH₂CH₂CH₂CH), 2.86 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H, NCH₂CH), 2.97 (dd, $J = 11.6/5.7 \text{ Hz}$, 2 H, CCH₂), 3.39–3.48 (m, 1 H, CH), 4.60 (d, $J = 4.1 \text{ Hz}$, 1 H, OH), 6.23 (s, 2 H, CCHC) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-D₆, TMS): $\delta = 13.97$ (2 C, NCCH₃), 15.76 (2 C, NCCCH₃), 23.17 (NCH₂CH₂CH₂CH), 26.05 (CCH₂), 28.92 (CCH₂CH₂), 33.27 (NCH₂CH₂CH₂CH), 53.21 (NCH₂CH₂CH₂CH), 57.84 (CCH₂CH₂CH₂), 61.74

(NCH₂CH), 66.03 (NCH₂CH), 121.54 (2 C, CCHC), 130.67 (2 C, NCCCH₂), 140.70 (2 C, NCCCH), 146.89 (NCCCH₂), 152.88 (2 C, NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-D₆): δ = -143.13 bis 144.69 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, DMSO-D₆): δ = -2.42 (t, *J* = 33.1 Hz) ppm. *M* (C₂₁H₃₀BF₂N₃O) = 389.25. MS (CI, CH₅⁺) *m/z* (%): 390.25 (19, [M+H]⁺), 370.25 (100). HRMS (EI⁺): M⁺ ber. für C₂₁H₃₀BF₂N₃O, 389.2445; gef. 389.2449. C₂₁H₃₀BF₂N₃O (389.25): ber. C 64.79, H 7.77 N 10.79; gef. C 64.63, H 7.69, N 10.63. λ^{abs} = 498.03 nm, λ^{em} = 505.82 nm.

5,5-Difluor-1,3,7,9-tetramethyl-10-[3-(4-phenylpiperidiny)propyl]-5*H*-4 λ⁴,5 λ⁴-dipyrrrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (98)



98

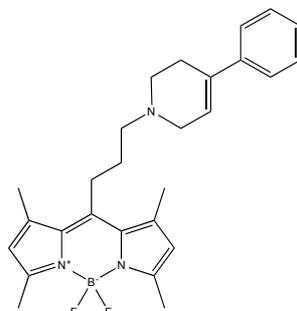
Synthese nach **AAV2**:

Verbindung **95** (136 mg, 295 μmol) und 4-Phenylpiperidin (143 mg, 885 μmol) in MeCN (2.50 mL). Die Reinigung erfolgte durch Flash-SC (1. *n*-Heptan/EtOAc 7 : 2, 10% NEt₃ 2. Gradient: *n*-Heptan/EtOAc 7:2 → *n*-Heptan/EtOAc 7:2, 10% NEt₃).

116 mg (88%). Oranger Feststoff, Smp.: 166.7-168.1 °C. DC: *R_f* = 0.27 (*n*-Heptan/EtOAc 7:2, 10% NEt₃). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3424, 2933, 2901, 2821, 2766, 1548, 1533, 1508, 1473, 1409, 1369, 1341, 1331, 1307, 1270, 1255, 1228, 1202, 1156, 1129, 1106, 1079, 1026, 1012 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, TMS): δ = 1.67–1.76 (m, 2 H, NCH₂CH_{2,ax}CH), 1.77–1.84 (m, 4 H, NCH₂CH_{2,äq}CH und CCH₂CH₂CH₂N), 2.09 (td, *J* = 11.7/2.4 Hz, 2 H, NCH_{2,ax}CH₂CH), 2.43–2.54 (m, 15 H, NC(CH₃)CHC(CH₃) und CH₂NCH₂CH₂CH), 2.99–3.05 (m, 4 H, CCH₂CH₂CH₂NCH_{2,eq}), 6.09 (s, 2 H, CCHC), 7.14–7.20 (m, 1 H, C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.20–7.25 (m, 2 H, C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.25–7.32 (m, 2 H, C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂, TMS): δ = 14.58 (2 C, NCCH₃), 16.64 (2 C, NCCCH₃), 27.13 (CCH₂), 29.97 (CCH₂CH₂), 34.02 (2 C, CHCH₂), 42.99 (CHC_{ar}), 55.12 (2 C, NCH₂CH₂CH), 59.21 (CCH₂CH₂CH₂N), 121.90 (2 C, CCHC), 126.42 (C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 127.21 (2 C, C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 128.71 (2 C, C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 131.85 (2 C, NCCCH₃), 141.22 (2 C, NCCCH₂), 147.06 (C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 147.42 (NCCCH₂), 154.06 (2 C, NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CD₂Cl₂): δ = -146.02 bis -146.87 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂): δ = -2.29 (t, *J* = 33.0 Hz) ppm. *M* (C₂₇H₃₄BF₂N₃) = 449.28. MS (CI, CH₅⁺) *m/z* (%): 450.20 (19, [M+H]⁺), 430.25 (100). HRMS (EI⁺): M⁺ ber. für C₂₇H₃₄BF₂N₃, 449.2808; gef. 449.2815. C₂₇H₃₄BF₂N₃

(449.28) ber. C 72.16, H 7.63, N 9.35; gef. C 71.88, H 7.63, N 9.33. $\lambda^{\text{abs}} = 498.03 \text{ nm}$, $\lambda^{\text{em}} = 505.82 \text{ nm}$.

5,5-Difluor-1,3,7,9-tetramethyl-10-{3-[4-phenyl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl]propyl}-5H-4 $\lambda^4,5\lambda^4$ -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (99)



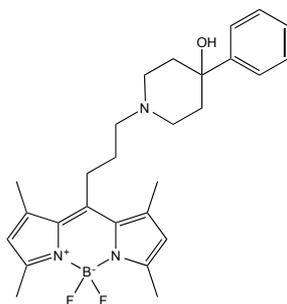
99

Synthese nach **AAV2**:

Verbindung **95** (136 mg, 295 μmol) und 4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (141 mg, 885 μmol) in MeCN (2.50 mL). Die Reinigung erfolgte durch Flash-SC (1. *n*-Heptan/EtOAc 7:2, 10% NEt₃; 2. Gradient *n*-Heptan/EtOAc 7:2 \rightarrow *n*-Heptan/EtOAc 7:2, 10% NEt₃).

99 mg (75%). Oranger Feststoff, Smp.: 156.9-160.2 °C. DC: $R_f = 0.3$ (*n*-Heptan/EtOAc 7:2, 10% NEt₃). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3425, 3080, 3056, 2950, 2923, 2867, 2824, 2768, 2732, 1654, 1638, 1596, 1549, 1534, 1509, 1473, 1444, 1407, 1365, 1345, 1307, 1276, 1203, 1160, 1136, 1113, 1100, 1079, 1058, 1027 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, TMS): $\delta = 1.82\text{--}1.90$ (m, 2 H, CCH₂CH₂CH₂N), 2.47 (s, 12 H, CH₃), 2.51-2.56 (m, 2 H, NCH₂CH₂C), 2.61 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H, CCH₂CH₂CH₂N), 2.71 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2 H, NCH₂CH₂C), 3.01-3.07 (m, 2 H, NCCCH₂), 3.16 (dd, $J = 6.1/2.8 \text{ Hz}$, 2 H, NCH₂CH), 6.07-6.11 (m, 3 H, CCHC und NCH₂CH), 7.21-7.25 (m, 1 H, C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.29-7.34 (m, 2 H, C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.40 (dt, $J = 3.0/1.8 \text{ Hz}$, 2 H, C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂, TMS): $\delta = 14.59$ (2 C, NCCH₃), 16.63 (2 C, NCCCH₃), 26.98 (NCCCH₂), 28.48 (CHCCH₂), 29.98 (CCCH₂CH₂), 50.88 (NCH₂CH₂CCH), 58.55 (NCH₂CHC), 121.95 (NCH₂CHC), 122.26 (2 C, CCHC), 125.17 (2 C, CC_{ar}C_{ar}H), 127.36 (C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 128.68 (2 C, C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 131.84 (2 C, NCCCH₂), 135.25 (CC_{ar}), 141.19 (2 C, NCCCH₃), 147.19 (NCCCH₂), 154.14 (2 C, NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = -146.39$ bis -146.58 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = -2.32$ (t, $J = 33.0 \text{ Hz}$) ppm. M (C₂₇H₃₄BF₂N₃) = 448.27. MS (CI, CH₅⁺) m/z (%): 448.20 (56, M⁺), 428.25 (100). HRMS (EI⁺): M⁺ ber. für C₂₇H₃₂BF₂N₃, 447.2652; gef. 447.2656. $\lambda^{\text{abs}} = 498.03 \text{ nm}$, $\lambda^{\text{em}} = 504.92 \text{ nm}$.

5,5-Difluor-10-[3-(4-hydroxy-4-phenylpiperidiny)propyl]-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 $\lambda^4,5$ λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (100)



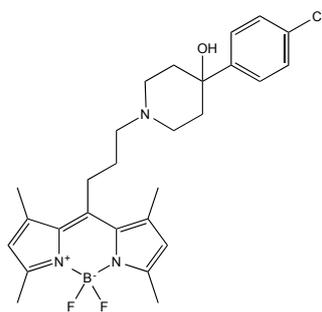
100

Synthese nach **AAV2**:

Verbindung **95** (136 mg, 295 μ mol) und 4-Hydroxy-4-Phenylpiperidin (153 mg, 885 μ mol) in MeCN (2.50 mL). Die Reinigung erfolgte durch Flash-SC (*n*-Heptan/EtOAc 5:4, 10% NEt₃).

119 mg (87%). Oranger Feststoff, Smp.: 189.1-192.4 °C. DC: R_f = 0.27 (*n*-Heptan/EtOAc 5:4, 10% NEt₃). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3533, 3423, 2943, 2818, 1546, 1530, 1506, 1474, 1448, 1406, 1370, 1304, 1275, 1229, 1203, 1156, 1138, 1108, 1080 1044 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, TMS): δ = 1.71 (dq, J = 13.7/2.7 Hz, 2 H, NCH₂CH_{2,ax}CH), 1.82 (m, 2 H, NCH₂CH₂CH), 2.09 (td, J = 13.2/4.5 Hz, 2 H, NCH₂CH_{2,eq}CH), 2.44–2.50 (m, 14 H, NCCH₃CHCCH₃C und NCH_{2,eq}CH₂CH), 2.55 (t, J = 7.0 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂N), 2.78 (d, J = 11.2 Hz, 2 H, NCH_{2,ax}CH₂CH), 3.00–3.07 (m, 2 H, CCH₂), 6.09 (s, 2 H, CCHC), 7.23–7.27 (m, 1 H, (CCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.32–7.37 (m, 2 H, CCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.50 (dt, J = 3.1/1.8 Hz, 2 H, CCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂, TMS): δ = 14.58 (2 C, NCCCH₃), 16.65 (2 C, NCCH₃), 27.13 (CCH₂CH₂CH₂), 29.98 (CCH₂CH₂CH₂), 39.04 (2 C, NCH₂CH₂C), 50.33 (2 C, NCH₂CH₂C), 59.05 (CCH₂CH₂CH₂N), 71.49 (C_{Car}), 121.91 (2 C, CCHC), 124.96 (2 C, C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 127.26 (C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 128.64 (2 C, C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 131.85 (2 C, NCCCH), 141.20 (2 C, NCCCH), 147.36 (NCCCH₂), 149.13 (C_{ar}), 154.09 (2 C, NCCH) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CD₂Cl₂): δ = -146.03 bis -146.90 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂): δ = -2.28 (t, J = 33.0 Hz) ppm. M (C₂₇H₃₄BF₂N₃O) = 465.28 MS (Cl, CH₅⁺) m/z (%): 466.20 (41, [M+H]⁺), 448.20 (51), 446.30 (100) 428.25 (54). HRMS (EI+): M⁺ ber. für C₂₇H₃₄BF₂N₃, 465.2758; gef. 465.2762. C₂₇H₃₄BF₂N₃O (449.28) ber. C 69.68, H 7.36, N 9.03; gef. C 69.55, H 7.45, N 8.97. λ^{abs} = 498.03 nm, λ^{em} = 505.82 nm.

10-{3-[4-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxypiperidiny]propyl}d-5,5-difluor-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (101)



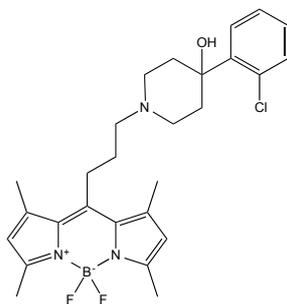
101

Synthese nach **AAV2**:

Verbindung **95** (136 mg, 295 μ mol) und 4-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxypiperidin (**70**) (187 mg, 885 μ mol) in MeCN (2.50 mL). Die Reinigung erfolgte durch Flash-SC (*n*-Heptan/EtOAc 4:5, 10% NEt₃).

129 mg (88%). Oranger Feststoff, Smp.: 189.2-192.4 °C. DC: R_f = 0.29 (*n*-Heptan/EtOAc 4:5, 10% NEt₃). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3545, 3425, 2942, 2915, 2816, 1548, 1508, 1475, 1406, 1372, 1341, 1333, 1304, 1278, 1228, 1203, 1156, 1137, 1108, 1092, 1043, 1011 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, TMS): δ = 1.69 (d, J = 12.0 Hz, 2 H, NCH₂CH_{2,ax}C), 1.77–1.85 (m, 2 H, CCH₂CH₂CH₂N), 2.05 (td, J = 13.4/4.5 Hz, 2 H, NCH₂CH_{2,eq}C), 2.41–2.50 (m, 14 H, NC(CH₃)CHC(CH₃)C und NCH₂CH₂C), 2.55 (t, J = 7.0 Hz, 2 H, CCH₂CH₂CH₂N), 2.78 (d, J = 11.6 Hz, 2 H, NCH_{2,ax}CH₂C), 3.01–3.07 (m, 2 H, CCH₂CH₂CH₂N), 6.10 (s, 2 H, CCHC), 7.30–7.34 (m, 2 H, CCH_{ar}CH_{ar}CCl), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2 H, CCH_{ar}CH_{ar}CCl) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂, TMS): δ = 14.59 (2 C, NCCCH₃), 16.65 (2 C, NCCH₃), 27.09 (CCH₂CH₂CH₂N), 29.94 (CCH₂CH₂CH₂N), 38.98 (2 C, NCH₂CH₂C), 50.19 (2 C, NCH₂CH₂C), 59.01 (CCH₂CH₂CH₂N), 71.34 (COH), 121.93 (2 C, CCHC), 126.68 (2 C, C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}HC_{ar}Cl), 128.64 (2 C, C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}HC_{ar}Cl), 131.84 (2 C, NCCCH), 132.87 (CH₂CC_{ar}), 141.16 (2 C, NCCCH), 147.30 (NCCCH₂), 147.79 (C_{ar}Cl), 154.11 (2 C, NCCH) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CD₂Cl₂): δ = -146.07 bis -146.83 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂): δ = -2.30 (t, J = 33.0 Hz) ppm. M (C₂₇H₃₃BClF₂N₃O) = 499.23 MS (Cl, CH₅⁺) m/z (%): 500.30 (26, [M+H]⁺), 480.20 (100), 482.20 (70), 462.20 (42). HRMS (EI⁺): M⁺ ber. für C₂₇H₃₃BClF₂N₃O, 499.2368; gef. 499.2374. C₂₇H₃₃BClF₂N₃O (499.23) ber. C 64.88, H 6.65, N 8.41; gef. C 64.66, H 6.71, N 8.34. λ^{abs} = 498.03 nm, λ^{em} = 505.82 nm.

10-{3-[4-(2-Chlorphenyl)-4-hydroxypiperidiny]propyl}-5,5-difluor-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (102)



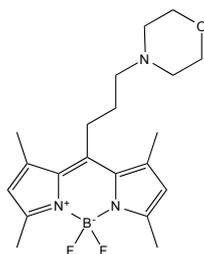
102

Synthese nach **AAV2**:

Verbindung **95** (136 mg, 295 μ mol) und 4-(2-Chlorphenyl)-4-hydroxypiperidin (**71**) (187 mg, 885 μ mol) in MeCN (2.50 mL). Die Reinigung erfolgte durch Flash-SC (*n*-Heptan/EtOAc 4:5, 10% NEt₃).

110 mg (75%). Oranger Feststoff, Smp.: 212.3 °C. DC: $R_f = 0.2$ (*n*-Heptan/EtOAc 4:5, 10% NEt₃). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3561, 3447, 2966, 2939, 2925, 2819, 2865, 2771, 1544, 1507, 1469, 1434, 1408, 1374, 1304, 1274, 128, 1200, 1158, 1105, 1080, 1058, 1038 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, TCl₄, TMS): $\delta = 1.82$ (p, $J = 6.8/6.4$ Hz, 2 H, CCH₂CH₂CH₂N), 2.02 (d, $J = 12.4$ Hz, 2 H, NCH₂CH_{2,ax}C), 2.31 (td, $J = 13.0/4.0$ Hz, 2 H, NCH₂CH_{2,eq}C), 2.49 (s, 6 H, NCCCH₃), 2.54 (s, 6 H, NCCH₃), 2.52 – 2.57 (m, 4 H, CH₂NCH₂CH₂C), 2.74-2.83 (m, 3 H, OH und NCH₂CH₂C), 2.95-3.04 (m, 2 H, CCH₂CH₂CH₂N), 6.08 (s, 2 H, CCHC), 7.23 (td, $J = 7.6/1.6$ Hz, 1 H, CCCCH_{ar}CH_{ar}), 7.29 (td, $J = 7.6/1.4$ Hz, 1 H, CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.38 (dd, $J = 7.9/1.4$ Hz, 1 H, CC_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 7.54 (dd, $J = 7.9/1.5$ Hz, 1 H, CC_{ar}CH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, TCl₄, TMS): $\delta = 14.54$ (2 C, NCCH₃), 16.42 (2 C, NCCCH₃), 26.01 (CCH₂CH₂CH₂N), 28.33 (CCH₂CH₂CH₂N), 34.54 (2 C, NCH₂CH₂C), 48.88 (2 C, NCH₂CH₂C), 57.63 (CCH₂CH₂CH₂N), 71.11 (COH), 121.82 (2 C, CCHC), 127.01 (2 C, CC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 127.33 (CC_{ar}C_{ar}), 128.90 (CC_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 131.15 (2 C, NCCCH₂), 131.61 (CC_{ar}C_{ar}C_{ar}H), 140.51 (2 C, NCCCH), 142.18 (CC_{ar}), 145.45 (NCCCH₂), 154.10 (2 C, NCCH) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, TCl₄): $\delta = -144.66$ bis -146.26 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, TCl₄): $\delta = -0.4$ (t, $J = 33.3$ Hz) ppm. M (C₂₇H₃₃BClF₂N₃O) = 499.23 MS (ESI+) m/z (%): 500.24 (100, [M+H]⁺). HRMS (EI+): [M+H]⁺ ber. für C₂₇H₃₄BClF₂N₃O, 500.2446; gef. 500.2451. $\lambda^{abs} = 498.03$ nm, $\lambda^{em} = 505.82$ nm.

5,5-Difluor-1,3,7,9-tetramethyl-10-(3-morpholinopropyl)-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (103)



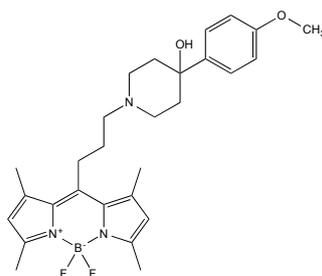
103

Synthese nach **AAV7**:

Verbindung **88** (100 mg, 308 μ mol) und Morpholin (37.6 mg, 432 μ mol, 38.0 μ L), sowie KI (143 mg, 864 μ mol) und K_2CO_3 (132 mg, 956 μ mol) in Aceton (5.00 mL) Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (EtOAc/*n*-Heptan 6:3, 10% NEt_3).

63.0 mg (54%). Roter Feststoff, Smp.: 142.7-144.1 $^{\circ}C$. DC: $R_f = 0.4$ (EtOAc/*n*-Heptan = 6:3, 10% NEt_3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3434, 2919, 1852, 2802, 2360, 2341, 1548, 1506, 1473, 1409, 1367, 1340, 1305, 1201, 1162, 1156, 1079, 1058\text{ cm}^{-1}$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6 , TMS): $\delta = 1.63\text{--}1.74$ (m, 2 H, $CCH_2CH_2CH_2N$), 2.42 (m, 18 H, (H_3C) $CCHC(CH_3)$ und $CH_2NCH_2CH_2O$), 2.93–3.03 (m, 2 H, $CCH_2CH_2CH_2N$), 3.55 (t, $J = 4.4$ Hz, 4 H, NCH_2CH_2O), 6.23 (s, 2 H, CCHC) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- D_6 , TMS): $\delta = 13.97$ (2 C, $NCCH_3$), 15.79 (2 C, $CCCH_3$), 25.97 (CCH_2), 28.45 (CCH_2CH_2), 53.53 (2 C, NCH_2CH_2O), 58.15 ($CCH_2CH_2CH_2N$), 66.07 (2 C, NCH_2CH_2O), 121.55 (2 C, CCHC), 130.69 (2 C, CHCCC) 140.72 (2 C CCHCCC), 146.73 ($NCCCH_2$), 152.91 (2 C, NCCH) ppm. ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -143.11$ bis -143.42 (m) ppm. ^{11}B NMR (160 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -1.82$ (t, $J = 33.2$ Hz) ppm. M ($C_{20}H_{28}BF_2N_3O$) = 375.23 MS (EI, 70 eV) m/z (%): 375.25 (22, M^+), 262.25 (93), 247.25 (30), 242.25 (42), 229.25 (11). HRMS (EI+): M^+ ber. für $C_{20}H_{28}BF_2N_3O$, 375.2288; gef. 375.2295. $\lambda^{abs} = 496.96$ nm, $\lambda^{em} = 504.92$ nm.

5,5-Difluor-10-{3-[4-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)piperidinyl]propyl}-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (104)



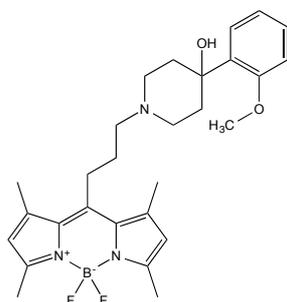
104

Synthese nach **AAV7**:

Verbindung **88** (100 mg, 308 μmol) und 4-(4-Methoxyphenyl)piperidin-4-ol (**68**) (89.0 mg, 432 μmol , 38.0 μL), sowie KI (143 mg, 864 μmol) und K_2CO_3 (132 mg, 956 μmol) in Aceton (5.00 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (EtOAc/*n*-Heptan 5:4, 10% NEt_3).

107 mg (70%). Oranger Feststoff, Smp.: 173.6-175.2. DC: $R_f = 0.36$ (EtOAc/*n*-Heptan 5:4, 10% NEt_3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3434, 2921, 2813, 1610, 1550, 1509, 1471, 1407, 1371, 1305, 1249, 1224, 1201, 1159, 1106, 1079, 1031 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- D_6 , TMS): $\delta = 1.57$ (d, $J = 12.2 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{C}$), 1.72 (s, 2 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.86 (td, $J = 12.8/4.1 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{C}$), 2.44 (m, 16 H, $\text{NC}(\text{CH}_3)\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{C}$ und $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 2.66 (d, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{C}$), 2.96–3.08 (m, 2 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.73 (s, 3 H, H_3CO), 4.68 (s, 1 H, OH), 6.24 (s, 2 H, CCHC), 6.87 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{CCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CO}$), 7.37 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{CCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CO}$) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- D_6 , TMS): $\delta = 13.97$ (2 C, NCCCH_3), 15.76 (2 C, NCCH_3), 26.18 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 29.11 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 38.14 (2 C, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 49.55 (2 C, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 54.89 (H_3CO), 58.04 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 69.06 (COH), 113.03 (2 C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{O}$), 121.53 (2 C, CCHC), 125.76 (2 C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{O}$), 130.73 (2 C, NCCCH), 140.73 ($\text{CH}_2\text{CC}_{\text{ar}}$), 142.07 (2 C, NCCCH), 147.02 (NCCCH_2), 152.85 (2 C, NCCH), 157.55 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{O}$) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, DMSO- D_6): $\delta = -143.95$ bis -143.55 (m) ppm. $^{11}\text{B NMR}$ (160 MHz, DMSO- D_6): $\delta = -2.33$ (t, $J = 32.6 \text{ Hz}$) ppm. M ($\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2$) = 495.28 MS (Cl, CH_5^+) m/z (%): 496.15 (1, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 140.20 (100). HRMS (EI+): M^+ ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 495.2863; gef. 495.2878. $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ (495.28) ber. C 67.88, H 7.32, N 8.48; gef. C 67.65, H 7.44, N 8.41. $\lambda^{\text{abs}} = 498.03 \text{ nm}$, $\lambda^{\text{em}} = 504.92 \text{ nm}$.

5,5-Difluor-10-{3-[4-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)piperidinyl]propyl}-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (101)



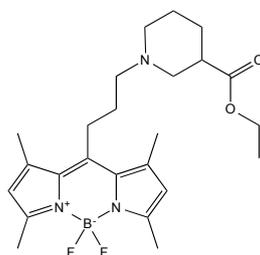
105

Synthese nach **AAV7**:

Verbindung **88** (100 mg, 308 μmol) und 4-(2-Methoxyphenyl)piperidin-4-ol (**69**) (89.0 mg, 432 μmol , 38.0 μL), sowie KI (143 mg, 864 μmol) und K_2CO_3 (132 mg, 956 μmol) in Aceton (5.00 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (EtOAc/*n*-Heptan 6:3, 10% NEt_3).

67.0 mg (44%). Oranger Feststoff, Smp.: 90.0 °C. DC: $R_f = 0.2$ (EtOAc/*n*-Heptan 6:3, 10% NEt₃). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3441, 2924, 2816, 2768, 1549, 1510, 1472, 1409, 1372, 1307, 1230, 1202, 1160, 1107, 1080, 1041, 1026 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆, TMS): $\delta = 1.38$ (d, $J = 11.4$ Hz, 2 H, NCH₂CH_{2,ax}C), 1.65–1.75 (m, 2 H, CCH₂CH₂CH₂N), 2.41 (s, 8 H, NCCH₃ und NCH₂CH_{2,eq}C), 2.44–2.49 (m, 10 H, NCCCH₃ und CH₂NCH_{2,eq}CH₂C), 2.66 (d, $J = 9.8$ Hz, 2 H, NCH_{2,ax}CH₂C), 3.02–3.10 (m, 2 H, CCH₂CH₂CH₂N), 3.80 (s, 3 H, H₃CO), 4.62 (s, 1 H, OH), 6.24 (s, 2 H, CCHC), 6.89–6.95 (m, 1 H, CCCCH_{ar}), 6.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, CH₂CCCH_{ar}), 7.18–7.23 (m, 1 H, CH₂CCCH_{ar}CH_{ar}), 7.58 (dd, $J = 7.7/1.7$ Hz, 1 H, CH₂CCCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-D₆, TMS): $\delta = 13.97$ (2 C, NCCH₃), 15.77 (2 C, NCCCH₃), 26.32 (CCH₂CH₂CH₂N), 29.24 (CCH₂CH₂CH₂N), 34.63 (2 C, NCH₂CH₂C), 49.58 (2 C, NCH₂CH₂C), 55.13 (H₃CO), 58.06 (CCH₂CH₂CH₂N), 69.99 (COH), 115.58 (CC_{ar}C_{ar}H), 120.04 (CC_{ar}C_{ar}C_{ar}H), 121.53 (2 C, CCHC), 126.42 (C_{ar}C_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 127.66 (C_{ar}C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 130.73 (2 C, NCCCH), 136.68 (CC_{ar}C_{ar}), 140.76 (2 C, NCCCH), 147.14 (NCCCH₂), 152.83 (2 C, NCCH), 156.21 (CC_{ar}C_{ar}O) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-D₆): $\delta = -143.95$ bis -143.55 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, DMSO-D₆): $\delta = -2.28$ (t, $J = 32.6$ Hz) ppm. M (C₂₈H₃₆BF₂N₃O₂) = MS (Cl, CH₅⁺) m/z (%): 496.40 (1, [M+H]⁺), 83.00 (100), 85.00 (60). HRMS (EI⁺): M⁺ ber. für C₂₈H₃₆BF₂N₃O₂, 495.2863; gef. 495.2869. $\lambda^{\text{abs}} = 498.93 \text{ nm}$, $\lambda^{\text{em}} = 505.82 \text{ nm}$.

10-{3-[3-(Ethoxycarbonyl)piperidinyl]propyl}-5,5-difluor-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (*rac*-107)



rac-107

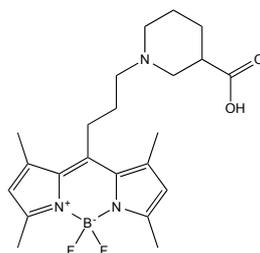
Synthese nach **AAV2**:

Verbindung **95** (815 mg, 1.77 mmol) und Piperidin-3-carbonsäureethylester (*rac*-102) (862 mg, 5.31 mmol, 0.85 mL) in MeCN (15.0 mL). Die Reinigung erfolgte durch Flash-SC (1. *n*-Heptan/EtOAc 8:1, 10% NEt₃, 2. Gradient: *n*-Heptan/EtOAc 8:1 → *n*-Heptan/EtOAc 8:1, 10% NEt₃).

626 mg (79%). Oranger Feststoff, Smp.: 120 °C. DC: $R_f = 0.2$ (*n*-Heptan/EtOAc 8:1, 10% NEt₃). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3385, 2936, 2807, 1360, 2342, 1729, 1549, 1510, 1474, 1409, 1370, 1339, 1307, 1224, 1200, 1158, 1079, 1028, 985 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, TMS): $\delta = 1.22$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.43 (dd, $J = 11.5/3.0$ Hz, 1 H, NCH₂CH₂CH_{2,eq}CHCH₂), 1.49–1.61 (m, 1 H, NCH₂CH₂CH₂CHCH₂), 1.67–1.76 (m, 1 H, NCH₂CH₂CH₂CHCH₂), 1.74–1.83 (m, 1 H,

CCH₂CH₂CH₂N), 1.90 (d, $J = 12.5$, 1 H, NCH₂CH₂CH₂CHCH₂), 2.05 (t, $J = 10.5$ Hz, 2 H, NCH₂CH₂CH₂CHCH₂), 2.20 (t, $J = 10.5$, 1 H, NCH₂CH₂CH₂CHCH_{2,ax}), 2.44 (s, 6 H, NCCCH₃), 2.46 (s, 6 H, NCCH₃), 2.48–2.56 (m, 3 H, CCH₂CH₂CH₂NCH₂CHCH₂), 2.72–2.80 (m, 1 H, NCH₂CH₂CH₂CHCH₂), 2.97–3.03 (m, 3 H, CCH₂CH₂CH₂N und NCH₂CH), 4.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 6.09 (s, 2 H, CCHC) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂, TMS): $\delta = 14.43$ (OCH₂CH₃), 14.58 (2 C, NCCCH₃), 16.65 (2 C, NCCH₃), 24.94 (NCH₂CH₂CH₂CHCH₂), 27.02 (CCH₂CH₂CH₂N), 27.25 (NCH₂CH₂CH₂CHCH₂), 29.70 (CCH₂CH₂CH₂N), 42.32 (NCH₂CH₂CH₂CHCH₂), 54.35 (NCH₂CH₂CH₂CHCH₂), 56.44 (NCHCH₂CH₂CHCH₂), 59.03 (CCH₂CH₂CH₂N), 60.64 (OCH₂CH₃), 121.93, (2 C, CCHC), 131.81 (NCCCH₂), 141.20 (2 C, NCCCH), 147.18 (2 C, NCCCH₂), 154.11 (2 C, NCCH), 174.22 (CHCO) ppm. ¹⁹F NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = -146.25$ bis -146.72 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂) $\delta = -2.06$ (t, $J = 33.0$ Hz) ppm. M (C₂₄H₃₄BF₂N₃O₂) = 445.27. MS (CI, CH₅⁺) m/z (%): 446 (18, [M+H]⁺), 426 (100). HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ ber. für C₂₄H₃₅BF₂N₃O₂, 446.2785; gef. 446.2781. $\lambda^{abs} = 498.03$ nm, $\lambda^{em} = 504.92$ nm.

10-[3-(3-Carboxypiperidiny)propyl]-5,5-difluoro-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (*rac*-108)



rac-108

Synthese nach **AAV6**:

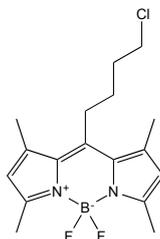
Verbindung *rac*-107 (624 mg, 1.40 mmol) in 20.0 mL Lösungsmittel (DCM/MeOH, 2:1) und LiOH (83.80 mg, 3.54 mmol) gelöst in H₂O (3.50 mL). Der Reaktionsansatz wurde nach 6 d aufgearbeitet: Dazu wurde zunächst der Reaktionsansatz in DCM aufgenommen und dreimal mit NaOH (0.1 M) extrahiert. Anschließend wurde der pH-Wert mit Phosphatpuffer (1 M) auf pH 7 eingestellt und dreimal mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde in bidest. H₂O gelöst, über einen Spritzenfilter (0.2 μ m) gefiltert und das H₂O durch Gefriertrocknung entfernt.

496 mg (85%). Oranger Feststoff, Smp.: 140 °C (dek.). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3431, 1934, 1718, 1629, 1550, 1511, 1474, 1409, 1372, 1308, 1224, 1200, 1159, 1080, 1026$ cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄, 80 °C, TMS): $\delta = 1.55$ – 1.98 (m, 6 H, CCH₂CH₂CH₂NCH₂CHCH₂CH₂), 2.27 (td, $J = 10.9/2.7$ Hz, 1 H, NCH₂CH₂CH₂CH), 2.45 (m, 13 H, NCCH₃, CCCH₃ und NCH₂CH), 2.56–2.70 (m, 3 H, CH₂NCH₂CH), 2.84–3.04 (m, 4 H, NCH₂CH₂CH₂CHCH₂), 6.07 (s, 2 H CCHC) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, C₂D₂Cl₄, 80 °C): $\delta = 14.65$ (2 C, NCCH₃), 16.46 (2 C, CCCH₃), 22.41

(NCH₂CH₂CH₂CHCH₂), 26.22 (CH₂CH₂CHCH₂), 26.55 (CCH₂CH₂), 28.38 (CCH₂), 40.48 (CHCO), 53.28 (NCH₂CH₂CH₂CHCH₂), 55.47 (NCH₂CH), 57.88 (CH₂NCH₂CH), 122.20 (2 C, CCHC), 131.60 (2 C, CCCH₃), 140.33 (2 C, NCCCH₂), 144.92 (NCCCH₂), 154.73 (2 C, NCCH₃), 175.22 (CO) ppm. ¹⁹F NMR (375 MHz, CD₂Cl₂): δ = -146.52 bis -145.95 (m) ppm. M (C₂₂H₃₀BF₂N₃O₂) = 417.24. MS (FAB⁺, NBA) *m/z* (%): 418.6 ([M+H]⁺). HRMS (FAB⁺, NBA): [M+H]⁺ ber. für C₂₂H₃₁BF₂N₃O₂, 418.2472; gef. 418.2455. λ^{abs} = 500.00 nm, λ^{em} = 508.05 nm.

5.5 Versuche zu Kapitel 3.1.3.3

10-(4-Chlorbutyl)-5,5-difluor-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ⁴,5 λ⁴-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (115)^[101]



115

Die Verbindung wurde 2010 von Esfandiari *et al.* publiziert. Allerdings nicht als Reinsubstanz, sondern als Produktgemisch aus zwei BODIPY-Derivaten mit terminalem Chlor- bzw. terminalem Brom-Substituenten an der Alkylkette im Verhältnis 10:1. Die für die Verbindung angegebenen Daten (¹H NMR) stimmen überein.

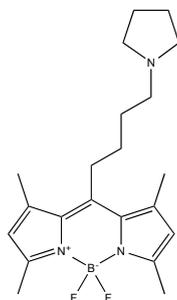
Synthese nach **AAV1**:

5-Chlorpentanoylchlorid (1.86 g, 12.0 mmol, 1.55 mL) und 2,4-Dimethylpyrrol (2.35 g, 24.0 mmol, 2.55 mL) in DCM (135 mL), und im Anschluss mit NEt₃ (5.83, 57.0 mmol 8.00 mL) und BF₃•OEt₂ (11.8 g, 83.0 mmol, 10.5 mL) in Toluol (285 mL) und DCM (15.0 mL). Das Rohprodukt wurde mittels Flash-SC (*i*-Hexan/DCM = 1:1) gereinigt.

1.86 g (46%). Oranger Feststoff, Smp.: 168.0 °C. DC: *R_f* = 0.27 (*i*-Hexan/DCM = 1:1). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3127, 2995, 2963 2927, 2874, 1549, 1534, 1508, 1476, 1446, 1409, 1366, 1308, 1254, 1204, 1161, 1151, 1079, 1071, 1023, 988 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 1.76–1.84 (m, 2 H, CCH₂CH₂CH₂), 1.93–2.00 (m, 2 H, CH₂CH₂Cl), 2.41 (s, 6 H, NCCCH₃), 2.52 (s, 6 H, NCCH₃), 2.94–2.99 (m, 2 H, CCH₂), 3.58 (t, *J* = 6.4, 2 H, CH₂Cl), 6.06 (s, 2 H, CCHC) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.7 (2 C, NCCH₃), 16.6 (2 C, NCCCH₃), 27.8 (CCH₂), 29.1 (CCH₂CH₂), 33.1 (CH₂CH₂Cl), 44.5 (CH₂Cl) 121.9 (2 C, CCHC), 131.6 (2 C, NCCCH), 140.5 (2 C, NCCCH), 145.6 (NCCCH₂), 154.3 (2 C, NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = -146.40 bis -146.65 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃): δ = -1.91 (t, *J* = 32.9 Hz) ppm. M (C₁₇H₂₂BClF₂N₂) = 338.15. MS (CI, CH₅⁺) *m/z* (%): 339 (33, [M+H]⁺), 319 (100). HRMS (EI+):

M ber. für $C_{17}H_{22}BClF_2N_2$, 338.1533; gef. 338.1537. $C_{17}H_{22}BClF_2N_2$ (338.15): ber. C 60.30, H 6.55, N 8.27; gef. C 60.17, H 6.65, N 8.10. $\lambda^{abs} = 496.96$ nm, $\lambda^{em} = 504.92$ nm.

5,5-Difluor-1,3,7,9-tetramethyl-10-[4-(pyrrolidin-1-yl)butyl]-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (116)



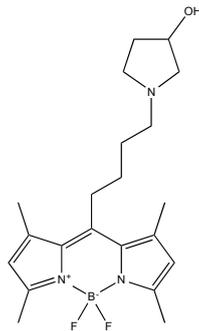
116

Synthese nach **AAV3**:

Verbindung **115** (160 mg, 473 μ mol) und Pyrrolidin (47.0 mg, 662 μ mol, 55.0 μ L) zusammen mit KI (196 mg, 1.18 mmol) und K_2CO_3 (196 mg, 1.42 mmol) in MeCN (5.00 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (*n*-Heptan/EtOAc 6:3, 10% NEt_3).

122 mg (75%). Oranger Feststoff, Smp.: 190 °C Zersetzung. DC: $R_f = 0.29$ (*n*-Heptan/EtOAc = 9:1, 10% NEt_3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3433, 3121, 2969, 2939, 2900, 2794, 1548, 1534, 1507, 1475, 1410, 1367, 1305, 1261, 1223, 1203, 1162, 1111, 1095, 1078, 1058, 1025$ cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS): $\delta = 1.63$ -1.75, (m, 4 H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$) 1.75–1.81 (m, 4 H, $CH_2NCH_2CH_2$), 2.42 (s, 6 H, $NCCCH_3$), 2.44–2.53 (m, 12 H, $CH_2NCH_2CH_2$ und $NCCH_3$), 2.93 (m, 2 H, CCH_2), 6.05 (s, 2 H, $CCHC$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.58$ (2 C, $NCCH_3$), 16.46 (2 C, $NCCCH_3$), 23.55 (2 C, $CH_2NCH_2CH_2$), 28.32 (CCH_2), 29.81 ($CCH_2CH_2CH_2CH_2N$), 29.90 ($CCH_2CH_2CH_2CH_2N$), 54.28, (2 C, $CH_2NCH_2CH_2$), 55.79 ($CH_2NCH_2CH_2$), 121.70 (2 C, $CCHC$), 131.55 ($CCCH_2$), 140.48 (2 C, $NCCCCH_3$), 146.49 (2 C, $NCCCH_3$), 153.89 (2 C, $NCCH_3$) ppm. ^{19}F NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -146.51$ bis -146.69 (m) ppm. ^{11}B (160 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -2.14$ (t, $J = 33.2$ Hz) ppm. M ($C_{21}H_{30}BF_2N_3$) = 373.25 MS (Cl, CH_5^+) m/z (%): 373 (18, $[M+H]^+$), 154 (100). HRMS (EI+): M^+ ber. für $C_{21}H_{30}BF_2N_3$, 373.2501; gef. 373.2503. $\lambda^{abs} = 498.03$ nm, $\lambda^{em} = 504.92$ nm.

5,5-Difluor-10-[4-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)butyl]-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (117)



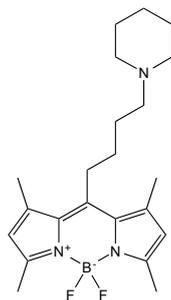
117

Synthese nach **AAV3**:

Verbindung **115** (200 mg, 590 μmol) und 3-Hydroxypyrrolidin (71.9 mg, 826 μmol , 67.0 μL) zusammen mit KI (246 mg, 1.48 mmol) und K_2CO_3 (245 mg, 1.77 mmol) in MeCN (5.00 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (*n*-Heptan/DCM/Isopropanol 4:4:1, 10% NEt_3). Die Produktfraktion wurde anschließend in EtOAc gelöst und dreimal mit gesättigter Zitronensäurelösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde auf 0 °C gekühlt und der pH wert mit KOH auf pH = 7 eingestellt. Anschließend wurde die wässrige Phase dreimal mit CHCl_3 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden nochmal mit H_2O gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt.

75 mg (33%). Oranger Feststoff, Smp.: 171.7-172.5 °C. DC: $R_f = 0.29$ (*n*-Heptan/DCM/*i*-Propanol 4:4:1, 10% NEt_3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3541, 1464, 2932, 2796, 2360, 2342, 1549, 1508, 1475, 1408, 1367, 1340, 1306, 1262, 1224, 1202, 1161, 1078, 1025 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6 , TMS): $\delta = 1.48\text{-}1.56$, (m, 1 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHOH}$) 1.62 (s, 4 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.91-2.00 (m, 1 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHOH}$), 2.26-2.33 (m, 1 H, NCH_2CHOH), 2.34-2.49 (m, 16 H, CH_3 und $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CHOH}$), 2.53-2.55 (m, 1 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHOH}$), 2.64-2.71 (m, 1 H, NCH_2CHOH), 2.89-3.02 (m, 2 H, CCH_2), 4.17 (s, 1 H, CHOH), 4.69 (s, 1 H, OH) 6.23 (s, 2 H, CCHC) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- D_6): $\delta = 14.08$ (2 C, NCCH_3), 15.74 (2 C, NCCCH_3), 27.43 (CCH_2), 28.26 (CCH_2CH_2), 28.99 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 34.34 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOH}$), 52.38, ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOH}$), 54.57 ($\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$), 62.54 (CH_2CHOH), 69.30 (CHOH), 121.65 (2 C, CCHC), 130.73 (2 C, NCCCH_2), 140.91 (2 C, NCCCCH_3), 146.95 (NCCCH_2), 152.99 (2 C, NCCH_3) ppm. ^{19}F NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = -143.70$ bis -143.95 (m) ppm. ^{11}B (160 MHz, CDCl_3): $\delta = -2.19$ (t, $J = 33.4 \text{ Hz}$) ppm. M ($\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}$) = 389.25 MS (FAB, NBA) m/z : 510.5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) HRMS (FAB, NBA): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}$, 390.2523; gef. 390.2526. $\lambda^{\text{abs}} = 498.03 \text{ nm}$, $\lambda^{\text{em}} = 505.82 \text{ nm}$.

5,5-Difluor-1,3,7,9-tetramethyl-10-[4-(piperidin-1-yl)butyl]-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (118)



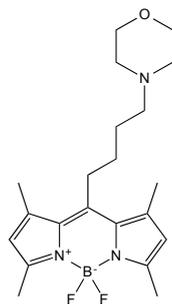
118

Synthese nach **AAV3**:

Verbindung **115** (200 mg, 590 μmol) und Piperidin (70.3 mg, 826 μmol , 82.0 μL) zusammen mit KI (246 mg, 1.48 mmol) und K_2CO_3 (245 mg, 1.77 mmol) in MeCN (5.00 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (Gradient DCM \rightarrow *n*-Heptan/EtOAc 8:1, 10% NEt_3).

195 mg (86%). Oranger Feststoff, Smp.: 182–184 $^\circ\text{C}$. DC: $R_f = 0.24$ (*n*-Heptan/EtOAc = 9:1, 10% NEt_3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3427, 2940, 2796, 2762, 1547, 1534, 1507, 1473, 1443, 1409, 1368, 1338, 1305, 1267, 1253, 1224, 1202, 1161, 1134, 1099, 1060, 1025, 983 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2 , TMS): $\delta = 1.41$, (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) 1.50–1.55 (m, 4 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.63–1.69 (m, 4 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.26–2.37 (m, 6 H, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.45 (s, 6 H, NCCCH_3), 2.46 (s, 6 H, NCCH_3), 2.95–2.99 (m, 2 H, CCH_2), 6.08 (s, 2 H, CCHC) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 14.45$ (2 C, NCCCH_3), 16.38 (2 C, NCCH_3), 24.45 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 25.95 (2 C, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.57 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 28.19 (CCH_2), 29.67 (CCH_2CH_2), 54.64, (2 C, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 58.57 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 121.56 (2 C, CCHC), 131.41 (2 C, NCCCH_2), 140.36 (2 C, NCCCH), 146.38 (NCCCH_2), 153.75 (2 C, NCCH_3) ppm. ^{19}F NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = -146.21$ bis -146.90 (m) ppm. ^{11}B (160 MHz, CDCl_3): $\delta = -2.11$ (t, $J = 33.1$ Hz) ppm. M ($\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{BF}_2\text{N}_3$) = 387.27 MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 388 (37, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 368 (100). HRMS (EI+): M^+ ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{BF}_2\text{N}_3$, 387.2652; gef. 387.2660. $\lambda^{\text{abs}} = 498.03 \text{ nm}$, $\lambda^{\text{em}} = 505.82 \text{ nm}$.

5,5-Difluor-1,3,7,9-tetramethyl-10-(4-morpholinobutyl)-5*H*-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (119)



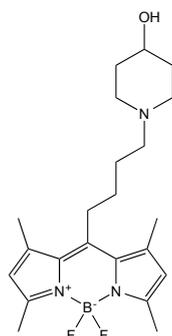
119

Synthese nach **AAV3**:

Verbindung **115** (200 mg, 590 μ mol) und Morpholin (72.0 mg, 826 μ mol, 73.0 μ L) zusammen mit KI (246 mg, 1.48 mmol) und K₂CO₃ (245 mg, 1.77 mmol) in MeCN (5.00 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (*n*-Heptan/EtOAc 6:3, 10% NEt₃).

179 mg (78%). Oranger Feststoff, Smp.: 172-173 °C. DC: R_f = 0.26 (*n*-Heptan/EtOAc 6:3, 10% NEt₃). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3449, 2963, 2944, 2918, 1886, 1855, 1818, 1796, 1766, 2367, 2344, 1734, 1645, 1547, 1507, 1474, 1457, 1408, 1366, 1338, 1305, 1283, 1260, 1201, 1161, 1120, 1096, 1077, 1057, 1206 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, TMS): δ = 1.58–1.78 (m, 4 H, CCH₂CH₂CH₂CH₂N), 2.33–2.41 (m, 6 H, CH₂NCH₂CH₂O), 2.44 (s, 6 H, NCCCH₃), 2.46 (s, 6 H, NCCH₃), 2.92–3.02 (m, 2 H, CCH₂CH₂), 3.64 (t, J = 4.6 Hz, 4 H, NCH₂CH₂O), 6.09 (s, 2 H, CCHC) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): δ = 14.57 (2 C, H₃CCC), 16.58 (2 C, H₃CCN), 27.24, (CCH₂CH₂CH₂CH₂N), 28.49 (CCH₂CH₂CH₂), 29.63 (CCH₂CH₂CH₂CH₂N), 54.13 (2 C, NCH₂CH₂O) 58.17 (CCH₂CH₂CH₂CH₂N), 67.30 (2 C, NCH₂CH₂O), 121.90 (2 C, CH), 131.76 (2 C, CCC), 141.21 (2 C, H₃CCCC), 147.24 (CH₂CC), 154.06 (2C, H₃CCN) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): δ = -146.33 bis -146.71 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃): δ = -2.2 (t, J = 33.0 Hz) ppm. M (C₂₁H₃₀BF₂N₃O) = 389.25 MS (EI, 70 eV) m/z (%): 389.40 (33, M⁺), 369.40 (33), 326.25 (19), 229.25 (27), 140.25 (19), 126.25 (49) 100.25 (100). HRMS (EI⁺): M⁺ ber. für C₂₁H₃₀BF₂N₃O, 389.2445; gef. 389.2456. C₂₁H₃₀BF₂N₃O (389.25): ber. C 64.79, H 7.77, N 10.79; gef. C 64.74, H 7.91, N 10.67. λ^{abs} = 496.96 nm, λ^{em} = 504.892 nm.

5,5-Difluor-10-[4-(4-hydroxypiperidinyl)butyl]-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 $\lambda^4,5 \lambda^4$ -dipyrrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (120)



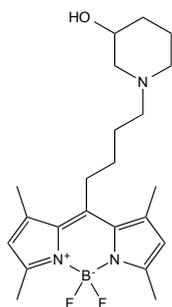
120

Synthese nach **AAV3**:

Verbindung **115** (200 mg, 590 μmol) und 4-Hydroxypiperidin (84.0 mg, 826 μmol) zusammen mit KI (246 mg, 1.48 mmol) und K_2CO_3 (245 mg, 1.77 mmol) in MeCN (5.00 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (EtOAc, 10% NEt_3).

176 mg (74%). Oranger Feststoff, Smp.: 140 °C (dek.). DC: $R_f = 0.24$ (EtOAc, 10% NEt_3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3429, 2931, 2805, 2363, 2344, 1636, 1550, 1510, 1473, 1410, 1367, 1308, 1224, 1201, 1160, 1108, 1078, 1026 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- D_6 , TMS): $\delta = 1.29\text{-}1.39$ (m, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.52-1.65 (m, 4 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.69 (d, $J = 9.8 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.95 (s, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.26-2.38 (m, 2 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.40 (s, 6 H, NCCH_3), 2.43 (s, 6 H, NCCCH_3), 2.67 (s, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.88-2.97 (m, 2 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.41 (s, 1 H, CH_2CHCH_2), 4.55 (s, 1 H, OH), 6.23 (s, 2 H, CCHC) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- D_6): $\delta = 13.97$ (2 C, H_3CCN), 15.65 (2 C, H_3CCC) 26.63 (CCH_2CH_2), 27.28 (CCH_2), 28.68 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 34.31 (2 C, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 50.89 (2 C, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.24 ($\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$) 66.34 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 121.52 (2 C, CCHC), 130.60 (2 C, NCCCH_2), 140.77 (2 C, H_3CCC), 146.86 (NCCCH_2), 152.86 (2 C H_3CCN) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3): $\delta = -143.65$ bis -144.00 (m) ppm. $^{11}\text{B NMR}$ (160 MHz, CDCl_3): $\delta = -2.2$ (t, $J = 32.9 \text{ Hz}$) ppm. M ($\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}$) = 403.26 MS (EI, 70 eV) m/z (%): 403.40 (49, M^+), 383.40 (16), 269.25 (12), 154.25 (13), 140.25 (45), 114.25 (100). HRMS (EI+): M^+ ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}$, 403.2601; gef. 403.2627. $\lambda^{\text{abs}} = 496.963 \text{ nm}$, $\lambda^{\text{em}} = 504.92 \text{ nm}$.

5,5-Difluor-10-[4-(3-hydroxypiperidinyl)butyl]-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 $\lambda^4,5 \lambda^4$ -dipyrrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (121)



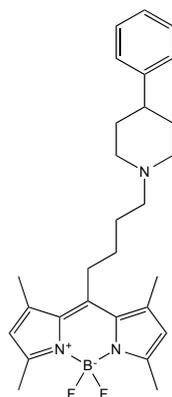
121

Synthese nach **AAV3**:

Verbindung **115** (200 mg, 590 μmol) und 3-Hydroxypiperidin (84.0 mg, 826 μmol) zusammen mit KI (246 mg, 1.48 mmol) und K_2CO_3 (245 mg, 1.77 mmol) in MeCN (5.00 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (*n*-Heptan/EtOAc 8:1, 10% NEt_3). Das erhaltene Produkt wurde anschließend in EtOAc gelöst und dreimal mit Puffer pH = 2 (1 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden unter Eiskühlung mit CHCl_3 versetzt und der pH-Wert mit Puffer pH = 10 (1 M) auf pH = 9 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit CHCl_3 extrahiert und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit.

96 mg (81%). Oranger Feststoff, Smp.: 169 °C. DC: R_f = 0.37 (*n*-Heptan/Ethylacetat (8:1, 10% NEt_3)). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3444, 2937, 2865, 2803, 2362, 2343, 1718, 1636, 1549, 1506, 1474, 1409, 1368, 1305, 1263, 1224, 1162, 10993 1079, 1059, 1027 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6 , TMS): δ = 0.98–1.08 (m, 1 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.30–1.41 (m, 1 H, NCH_2CH), 1.54–1.66 (m, 6 H, ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$)), 1.70–1.82 (m, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.26–2.37 (m, 2 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.40 (s, 6 H, H_3CCN), 2.43 (s, 6 H, H_3CCC), 2.64 (d, J = 10.1 Hz, 1 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.82 (d, J = 10.4 Hz, 1 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.90–2.98 (m, 2 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.37–3.45 (m, 1 H CCH_2), 4.58 (d, J = 5.0 Hz, 1 H, OH), 6.23 (s, 2 H CCHC) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- D_6): δ = 13.97 (2 C, H_3CCN), 15.68 (2 C, H_3CCC), 23.11 (NCH_2CH), 26.47 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 27.32 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 28.70 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 33.32 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 52.86 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.47 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 61.23 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 65.96 (NCH_2CH), 121.53 (2 C, CCHC), 130.60 (2 C, CCC), 140.77 (2 C, H_3CCC), 146.83 (NCCCH_2), 152.87 (2 C, H_3CCN) ppm. ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO- D_6): δ = -143.40 bis -144.15 (m) ppm. ^{11}B NMR (160 MHz, DMSO- D_6): δ = -2.2 (t, J = 32.9 Hz) ppm. M ($\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}$) = 403.26 MS (EI, 70 eV) m/z (%): 403.25 (31, M^+), 383.25 (21), 114.25 (100), HRMS (EI+): M^+ ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}$, 403.2601; gef. 403.2597. λ^{abs} = 496.96 nm, λ^{em} = 504.92 nm.

5,5-Difluor-1,3,7,9-tetramethyl-10-[4-(4-phenylpiperidinyl)butyl]-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (122):



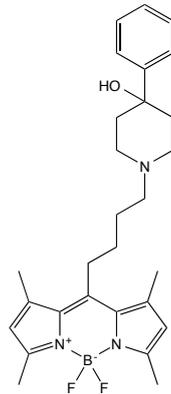
122

Synthese nach **AAV3**:

Verbindung **115** (200 mg, 590 μ mol) und 4-Phenylpiperidin (**65**) (137 mg, 826 μ mol) zusammen mit KI (246 mg, 1.48 mmol) und K_2CO_3 (245 mg, 1.77 mmol) in MeCN (5.00 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (1.n-Heptan/EtOAc 7:2, 10% NEt_3 2. Gradient: n-Heptan/EtOAc 7:2 \rightarrow n-Heptan/EtOAc 7:2, 10% NEt_3).

235 mg (86%). Oranger Feststoff, Smp.: 166.8 $^{\circ}C$. DC: $R_f = 0.3$ (n-Heptan/Ethylacetat (7:2, 10% NEt_3)). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3425, 3020, 2965, 2927, 2862, 2907, 2770, 2742, 1550, 1507, 1475, 1446, 1410, 1376, 1367, 1310, 1256, 1225, 1202, 1159, 1101, 1074, 1066, 1028\text{ cm}^{-1}$. 1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2 , TMS): $\delta = 1.55\text{--}1.76$ (m, 6 H, $CCH_2CH_2CH_2CH_2N$ und NCH_2CH_2CH), 1.76–1.86 (m, 2 H, NCH_2CH_2CH), 2.00 (td, $J = 11.7/2.5$ Hz, 2 H, NCH_2CH_2CH), 2.36 – 2.43 (m, 2H, $CH_2NCH_2CH_2CH$), 2.43–2.55 (m 13 H, $NCCH_3$ und $NCCCH_3$ und $C_{ar}CH$), 2.91–3.05 (m, 4 H, $CCH_2CH_2CH_2CH_2NCH_2$), 6.09 (s, 2 H CCHC), 7.15–7.20 (m, 1 H, $CCCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}$), 7.20–7.25 (m, 2 H, $CCCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}$), 7.26–7.32 (m, 2 H, $CCCH_{ar}$) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CD_2Cl_2 , TMS): $\delta = 14.57$ (2 C, $NCCH_3$), 16.59 (2 C, $NCCCH_3$), 27.92 ($CCH_2CH_2CH_2CH_2N$), 28.60 ($CCH_2CH_2CH_2CH_2N$), 29.84 ($CCH_2CH_2CH_2CH_2N$), 34.03 (2 C, NCH_2CH_2CH), 43.16 (NCH_2CH_2CH), 54.77 (2 C, NCH_2CH_2CH), 58.16 ($CH_2NCH_2CH_2CH$), 121.87 (2 C, CCHC), 126.39 ($CC_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H$), 127.22 (2 C, $CC_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H$), 128.72 (2 C, $CC_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H$), 131.80 (2 C, $NCCCH_2$), 141.26 (2 C, $NCCCH_3$), 147.17 ($NCCCH_2$), 147.42 (CC_{ar}), 154.02 (2 C, $NCCH_3$) ppm. ^{19}F NMR (470 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = -144.96$ bis -148.49 (m) ppm. ^{11}B NMR (160 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = -0.45$ (t, $J = 32.9$ Hz) ppm. M ($C_{28}H_{36}BF_2N_3$) = 463.29 MS (ESI+) m/z (%): 464.30 (100, $[M+H]^+$). HRMS (ESI+): $[M+H]^+$ ber. für $C_{28}H_{37}BF_2N_3$, 464.3043; gef. 464.3042 $C_{28}H_{36}BF_2N_3$ (389.25): ber. C 72.57, H 7.83 N 9.07; gef. C 72.43, H 7.74, N 9.10. $\lambda^{abs} = 496.96$ nm, $\lambda^{em} = 504.92$ nm.

5,5-Difluor-10-[4-(4-hydroxy-4-phenylpiperidiny)butyl]-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 $\lambda^4,5 \lambda^4$ -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (123)



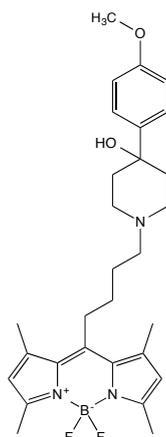
123

Synthese nach **AAV3**:

Verbindung **115** (200 mg, 590 μmol) und 4-Hydroxy-4-phenylpiperidin (146 mg, 826 μmol) zusammen mit KI (246 mg, 1.48 mmol) und K_2CO_3 (245 mg, 1.77 mmol) in MeCN (5.00 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (n-Heptan/EtOAc 6:3, 10% NEt_3).

222 mg (78%). Oranger Feststoff, Smp.: 184.3-186.1 $^\circ\text{C}$. DC: $R_f = 0.27$ (n-Heptan/EtOAc = 6:3, 10% NEt_3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3556, 2478, 2953, 2925, 2794, 2769, 1551, 1511, 1473, 1467, 1445, 1410, 1368, 1307, 1269, 1255, 1202, 1158, 1129, 1108, 1079, 1046, 1025 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6 ; TMS): $\delta = 1.55\text{--}1.71$ (m, 6 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 1.88 (td, $J = 13.0/4.3$ Hz, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 2.31–2.43 (m, 10 H, H_3CCN und $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 2.46 (s, 6 H, H_3CCC), 2.65 (d, $J = 10.2$ Hz, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 2.99 (m, 2 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.77 (s, 1 H, OH), 6.25 (s, 2 H, CCHC), 7.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H, $\text{CCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.31 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H, $\text{CCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.45–7.49 (m, 2 H, $\text{CCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- D_6): $\delta = 14.10$ (2 C, H_3CCN), 15.81 (2 C, H_3CCCN), 26.73 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 27.50 (NCCCCH_2), 28.95 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 38.08 (2 C, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 49.14 (2 C, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 56.81 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 69.69 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 121.68 (2 C, CCHC), 124.78 (2 C, $\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 126.15 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{H}$), 127.85 (2 C, $\text{CC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{H}$), 130.76 (2 C, NCCCCH_2), 140.92 (2 C, H_3CCCN), 147.06 (NCCCCH_2), 150.33 (CC_{ar}), 152.99 (2 C, H_3CCN) ppm. ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO): $\delta = -143.68$ bis -143.93 (m) ppm. ^{11}B NMR (160 MHz, DMSO): $\delta = -2.3$ (t, $J = 32.6$ Hz) ppm. M ($\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}$) = 479.29 MS (EI, 70 eV) m/z (%): 479.50 (30, M^+), 269.25 (10), 229.15 (15), 216.25 (21), 190.25 (42), 172.25 (17), 83.00 (100). HRMS (EI+): M ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}$, 479.2914; gef. 479.2916. $\lambda^{\text{abs}} = 498.03 \text{ nm}$, $\lambda^{\text{em}} = 504.92 \text{ nm}$.

5,5-Difluor-10-{4-[4-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)piperidinyl]butyl}-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 $\lambda^4,5 \lambda^4$ -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (124)



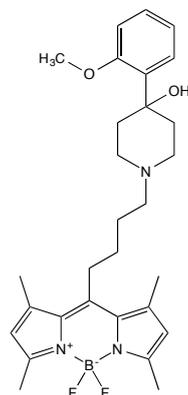
124

Synthese nach **AAV3**:

Verbindung **115** (100 mg, 295 μmol) und 4-(4-Methoxyphenyl)piperidin-4-ol (**68**) (86.0 mg, 413 μmol) zusammen mit KI (122 mg, 737 μmol) und K_2CO_3 (122 mg, 885 μmol) in MeCN (2.50 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (n-Heptan/EtOAc 5:4, 10% NEt_3).

115 mg (74%). Oranger Feststoff, Smp.: 189.6-190.4 $^\circ\text{C}$. DC: $R_f = 0.27$ (EtOAc/n-Heptan 5:4, 10% NEt_3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3440, 3411, 2988, 2945, 2924, 2865, 2804, 2769, 2366, 2345, 1609, 1546, 1508, 1471, 1458, 1443, 1411, 1375, 1366, 1341, 1304, 1266, 1255, 1201, 1162, 1134, 1103, 1059, 1028 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2 , TMS): $\delta = 1.68\text{--}1.75$ (m, 6 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 2.04 (td, $J = 13.2/4.4$ Hz, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{axC}$), 2.38 (t, $J = 10.9$ Hz, 2 H, $\text{NCH}_2\text{axCH}_2\text{C}$), 2.42–2.50 (m, 14 H_3CC und $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.74 (d, $J = 11.2$ Hz, 2 H, $\text{NCH}_2\text{eqCH}_2\text{C}$), 2.96–3.06 (m, 2 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 6.09 (s, 2 H, CCHC), 6.85–6.89 (m, 2 H, $\text{CCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}$), 7.39–7.43 (m, 2 H_{ar} , $\text{CCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}$) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CD_2Cl_2 , TMS): $\delta = 14.58$ (2 C, NCCCH_3), 16.59 (2 C, NCCH_3), 27.85 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 28.59 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 29.83 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 39.03 (2 C, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 49.99 (2 C, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 55.61 (H_3CO), 57.95 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 71.16 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 113.84 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{O}$), 121.90 (CCHC), 126.17 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{O}$), 131.79 (NCC), 141.26 (3 C, H_3CCC und $\text{CH}_2\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 147.37 (CCCCH_2), 154.04 (2 C, NCCH_3), 158.96 (H_3CO) ppm. ^{19}F NMR (470 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = -143.39$ bis -146.68 (m) ppm. ^{11}B NMR (160 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = -2.14$ (t, $J = 33.0$ Hz) ppm. M ($\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2$) = 509.30 MS (FAB, NBA) m/z : 510.5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). HRMS (FAB, NBA): $[\text{M}+\text{H}]^+$. ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 510.3098; gef. 510.3124. $\lambda^{\text{abs}} = 498.03 \text{ nm}$, $\lambda^{\text{em}} = 504.92 \text{ nm}$.

5,5-Difluor-10-{4-[4-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)piperidinyl]butyl}-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (125)



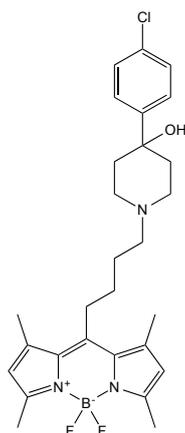
125

Synthese nach **AAV3**:

Verbindung **115** (100 mg, 295 μ mol) und 4-(2-Methoxyphenyl)piperidin-4-ol (**69**) (86.0 mg, 413 μ mol) zusammen mit KI (122 mg, 737 μ mol) und K_2CO_3 (122 mg, 885 μ mol) in MeCN (2.50 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (1. *n*-Heptan/EtOAc 5:4, 10% NEt_3 , 2. Gradient: *n*-Heptan/EtOAc 5:4 \rightarrow *n*-Heptan/EtOAc 5:4, 10% NEt_3).

121 mg (81%). Oranger Feststoff, Smp.: 173.5-174.8 °C. DC: R_f = 0.27 (*n*-Heptan/EtOAc 5:4, 10% NEt_3). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3548, 3425, 2934, 2807, 2360, 2343, 16545, 1637, 1629, 1551, 1533, 1509, 1488, 1466, 1466, 1407, 1370, 1307, 1260, 1232, 1208, 1159, 1137, 1097, 1080, 1042, 1023 cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6 , TMS): δ = 1.37 (d, J = 13.2 Hz, 2 H, $NCH_2CH_{2,ax}C$), 1.59–1.74 (m, 4 H, $CCH_2CH_2CH_2CH_2N$), 2.25–2.49 (m, 16 H, H_3CC und $CCH_2CH_2CH_2CH_2N$ und NCH_2CH_2C), 2.62 (d, J = 9.6 Hz, 2 H, NCH_2CH_2C), 2.96–3.04 (m, 2 H, $CCH_2CH_2CH_2CH_2N$), 3.76 (s, 3 H, H_3CO), 4.62 (s, 1 H, OH), 6.26 (s, 2 H, CCHC), 6.92 (t, J = 7.5 Hz, 1 H, $CCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C$), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, $CCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C$), 7.20 (td, J = 8.1/1.7 Hz, 1 H, $CCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C$), 7.57 (dd, J = 7.7/1.7 Hz, 1 H, $CCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C$) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- D_6 , TMS): δ = 13.98 (2 C, H_3CCN), 15.68 (2 C, H_3CCC), 26.53 ($CCH_2CH_2CH_2CH_2N$), 27.32 ($CCH_2CH_2CH_2CH_2N$), 28.79 ($CCH_2CH_2CH_2CH_2N$), 34.57, (2 C, NCH_2CH_2C) 48.98 (2 C, NCH_2CH_2C), 55.12 (H_3CO), 56.54 ($CCH_2CH_2CH_2CH_2N$), 70.08 (CH_2CC_{ar}), 115.53 ($C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}HC_{ar}HC_{ar}$), 120.02 ($C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}HC_{ar}HC_{ar}$), 121.49 (2 C, CCHC), 126.42 ($C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}HC_{ar}HC_{ar}$), 127.64 ($C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}HC_{ar}HC_{ar}$), 130.63 ($NCCCH_2$), 136.72 ($CC_{ar}C_{ar}H$), 140.87 (2 C, $NCCCH_3$), 147.04 (2 C, $NCCCH_3$), 152.86 (2 C, H_3CCN), 156.17 ($C_{ar}OCH_3$) ppm. ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO- D_6): δ = -143.61 -144.00 ppm. ^{11}B NMR (160 MHz, DMSO- D_6): δ = -2.1 (t, J = 32.9 Hz) ppm. M ($C_{29}H_{38}BF_2N_3O_2$) = 509.30 MS (FAB, NBA) m/z : 510.5 ($[M+H]^+$) HRMS (FAB, NBA): $[M+H]^+$ ber. für $C_{29}H_{39}BF_2N_3O_2$, 510.3098; gef. 510.3108. λ^{abs} = 498.03 nm, λ^{em} = 505.82 nm.

10-{4-[4-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxypiperidiny]butyl}-5,5-difluor-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (126)



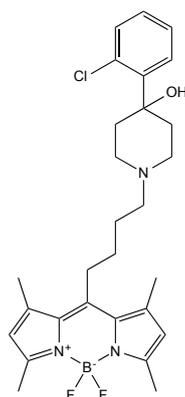
126

Synthese nach **AAV3**:

Verbindung **115** (100 mg, 295 μ mol) und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin-4-ol (**70**) (87.0 mg, 413 μ mol) zusammen mit KI (122 mg, 737 μ mol) und K_2CO_3 (122 mg, 885 μ mol) in MeCN (2.50 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (*n*-Heptan/EtOAc 5:4, 10% NEt_3).

124 mg (82%). Oranger Feststoff, Smp.: 217.7-218.9 °C. DC: R_f = 0.37 (EtOAc/*n*-Heptan 5:4, 10% NEt_3). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3573, 3425, 2947, 2923, 2820 2362, 2345 1637, 1549, 1507, 1481, 1405, 1370, 1348, 1307, 1244, 1203, 1160, 1130 1083 cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6 , TMS): δ = 1.57 (d, J = 12.0 Hz, 2 H, $NCH_2CH_{2,ax}C$), 1.60–1.69 (m, 4 H, $CCH_2CH_2CH_2CH_2N$), 1.86 (td, J = 12.9/4.1 Hz, 2 H, $NCH_2CH_{2,eq}C$), 2.34 (t, J = 10.7 Hz, 2 H, $NCH_{2,eq}CH_2C$), 2.38–2.41 (m, 8 H $CCH_2CH_2CH_2CH_2N$ und H_3CCN), 2.46 (s, 6 H, H_3CCCN), 2.64 (d, J = 10.8 Hz, 2 H, $NCH_{2,ax}CH_2C$), 2.94–3.02 (m, 2 H, $CCH_2CH_2CH_2CH_2N$), 4.89 (s, 1 H, OH), 6.25 (s, 2 H CCHC), 7.34–7.38 (m, 2 H $CCH_{ar}CH_{ar}CCl$), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, $CCH_{ar}CH_{ar}CCl$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- D_6 , TMS): δ = 13.97 (2 C, H_3CCCN), 15.69 (2 C, H_3CCN), 26.58 ($CCH_2CH_2CH_2CH_2N$), 27.38 ($CCH_2CH_2CH_2CH_2N$), 28.83 ($CCH_2CH_2CH_2CH_2N$), 37.81 (2 C, NCH_2CH_2C), 48.90 (2 C, NCH_2CH_2C), 56.66 ($CCH_2CH_2CH_2CH_2N$), 69.44 (NCH_2CH_2C), 121.55 (2 C, CCHC), 126.74 (2 C, $C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}Cl$), 127.64 (2 C, $C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}Cl$), 130.64 ($C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}Cl$ und $NCCCH_2$), 140.79 (2 C, H_3CCCN), 146.92 (2 C, CHCCC), 149.05 ($C_{ar}Cl$), 152.87 (2 C, H_3CCN) ppm. ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO): δ = -143.68 bis -143.94 (m) ppm. ^{11}B NMR (160 MHz, DMSO): δ = -2.3 (t, J = 32.2 Hz) ppm. M ($C_{28}H_{35}BF_2ClN_3O$) = 513.25 MS (EI, 70 eV) m/z (%): 513.4 (2, M^+), 296.4 (11), 295.40 (51), 157.25 (12), 170.25 (54), 156.25 (100). HRMS (EI+): M^+ ber. für $C_{28}H_{35}BF_2ClN_3O$, 513.2524; gef. 513.2513. λ^{abs} = 496.96 nm, λ^{em} = 504.92 nm.

10-[4-[4-(2-Chlorphenyl)-4-hydroxypiperidiny]butyl]-5,5-difluor-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (127)



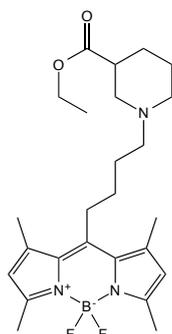
127

Synthese nach **AAV3**:

Verbindung **115** (200 mg, 590 μmol) und 4-(2-Chlorphenyl)piperidin-4-ol (**71**) (175 mg, 826 μmol) zusammen mit KI (245 mg, 1.48 mmol) und K_2CO_3 (245 mg, 1.77 mmol) in MeCN (5.00 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (1. *n*-Heptan/EtOAc 4:5, 10% NEt_3 , 2. Gradient: *n*-Heptan/EtOAc 4:5 \rightarrow *n*-Heptan/EtOAc 4:5, 10% NEt_3).

276 mg (91%). Oranger Feststoff, Smp.: 217.7-218.9 °C. DC: $R_f = 0.37$ (EtOAc/*n*-Heptan 5:4, 10% NEt_3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3553, 3537, 3442, 2926, 2861, 2820, 1550, 1508, 1469, 1433, 1407, 1372, 1307, 1262, 1225, 1204, 1158, 1107, 1079, 1063, 1039 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6 , TMS): $\delta = 1.49$ (d, $J = 12.3$ Hz, 2 H, NCH_2CH_2 ,_{ax}C), 1.66 (s, 4 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.32–2.42 (m, 10 H, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$, und NCCH_3), 2.47 (s, 6 H, NCCCH_3), 2.57 (td, $J = 12.8/4.0$ Hz, 2 H, NCH_2CH_2 ,_{eq}C), 2.67 (d, $J = 9.9$ Hz, 2 H, NCH_2 ,_{ax} CH_2 ,C), 2.95–3.04 (m, 2 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.99 (s, 1 H, OH), 6.24 (s, 2 H, CCHC), 7.25 (td, $J = 7.6/1.7$ Hz, 1 H, $\text{CCCCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.32 (dd, $J = 7.8/1.3$ Hz, 1 H, CCCCH_{ar}), 7.34–7.38 (m, 1 H, $\text{CCCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.82 (dd, $J = 8.0/1.6$ Hz, 1 H, CCCH_{ar}) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- D_6): $\delta = 14.07$ (2 C, NCCH_3), 15.79 (2 C, NCCCH_3), 26.71 ($\text{NCCCH}_2\text{CH}_2$), 27.47 (NCCCH_2), 28.92 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 34.11 (2 C, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 49.02 (2 C, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 56.64 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 70.83 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 121.60 (2 C, CCHC), 127.01 ($\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 128.27 (2 C, $\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{H}$), 128.34 ($\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{H}$), 130.53 ($\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 130.72 (2 C, NCCCH_2), 131.33 ($\text{CC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{HC}_{\text{ar}}\text{H}$), 140.91 (2 C, NCCCH_3), 145.62 (CC_{ar}), 147.07 (NCCCH_2), 152.96 (2 C, NCCH_3) ppm. ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO- D_6): $\delta = -144.22$ bis -143.34 (m) ppm. ^{11}B NMR (160 MHz, DMSO- D_6): $\delta = -0.55$ (t, $J = 32.8$ Hz) ppm. M ($\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{BCIF}_2\text{N}_3\text{O}$) = 513.25 MS (EI, 70 eV) m/z (%): 513.4 (12, M^+), 189.01 (100). HRMS (EI+): M^+ ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{BCIF}_2\text{N}_3\text{O}$, 513.2524; gef. 513.2524. $\lambda^{\text{abs}} = 496.96 \text{ nm}$, $\lambda^{\text{em}} = 504.92 \text{ nm}$.

10-[4-[3-(Ethoxycarbonyl)piperidiny]butyl]-5,5-difluor-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (*rac*-122)



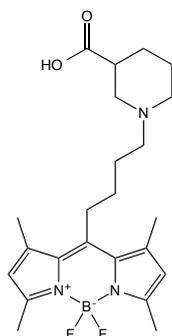
***rac*-128**

Synthese nach **AAV3**:

Verbindung **115** (300 mg, 885 μ mol) und Piperidin-3-carbonsäureethylester (*rac*-**102**) (201 mg, 1.24 mmol, 0.20 mL) zusammen mit KI (367 mg, 2.21 mmol) und K_2CO_3 (367 mg, 2.65 mmol) in MeCN (7.50 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (1. *n*-Heptan/EtOAc 8:1, 10% NEt_3 , 2. Gradient: *n*-Heptan/EtOAc 8:1 \rightarrow *n*-Heptan/EtOAc 8:1, 10% NEt_3).

327 mg (80%). Oranger Feststoff, Smp.: 109.1 $^{\circ}C$. DC: $R_f = 0.2$ (*n*-Heptan/EtOAc 8:1, 10% NEt_3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3383, 2934, 2865, 2806, 1730, 1550, 1511, 1470, 1410, 1371, 1309, 1263, 1224, 1202, 1158, 1078, 1029, 986\text{ cm}^{-1}$. 1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2 , TMS): $\delta = 1.21$ (t, $J = 7.1$, 3 H, OCH_2CH_3), 1.36–1.57 (m, 2 H, $NCH_2CH_2CH_2CHCH_2$), 1.57–1.75 (m, 5 H, $CCH_2CH_2CH_2CH_2NCH_2CH_2CH_2CHCH_2$), 1.84–1.92 (m, 1 H, $NCH_2CH_2CH_2CHCH_2$), 1.97 (t, $J = 10.7$, 1 H, $NCH_2CH_2CH_2CHCH_2$), 2.12 (t, $J = 10.8$, 1 H, $NCH_{2,ax}CH_2CH_2CHCH_2$), 2.35–2.40 (m, 2 H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2C$), 2.40–2.48 (m, 13 H, $NC(CH_3)CHC(CH_3)$ und $NCH_2CH_2CH_2CHCH_2$), 2.70 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H, $NCH_{2,ax}CH_2CH_2CHCH_2$), 2.91 (d, $J = 11.2$, 1 H, $NCH_2CH_2CH_2CHCH_2$), 2.93–2.99 (m, 2 H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2C$), 4.07 (qd, $J = 7.1/2.8$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 6.08 (s, 2 H, CCHC) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CD_2Cl_2 , TMS): $\delta = 14.41$ (OCH_2CH_3), 14.60 (2 C, $NCCH_3$), 16.57 (2 C, $NCCCH_3$), 25.05 (CH_2CH_2CH), 27.44 ($NCH_2CH_2CH_2CH$), 27.74 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2C$), 28.55 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2C$), 29.75 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2C$), 42.35 ($NCH_2CH_2CH_2CH$), 53.42 ($NCH_2CH_2CH_2CH$), 55.91 ($NCHCH_2$), 58.06 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2C$), 60.57 (OCH_2CH_3), 121.88 (2 C, CCHC), 131.78 (2 C, $NCCCH_3$), 141.26 (2 C, $NCCCH_3$), 147.35 ($NCCCH_2$), 154.03 (2 C, $NCCH_3$), 174.43 ($CH(CO)OCH_2$) ppm. ^{19}F NMR (470 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = -146.30$ bis -146.70 (m) ppm. ^{11}B NMR (160 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = -0.5$ (t, $J = 32.9$ Hz) ppm. M ($C_{25}H_{36}BF_2N_3O_2$) = 459.29 MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 460 (44, $[M+H]^+$), 440 (100). HRMS (EI+): M^+ ber. für $C_{25}H_{36}BF_2N_3O_2$, 459.2869; gef. 459.2872.

10-[4-(3-Carboxypiperidiny)butyl]-5,5-difluor-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 $\lambda^4,5 \lambda^4$ -dipyrrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (*rac*-123)



***rac*-129**

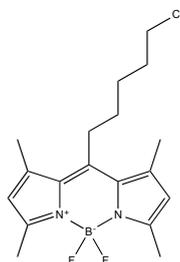
Synthese nach **AAV6**:

Verbindung *rac*-128 (322 mg, 0.70 mmol) in 10.0 mL Lösungsmittel (DCM/MeOH, 2:1) und LiOH (42.0 mg, 1.75 mmol) gelöst in H₂O (1.75 mL). Der Reaktionsansatz wurde nach 4 d aufgearbeitet. Dazu wurde der pH-Wert mit Phosphatpuffer (1 M) auf pH 7 eingestellt und dreimal mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde in bidest. H₂O gelöst, über einen Spritzenfilter (0.2 μ m) gefiltert und das H₂O durch Gefriertrocknung entfernt.

214 mg (71%). Oranger Feststoff, Smp.: 118.9 °C. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3432, 2932, 2868, 1708, 1550, 1511, 1474, 1408, 1371, 1308, 1265, 1224, 1200, 1159, 1080, 1026 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄, 40 °C, TMS): δ = 1.50 – 1.92 (m, 8 H, CH₂CH₂CH₂NCH₂CH₂CH₂CH), 1.97 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, CCHCH₂CH₂), 2.27 – 2.36 (m, 1 H, NCH₂CH), 2.41 (s, 6 H, NCCH₃), 2.49 (s, 6 H, CCCH₃), 2.56 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH₂NCH₂CH), 2.67 (s, 1 H, CHCO), 2.90–3.04 (m, 3 H, CCH₂ und NCH₂CH₂CHCH), 3.11 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H, NCH₂CH), 6.08 (s, 2 H, CCHC) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, C₂D₂Cl₄, 40 °C): δ = 14.76 (2 C, NCCH₃), 16.60 (2 C, CCCH₃), 22.04 (NCH₂CH₂CH₂CH), 26.38 (NCH₂CH₂CH₂CH), 26.50 (CCH₂CH₂), 28.09 (CCH₂), 29.58 (CCH₂CH₂CH₂), 40.21 (CHCO), 53.47 (NCH₂CH₂CH₂CH), 55.24 (NCH₂CH), 57.28 (CH₂NCH₂CH), 122.14 (2 C, CCHC), 131.50 (2 C, NCCCH₃), 140.62 (2 C, NCCCH₂), 145.46 (NCCCH₂), 154.45 (2 C, NCCH₃), 176.43 (CO) ppm. ¹⁹F NMR (375 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = -145.10 bis -145.85 (m) ppm. ¹¹B NMR (128 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = -0.5 (t, *J* = 33. Hz) ppm. M (C₂₃H₃₂BF₂N₃O₂) = 431.25 MS (FAB⁺, NBA) *m/z* (%): 432.3 ([M+H]⁺). HRMS (FAB⁺, NBA): [M+H]⁺ ber. für C₂₃H₃₃BF₂N₃O₂, 432.2628; gef. 432.2623. λ^{abs} = 498.03 nm, λ^{em} = 505.82 nm.

5.6 Versuche zu Kapitel 3.1.3.4

10-(5-Chlorpentyl)-5,5-difluoro-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (132)



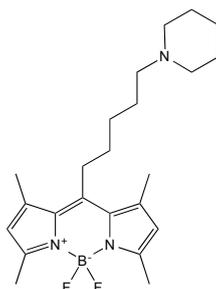
132

Synthese nach **AAV1**:

5-Chlorhexanylchlorid (476 mg, 2.80 mmol, 340 μ L) und 2,4-Dimethylpyrrol (761 mg, 8.00 mmol, 825 μ L) in DCM (45.0 mL), sowie NEt_3 (1.40 g, 13.4 mmol, 1.90 mL) und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.70 g, 19.3 mmol, 2.45 mL) in Toluol (95.0 mL) und DCM (5.00 mL). Das Rohprodukt wurde mittels Flash-SC (*n*-Heptan/EtOAc = 9:1) gereinigt.

391 mg (39%). Oranger Feststoff, Smp.: 134 °C. DC: R_f = 0.29 (*n*-Heptan/EtOAc = 9:1). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3442, 2959, 2959, 2937, 2869, 1547, 1533, 1509, 1474, 1446, 1408, 1371, 1347, 1307, 1270, 1224, 1202, 1158, 1108, 1081, 1060, 1026 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 1.60–1.71 (m, 4 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.79–1.88 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 2.41 (s, 6 H, NCCCH_3), 2.51 (s, 6 H, NCCH_3), 2.93–2.98 (m, 2 H, CCH_2), 3.57 (t, J = 6.5 Hz, 2 H, CH_2Cl), 6.06 (s, 2 H, CCHC) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 14.59 (2 C, NCCH_3), 16.54 (2 C, NCCCH_3), 27.47 (CCH_2CH_2) 28.38 (CCH_2), 31.19 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 32.23 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 44.76 (CH_2Cl), 121.82 (2 C, CCHC), 131.52 (2 C, NCCCH_2), 140.38 (2 C, NCCCH), 146.06 (NCCCH_2), 154.08 (2 C, NCCH) ppm. ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ = -146.43 bis -146.72 (m) ppm. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ = -2.16 (t, J = 33.0 Hz) ppm. M ($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BCIF}_2\text{N}_2$) = 352.17. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 353.20 (33, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 333.20 (100). HRMS (EI+): M^+ ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BCIF}_2\text{N}_2$, 352.1689; gef. 352.1688. λ^{abs} = 496.06 nm, λ^{em} = 5034.88 nm.

5,5-Difluor-1,3,7,9-tetramethyl-10-[5-(piperidinyl)pentyl]-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (133)



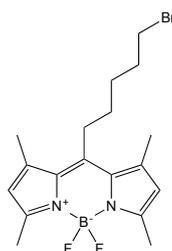
133

Synthese nach **AAV4**:

Verbindung **136** (117 mg, 295 μmol) und Piperidin (35.0 mg, 413 μmol , 42.0 μL) zusammen mit K_2CO_3 (122 mg, 855 μmol) in MeCN (2.50 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (*n*-Heptan/EtOAc 8:1, 10% NEt_3).

93.2 mg (78%). Oranger Feststoff, 102.7–103.7 °C. DC: $R_f = 0.2$ (*n*-Heptan/EtOAc 8:1, 10% NEt_3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3119, 2932, 2861, 2851, 1797, 1759, 1734, 1689, 1667, 1550, 1507, 1473, 1443, 1410, 1370, 1350, 1305, 1278, 1260, 1248, 1224, 1202, 1164, 1106, 1069, 1011 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2 , TMS): $\delta = 1.41$ (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.47–1.57 (m, 8 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.64 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.26 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.32 (s, 4 H, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.43 (s, 6 H, NCCCH_3), 2.46 (s, 6 H, NCCH_3), 2.93–2.97 (m, 2 H, CCH_2), 6.09 (s, 2 H, CCHC) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CD_2Cl_2 , TMS): $\delta = 14.57$ (2 C, NCCH_3), 16.60 (2 C, NCCCH_3), 24.98 ($\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26.47 (2 C, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.02 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.58 (CCH_2CH_2), 28.94 (CCH_2), 32.12 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 55.00 (2 C, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 59.29 ($\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 121.87 (2 C, CCHC), 131.76 (2 C, NCCCH_2), 141.20 (2 C, NCCCH), 147.39 (NCCCH_2), 153.99 (2 C, NCCH) ppm. ^{19}F NMR (470 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = -146.18$ bis -146.74 (m) ppm. ^{11}B NMR (160 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = -2.23$ (t, $J = 33.0$ Hz). M ($\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{BF}_2\text{N}_3$) = 401.28. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 402.25 (44, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 382.25 (100). HRMS (EI+): M^+ ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{BF}_2\text{N}_3$, 401.2808; gef. 401.2815. $\lambda^{\text{abs}} = 496.96 \text{ nm}$, $\lambda^{\text{em}} = 504.92 \text{ nm}$.

10-(5-Brompentyl)-5,5-difluor-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 $\lambda^4,5 \lambda^4$ -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (136**)^[102]**



136

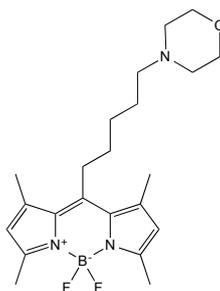
Die Verbindung wurde 2011 von Tram *et al.* publiziert. Anders als in der publizierten Synthese wurde auf die Überschichtung mit Hexan und Kühlung des Ansatzes auf -4 °C für 12 h verzichtet. Die publizierten analytischen Daten (^1H und ^{13}C NMR) stimmen überein.

Synthese nach **AAV1**:

5-Bromvalerylchlorid (1.71 g, 8.00 mmol, 1.22 mL) und 2,4-Dimethylpyrrol (1.57 g, 16.0 mmol, 1.69 mL) DCM (90.0 mL), sowie NEt_3 (3.89 g, 38.0 mmol, 5.35 mL) und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (7.83 g, 55.0 mmol, 7.00 mL) in Toluol (190 mL) und DCM (10.0 mL). Das Rohprodukt wurde mittels Flash-SC (*n*-Heptan/EtOAc = 9:1) gereinigt.

1.43 g (45%). Oranger Feststoff, Smp.: 134 °C. DC: $R_f = 0.27$ (*n*-Heptan/EtOAc = 9:1). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3442, 2956, 2929, 2867, 1552, 1532, 1509, 1475, 1439, 1408, 1371, 1340, 1307, 1270, 1251, 1224, 1200, 1157, 1106, 1079, 1070, 1062, 1026 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 1.62\text{--}1.68$ (m, 4 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.85–1.99 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 2.42 (s, 6 H, NCCCH_3), 2.51 (s, 6 H, NCCH_3), 2.93–2.98 (m, 2 H, CCH_2), 3.43 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2Br), 6.06 (s, 2 H, CCHC) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 14.60$ (2 C, NCCH_3), 16.56 (2 C, NCCCH_3), 28.35 (CCH_2), 28.70 (CCH_2CH_2), 31.04 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 32.32 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 33.54 (CH_2Br), 121.82 (2 C, CCHC), 131.50 (2 C, NCCCH_2), 140.37 (2 C, NCCCH), 146.01 (NCCCH_2), 154.07 (2 C, NCCH) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3): $\delta = -147.06$ bis -146.13 (m) ppm. $^{11}\text{B NMR}$ (160 MHz, CDCl_3): $\delta = -2.16$ (t, $J = 33.0 \text{ Hz}$) ppm. M ($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BBrF}_2\text{N}_2$) = 396.11. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 397.15 (33, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 379.15 (100). HRMS (EI+): M^+ ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BBrF}_2\text{N}_2$, 396.1184; gef. 396.1174. $\lambda^{\text{abs}} = 496.96 \text{ nm}$, $\lambda^{\text{em}} = 503.88 \text{ nm}$.

5,5-Difluor-1,3,7,9-tetramethyl-10-(5-morpholinpentyl)-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (137)



137

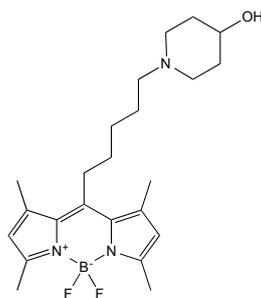
Synthese nach **AAV4**:

Verbindung **136** (117 mg, 295 μmol) und Morpholin (36.0 mg, 413 μmol , 37.0 μL) zusammen mit K_2CO_3 (122 mg, 855 μmol) in MeCN (2.50 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (1. *n*-Heptan/EtOAc 5:4, 10% NEt_3 , 2. Gradient: *n*-Heptan/EtOAc 5:4 \rightarrow *n*-Heptan/EtOAc 5:4, 10% NEt_3).

97.5 mg (82%). Oranger Feststoff, Smp.: 94.8–101.3 °C. DC: $R_f = 0.25$ (*n*-Heptan/EtOAc 5:4, 10% NEt_3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3431, 2938, 2853, 2807, 1637, 1549, 1508, 1474, 1410, 1370, 1307, 1279, 1202, 1163, 1159, 1070, 1033 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2 , TMS): $\delta = 1.49\text{--}1.58$ (m, 4 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.60–1.69 (m, 2 H, CCH_2CH_2), 2.31 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.37 (s, 4 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.43 (s, 6 H, NCCCH_3), 2.46 (s, 6 H, NCCH_3), 2.92–3.00 (m, 2 H, CCH_2), 3.64 (t, $J = 4.7 \text{ Hz}$, 4 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.09 (s, 2 H, CCHC) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 14.21$ (2 C, NCCH_3), 16.22 (2 C, NCCCH_3), 26.22 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 27.98 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 28.55 (CCH_2), 31.71 (CCH_2CH_2), 53.84 (2 C, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 58.49 ($\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 66.99 (2 C, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 121.55 (2 C, CCHC), 131.41 (2 C, NCCCH_2), 140.79 (2 C, NCCCH_3), 146.92 (NCCCH_2), 153.69 (2 C,

NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CD₂Cl₂): δ = -146.20 bis -147.00 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂): δ = -0.5 (t, *J* = 33.0 Hz). *M* (C₂₂H₃₂BF₂N₃O) = 403.26. MS (DIE+) *m/z* (%): 403.49 (36.06, M⁺), 670.50 (100). HRMS (DEI+): M⁺ ber. für C₂₂H₃₂BF₂N₃O, 403.2601; gef. 403.2600. λ^{abs} = 496.06 nm, λ^{em} = 503.88 nm.

5,5-Difluor-10-[5-(4-hydroxypiperidiny)pentyl]-1,3,7,9-tetramethyl-5*H*-4 λ⁴,5 λ⁴-dipyrrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (138)



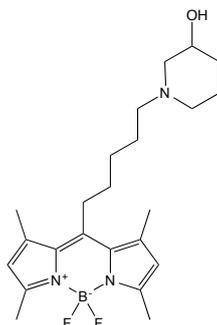
138

Synthese nach **AAV4**:

Verbindung **136** (117 mg, 295 μmol) und 4-Hydroxypiperidin (42.0 mg, 413 μmol) zusammen mit K₂CO₃ (122 mg, 855 μmol) in MeCN (2.50 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (1. EtOAc/Isopropanol 8:1, 10% NEt₃, 2. Gradient: EtOAc/Isopropanol 8:1 → EtOAc/Isopropanol 8:1, 10% NEt₃).

98.5 mg (80%). Oranger Feststoff, Smp.: 83 °C. DC: *R_f* = 0.33 (EtOAc/Isopropanol 8:1, 10% NEt₃). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3627, 3391, 2861, 2810, 1550, 1508, 1474, 1410, 1367, 1307, 1225, 1202, 1162, 1079, 987 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆, TMS): δ = 1.27–1.40 (m, 2 H, NCH₂CH₂CH), 1.47 (s, 4 H, CCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 1.56 (s, 2 H, CCH₂CH₂), 1.64–1.72 (m, 2 H, NCH₂CH₂CH), 1.91 (t, *J* = 10.6 Hz, 2 H, NCH₂CH₂CH), 2.19–2.26 (m, 2 H, CCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 2.40 (s, 6 H, NCCH₃), 2.42 (s, 6 H, NCCCH₃), 2.60–2.70 (m, 2 H, NCH₂CH₂CH), 2.87–2.98 (m, 2 H, CCH₂), 3.36 (s, 1 H, CHOH), 4.55 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H, OH), 6.24 (s, 2 H, CCHC) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-D₆, TMS): δ = 13.96 (2 C, NCCH₃), 15.73 (2 C, NCCCH₃), 25.98 (CCH₂CH₂CH₂), 27.40 (CCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 27.79 (CCH₂), 30.99 (CCH₂CH₂), 34.38 (2 C, NCH₂CH₂CH), 50.99 (2 C, NCH₂CH₂CH), 57.22 (CH₂NCH₂CH₂CH), 66.44 (CHOH), 121.54 (2 C, CCHC), 130.60 (2 C, NCCCH₂), 140.70 (2 C, NCCCH₃), 146.76 (NCCCH₂), 152.87 (2 C, NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-D₆): δ = -144.25 bis -143.42 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, DMSO-D₆): δ = -2.41 (t, *J* = 32.9 Hz) ppm. *M* (C₂₃H₃₄BF₂N₃O) = 417.28. MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 417.25 (14, M⁺), 114.15 (100). HRMS (EI+): M⁺ ber. für C₂₃H₃₄BF₂N₃O, 417.2758; gef. 417.2762. λ^{abs} = 496.96 nm, λ^{em} = 503.88 nm.

5,5-Difluor-10-[5-(3-hydroxypiperidinyl)pentyl]-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (139)



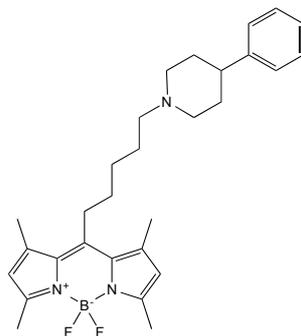
139

Synthese nach **AAV4**:

Verbindung **136** (117 mg, 295 μ mol) und 3-Hydroxypiperidin (42.0 mg, 413 μ mol) zusammen mit K_2CO_3 (122 mg, 855 μ mol) in MeCN (2.50 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (EtOAc/*n*-Heptan 7:2, 10% NEt_3). Die Produktfraktion wurde anschließend in EtOAc aufgenommen und mit Puffer pH = 2 (1 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden anschließend mit NaOH (0.1 M) bei 0 °C auf pH = 9 eingestellt und mit $CHCl_3$ extrahiert. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der erhaltene Rückstand in MeCN gelöst und das Produkt mit H_2O gefällt. Das MeCN wurde entfernt und das verbliebene H_2O durch Gefriertrocknung entfernt.

72.0 mg (58%). Oranger Feststoff, Smp.: 73.0 °C. DC: R_f = 0.22 (EtOAc/*n*-Heptan 7:2, 10% NEt_3). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3407, 2933, 2862, 2802, 2770, 1550, 1510, 1474, 1409, 1371, 1309, 1225, 1201, 1159, 1079, 1027 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6 , 100 °C, TMS): δ = 1.13 (q, J = 10.4 Hz, 1 H, $NCH_2CHCH_{2,ax}$), 1.42 (dd, J = 24.3/11.0 Hz, 1 H, $NCH_2CH_{2,ax}CH_2CH$), 1.52 (s, 4 H, $CCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2N$), 1.58–1.70 (m, 3 H, $CH_2CH_2NCH_2CH_2CH_2CH$), 1.74–1.81 (m, 1 H, $NCH_2CHCH_{2,\ddot{a}q}$), 1.85 (t, J = 9.3 Hz, 1 H, $NCH_{2,ax}CH$), 1.96 (t, J = 10.7 Hz, 1 H, $NCH_{2,ax}CH_2CH_2CH$), 2.35 (s, 2 H, CH_2NCH_2CH), 2.43 (s, 6 H, $NCCH_3$), 2.45 (s, 6 H, $NCCCH_3$), 2.56–2.71 (m, 1 H, $NCH_{2,\ddot{a}q}CH_2CH_2CH$), 2.81 (dd, J = 10.5/3.3 Hz, 1 H, $NCH_{2,\ddot{a}q}CH$), 2.89–3.19 (m, 2 H, CCH_2), 3.51 (s, 1 H, $CHOH$), 4.19 (2, 1 H, OH), 6.21 (s, 2 H, $CCHC$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- D_6 , 100 °C, TMS): δ = 13.91 (2 C, $NCCH_3$), 15.74 (2 C, $NCCCH_3$), 22.80 ($NCH_2CH_2CH_2CH$), 25.86 ($CCH_2CH_2CH_2$), 27.35 ($CCH_2CH_2CH_2$), 27.94 (CCH_2), 31.28 ($CH_2CH_2NCH_2CH$), 33.09 (NCH_2CHCH_2), 52.99 ($NCH_2CH_2CH_2CH$), 57.45 (CH_2NCH_2CH), 61.00 (NCH_2CH), 65.86 ($CHOH$), 121.64 (2 C, $CCHC$), 131.03 (2 C, $NCCCH_2$), 140.68 (2 C, $NCCCH_3$), 146.96 ($NCCCH_2$), 153.11 (2 C, $NCCH_3$) ppm. ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO- D_6): δ = -144.29 bis -143.16 (m) ppm. ^{11}B NMR (160 MHz, DMSO- D_6): δ = -2.39 (t, J = 33.1 Hz) ppm. M ($C_{23}H_{34}BF_2N_3O$) = 417.28. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 418.25 (34, $[M+H]^+$), 1398.40 (100). HRMS (EI+): M^+ ber. für $C_{23}H_{34}BF_2N_3O$, 417.2758; gef. 417.2769. λ^{abs} = 496.96 nm, λ^{em} = 503.88 nm.

5,5-Difluor-1,3,7,9-tetramethyl-10-[5-(4-phenylpiperidinyl)pentyl]-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (140)



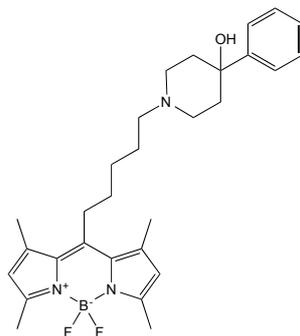
140

Synthese nach **AAV4**:

Verbindung **136** (117 mg, 295 μ mol) und 4-Phenylpiperidin (**58**) (67.0 mg, 413 μ mol) zusammen mit K_2CO_3 (122 mg, 855 μ mol) in MeCN (2.50 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (1. *n*-Heptan/EtOAc 7:2, 10% NEt_3 , 2. Gradient: *n*-Heptan/EtOAc 7:2 \rightarrow *n*-Heptan/EtOAc 7:2, 10% NEt_3).

122 mg (87%). Oranger Feststoff, Smp.: 109.2–110.9 °C. DC: $R_f = 0.33$ (EtOAc/*n*-Heptan 7:2, 10% NEt_3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3424, 3028, 2925, 2861, 2801, 1768, 1550, 1510, 1470, 1409, 1364, 1307, 1261, 1225, 1200, 1156, 1109, 1074, 1025\text{ cm}^{-1}$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6): $\delta = 1.46\text{--}1.55$ (m, 4 H, $CCH_2CH_2CH_2$), $1.55\text{--}1.65$ (m, 4 H, $CH_2CH_2NCH_2CH_2CH$), 1.71 (d, $J = 10.9$ Hz, 2 H, $NCH_{2,eq}CH_2CH$), 1.93 (t, $J = 10.8$ Hz, 2 H, $NCH_2CH_{2,ax}CH$), 2.30 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, $CH_2NCH_2CH_2CH$), 2.40 (s, 6 H, $NCCH_3$), 2.43 (s, 7 H, $NCCCH_3$ und CHC_{ar}), $2.90\text{--}2.98$ (m, 4 H, CCH_2 und $NCH_2CH_{2,eq}CH$), 6.24 (s, 2 H, $CCHC$), $7.15\text{--}7.20$ (m, 1 H, $CCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}$), 7.22 (dd, $J = 5.0/3.3$ Hz, 2 H, $CCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}$), $7.25\text{--}7.31$ (m, 2 H, $CCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}$) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- D_6): $\delta = 13.97$ (2 C, $NCCH_3$), 15.77 (2 C, $NCCCH_3$), 25.81 ($CCH_2CH_2CH_2$), 27.53 (CCH_2CH_2), 27.81 (CCH_2), 31.08 ($CH_2CH_2NCH_2CH_2C$), 33.06 (2 C, NCH_2CH_2C), 41.92 (CC_{ar}), 53.73 (2 C, NCH_2CH_2C), 57.67 ($CH_2NCH_2CH_2C$), 121.55 (2 C, $CCHC$), 125.87 ($CC_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H$), 126.57 (2 C, $CC_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H$), 128.22 (2 C, $CC_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H$), 130.61 (2 C, $NCCCH_2$), 140.70 (2 C, $NCCCH_3$), 146.24 (CC_{ar}), 146.79 ($NCCCH_2$), 152.87 (2 C, $NCCH_3$) ppm. ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO- D_6): $\delta = -143.78$ bis -144.27 (m) ppm. ^{11}B NMR (160 MHz, DMSO- D_6): $\delta = -2.39$ (t, $J = 32.9$ Hz) ppm. $M(C_{29}H_{38}BF_2N_3) = 477.31$ MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 478.30 (58, $[M+H]^+$), 458.30 (100), 174.15 (44). HRMS (EI+): M^+ ber. für $C_{29}H_{38}BF_2N_3$, 477.3121; gef. 477.3129. $C_{29}H_{38}BF_2N_3$ (477.31): ber. C 72.95, H 8.02 N 8.80; gef. C 72.90, H 8.21, N 8.65. $\lambda^{abs} = 496.96$ nm, $\lambda^{em} = 504.92$ nm.

5,5-Difluor-10-[5-(4-hydroxy-4-phenylpiperidinyl)pentyl]-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 $\lambda^4,5$ λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (141)



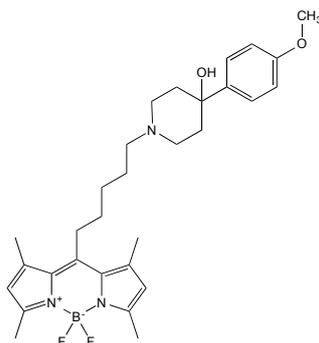
141

Synthese nach **AAV4**:

Verbindung **136** (117 mg, 295 μ mol) und 4-Hydroxy-4-phenylpiperidin (**64**) (73.0 mg, 413 μ mol) zusammen mit K_2CO_3 (122 mg, 855 μ mol) in MeCN (2.50 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (1. *n*-Heptan/EtOAc 5:4, 10% NEt_3 , 2. Gradient: *n*-Heptan/EtOAc 5:4 \rightarrow *n*-Heptan/EtOAc 5:4, 10% NEt_3).

126 mg (87%). Oranger Feststoff, Smp.: 161.5–163.8 $^{\circ}C$. DC: $R_f = 0.15$ (EtOAc/*n*-Heptan 5:4, 10% NEt_3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3425, 2924, 2828, 2780, 1554, 1535, 1513, 1471, 1447, 1411, 1311, 1257, 1207, 1158, 1139, 1157, 1103, 1080, 1061, 1022$ cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2 , TMS): $\delta = 1.57$ (s, 4 H, $CCH_2CH_2CH_2$), 1.63–1.73 (m, 4 H, $CH_2CH_2NCH_2CH_2CH$), 2.09 (td, $J = 13.2/4.4$ Hz, 2 H, $NCH_{2,eq}CH_2CH$), 2.32–2.42 (m, 4 H, $CH_2NCH_2CH_{2,eq}CH$), 2.44 (s, 6 H, $NCCCH_3$), 2.47 (s, 6 H, $NCCH_3$), 2.76 (d, $J = 11.4$ Hz, 2 H, $NCH_2CH_{2,ax}CH$), 2.95–3.00 (m, 2 H, CCH_2), 6.09 (s, 2 H, $CCHC$), 7.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 $CCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}$), 7.35 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H, $CCH_{ar}CH_{ar}$), 7.50 (dd, $J = 8.2/1.0$ Hz, 2 H, CCH_{ar}) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 14.58$ (2 C, $NCCH_3$), 16.61 (2 C, $NCCCH_3$), 27.20 (CCH_2CH_2), 28.59 ($CCH_2CH_2CH_2$), 28.97 (CCH_2), 32.15 ($CH_2CH_2NCH_2CH_2C$), 39.07 (2 C, NCH_2CH_2C), 49.96 (2 C, NCH_2CH_2C), 58.68 ($CH_2NCH_2CH_2C$), 71.60 (COH), 121.90 (2 C, $CCHC$), 124.98 (2 C, $C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H$), 127.19 ($C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H$), 128.61 (2 C, $C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H$), 131.78 (2 C, $NCCCH_2$), 141.17 (2 C, $NCCCH_3$), 147.36 ($NCCCH_2$), 149.26 (CC_{ar}), 154.03 (2 C, $NCCH_3$) ppm. ^{19}F NMR (470 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = -146.13$ bis -146.90 (m) ppm. ^{11}B NMR (160 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = -2.31$ (t, $J = 33.0$ Hz) ppm. M ($C_{29}H_{38}BF_2N_3O$) = 493.31 MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 494.30 (39, $[M+H]^+$), 476.30 (47), 259.15 (100). HRMS (EI+): M^+ ber. für $C_{29}H_{38}BF_2N_3O$, 493.3071; gef. 493.3070. $\lambda^{abs} = 496.96$ nm, $\lambda^{em} = 503.92$ nm.

5,5-Difluor-10-{5-[4-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)piperidinyl]pentyl}-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (142)



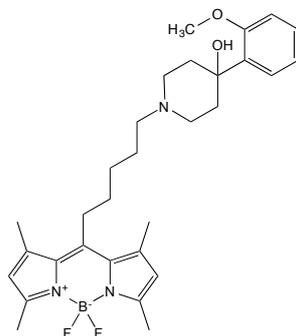
142

Synthese nach **AAV4**:

Verbindung **136** (117 mg, 295 μ mol) und 4-(4-Methoxyphenyl)piperidin-4-ol (86.0 mg, 413 μ mol) zusammen mit K_2CO_3 (122 mg, 855 μ mol) in MeCN (2.50 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (*n*-Heptan/EtOAc 5:4, 10% NEt_3).

86.0 mg (56%). Oranger Feststoff, Smp.: 99-108 °C. DC: $R_f = 0.28$ (EtOAc/*n*-Heptan 5:4, 10% NEt_3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3375, 2926, 2852, 1609, 1549, 1510, 1471, 1410, 1373, 1308, 1249, 1224, 1200, 1159, 1109, 1079, 1030\text{ cm}^{-1}$. 1H NMR (500 MHz, MeOD- D_3 , TMS): $\delta = 1.50\text{--}1.59$ (m, 2 H, $CCCH_2CH_2$), 1.60–1.70 (m, 4 H, $CCH_2CH_2CH_2CH_2$), 1.74 (d, $J = 12.4$ Hz, 2 H, $NCH_{2,eq}CH_2C$), 2.07 (td, $J = 13.4/4.3$ Hz, 2 H, $NCH_{2,ax}CH_2C$) 2.42 (s, 6 H, H_3CCCN), 2.42-2.44 (m, 8 H, $NCCH_3$ und $CH_2NCH_2CH_2C$), 2.53 (t, $J = 11.1$ Hz, 2 H, $NCH_2CH_{2,ax}C$), 2.80 (d, $J = 11.3$ Hz, 2 H, $NCH_2CH_{2,eq}C$), 2.94–3.01 (m, 2 H, $CCCH_2$), 3.76 (s, 3 H, OCH_3), 6.12 (s, 2 H, $CCHC$), 6.85–6.90 (m, 2 H, $CCCH_{ar}CH_{ar}C$), 7.36–7.42 (m, 2 H, $CCCH_{ar}CH_{ar}C$) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, MeOD- D_3 , TMS): $\delta = 14.44$ (2 C, $NCCH_3$), 16.56 (2 C, $NCCCH_3$), 27.37 ($CCH_2CH_2CH_2CH_2$), 29.25 ($CCCH_2CH_2$), 29.34 ($CCCH_2$), 32.92 ($CCH_2CH_2CH_2$), 38.81 (2 C, NCH_2CH_2C), 50.65 (2 C, NCH_2CH_2C), 55.64 (OCH_3), 59.77 ($CH_2NCH_2CH_2C$), 71.24 (COH), 114.44 (2 C, $C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}O$), 122.59 (2 C, $CCHC$), 126.87 (2 C, $C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}O$), 132.62 (2 C, $NCCCH_2$), 142.00 (CC_{ar}), 142.18 (2 C, $NCCCH_3$), 148.14 ($NCCCH_2$), 154.85 (2 C, $NCCH_3$), 159.95 ($C_{ar}O$) ppm. ^{19}F NMR (470 MHz, MeOD- D_3): $\delta = -147.60$ bis -146.61 (m) ppm. ^{11}B NMR (160 MHz, MeOD- D_3): $\delta = -2.27$ (t, $J = 32.6$ Hz, H) ppm. M ($C_{30}H_{40}BF_2N_3O_2$) = 523.32 MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 524.20 (63, $[M+H]^+$), 606.30 (63), 486.20 (100). HRMS (EI+): M^+ ber. für $C_{30}H_{40}BF_2N_3O_2$, 523.3176; gef. 523.3183. $\lambda^{abs} = 496.96$ nm, $\lambda^{em} = 504.92$ nm.

5,5-Difluoro-10-{5-[4-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)piperidinyl]pentyl}-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (143)



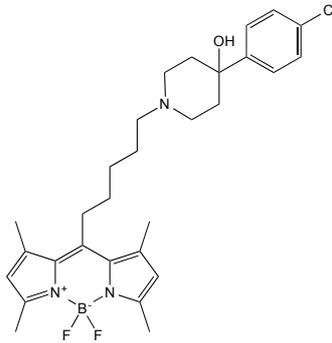
143

Synthese nach **AAV4**:

Verbindung **136** (117 mg, 295 μ mol) und 4-(2-Methoxyphenyl)piperidin-4-ol (86.0 mg, 413 μ mol) zusammen mit K_2CO_3 (122 mg, 855 μ mol) in MeCN (2.50 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (*n*-Heptan/EtOAc 5:4, 10% NEt_3).

112 mg (73%). Oranger Feststoff, Smp.: 77.5 °C. DC: R_f = 0.42 (EtOAc/*n*-Heptan 5:4, 10% NEt_3). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3433, 2928, 2864, 2812, 2771, 1550, 1511, 1490, 1471, 1437, 1409, 1372, 1309, 1229, 1201, 1159, 1109, 1080, 1041, 1025 cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz, MeOD- D_3 , TMS): δ = 1.55 (q, J = 8.1 Hz, 2 H, $CCCH_2CH_2$) 1.62–1.74 (m, 6 H, $CH_2CH_2CH_2N$ und $NCH_2CH_{2,ax}C$), 2.39–2.46 (m, 12 H, $NCCH_3$ und $NCCCH_3$), 2.46–2.57 (m, 4 H, $CH_2NCH_2CH_{2,eq}C$), 2.61 (t, J = 11.8 Hz, 2 H, $NCH_{2,ax}CH_2C$), 2.83 (d, J = 11.2 Hz, 2 H, $NCH_{2,eq}CH_2C$), 2.94–3.03 (m, 2 H, $CCCH_2$), 3.85 (s, 3 H, OCH_3), 6.12 (s, 2 H, $CCHC$), 6.93 (t, J = 7.6 Hz, 1 H, $CCH_{ar}CH_{ar}$), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, $CCCCH_{ar}$), 7.21–7.25 (m, 1 H, $CCCCH_{ar}CH_{ar}$), 7.48 (dd, J = 7.8/1.7 Hz, 1 H, CH_2CCCH_{ar}) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, MeOD- D_3): δ = 14.43 (2 C, $NCCH_3$), 16.56 (2 C, $NCCCH_3$), 27.21 ($CH_2CH_2NCH_2CH_2C$), 29.24 ($CCCH_2CH_2$), 29.32 ($CCCH_2CH_2$), 32.93 ($CH_2CH_2CH_2NCH_2CH_2C$), 35.53 (2 C, NCH_2CH_2C), 50.42 (2 C, NCH_2CH_2C), 55.58 (OCH_3), 59.65 ($CH_2NCH_2CH_2C$), 71.91 (COH), 112.67 ($CC_{ar}C_{ar}C_{ar}H$), 121.69 ($CC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H$), 122.60 (2 C, $CCHC$), 127.02 ($CC_{ar}C_{ar}H$), 129.50 ($C_{ar}C_{ar}C_{ar}HC_{ar}H$), 132.64 (2 C, $NCCCH_2$), 136.45 (CC_{ar}), 142.19 (2 C, $NCCCH_3$), 148.13 ($NCCCH_2$), 154.88 (2 C, $NCCH_3$), 158.28 ($C_{ar}O$) ppm. ^{19}F NMR (470 MHz, MeOD- D_3): δ = -147.54 bis -146.92 (m) ppm. ^{11}B NMR (160 MHz, MeOD- D_3): δ = -2.25 (t, J = 32.5 Hz) ppm. M ($C_{30}H_{40}BF_2N_3O_2$) = 523.32 MS (FAB^+ , NBA) m/z (%): 524.3 ($[M+H]^+$). HRMS (FAB^+ , NBA): $[M+H]^+$ ber. für $C_{30}H_{41}BF_2N_3O_2$, 524.3254; gef. 524.3264. λ^{abs} = 496.96 nm, λ^{em} = 504.92 nm.

10-{5-[4-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxypiperidiny]pentyl}-5,5-difluor-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (144)



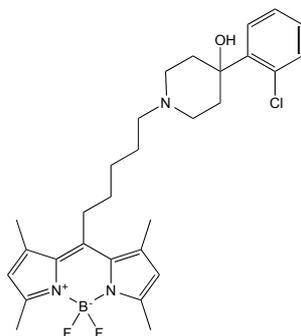
144

Synthese nach **AAV4**:

Verbindung **136** (117 mg, 295 μ mol) und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin-4-ol (87.0 mg, 413 μ mol) zusammen mit K_2CO_3 (122 mg, 855 μ mol) in MeCN (2.50 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (1. *n*-Heptan/EtOAc 5:4, 10% NEt_3 , 2. Gradient: *n*-Heptan/EtOAc 5:4 \rightarrow *n*-Heptan/EtOAc 5:4, 10% NEt_3).

121 mg (77%). Oranger Feststoff, Smp.: 119 °C. DC: R_f = 0.24 (*n*-Heptan/EtOAc 5:4, 10% NEt_3). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3426, 2929, 2863, 2813, 2361, 2342, 1550, 1510, 1474, 1409, 1373, 1309, 1225, 12101, 1159, 1080 cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2 , TMS): δ = 1.50-1.62 (m, 4 H, $CCCH_2CH_2CH_2$), 1.63-1.71 (m, 4 H, $CH_2CH_2NCH_2CH_{2,ax}C$), 2.01–2.10 (m, 2 H, $NCH_2CH_{2,eq}C$), 2.30-2.43 (m, 4 H, $CH_2NCH_{2,ax}CH_2C$), 2.44 (s, 6 H, $NCCCH_3$), 2.47 (s, 6 H $NCCH_3$), 2.76 (d, J = 10.6 Hz, 2 H, $NCH_2CH_{2,eq}C$), 2.94-2.99 (m, 2 H, $NCCCH_2$), 6.09 (s, 2 H, $CCHC$), 7.30–7.34 (m, 2 H, $CCH_{ar}CH_{ar}CCl$), 7.43–7.47 (m, 2 H $CCH_{ar}CH_{ar}CCl$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 14.58 (2 C, $NCCH_3$), 16.62 (2 C, $NCCCH_3$), 27.12 ($CCCH_2CH_2$), 28.56 ($CCCH_2CH_2CH_2$), 28.94 ($CCCH_2$), 32.13 ($CH_2CH_2CH_2N$), 38.94 (2 C, NCH_2CH_2C), 49.82 (2 C, NCH_2CH_2C), 58.63 ($CH_2NCH_2CH_2C$), 71.40 (COH), 121.88 (2 C, $CCHC$), 126.69 (2 C, $C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}Cl$), 128.60 (2 C, $C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}Cl$), 131.75 (2 C, $NCCCH_2$), 132.77 ($C_{ar}Cl$) 141.15 (2 C, $NCCCH_3$), 147.30 ($NCCCH_2$), 147.88 (CC_{ar}), 154.03 (2 C, $NCCCH_3$) ppm. ^{19}F NMR (470 MHz, CD_2Cl_2): δ = -146.17 bis -146.90 (m) ppm. ^{11}B NMR (160 MHz, CD_2Cl_2): δ = -2.30 (t, J = 33.0 Hz) ppm. M ($C_{29}H_{37}BClF_2N_3O$) = 527.27 MS (FAB, NBA) m/z = 528.30 ($[M+H]^+$). HRMS (FAB, NBA): $[M+H]^+$ ber. für $C_{29}H_{38}BClF_2N_3O$, 528.2759; gef. 528.2766. λ^{abs} = 496.96 nm, λ^{em} = 503.88 nm.

10-{5-[4-(2-Chlorphenyl)-4-hydroxypiperidiny]pentyl}-5,5-difluor-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (145)



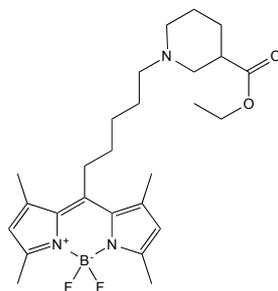
145

Synthese nach **AAV4**:

Verbindung **136** (117 mg, 295 μ mol) und 4-(2-Chlorphenyl)piperidin-4-ol (87.0 mg, 413 μ mol) zusammen mit K_2CO_3 (122 mg, 855 μ mol) in MeCN (2.50 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (1. *n*-Heptan/EtOAc 1:1, 10% NEt_3 , 2. Gradient: *n*-Heptan/EtOAc 1:1 \rightarrow *n*-Heptan/EtOAc 1:1, 10% NEt_3).

130 mg (83%). Oranger Feststoff, Smp.: 160 °C (dek.). DC: R_f = 0.2 (*n*-Heptan/EtOAc 1:1, 10% NEt_3). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3427, 2925, 2864, 2811, 1625, 1550, 1510, 1471, 1432, 1409, 1371, 1309, 1263, 1225, 1201, 1158, 1107, 1079, 1063, 1037 cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2 , TMS): δ = 1.51–1.62 (m, 4 H, $CCCH_2CH_2CH_2$), 1.64–1.72 (m, 2 H, $CH_2CH_2NCH_2CH_2C$), 1.95 (dd, J = 13.4/2.4 Hz, 2 H, $NCH_{2,ax}CH_2C$), 2.27–2.43 (m, 6 H, $CH_2NCH_{2,eq}CH_{2,eq}C$), 2.44 (s, 6 H, $NCCCH_3$), 2.46 (s, 6 H, $NCCH_3$), 2.76 (d, J = 10.9 Hz, 2 H, $NCH_2CH_{2,ax}C$), 2.93–3.01 (m, 2 H, $NCCCH_2$), 6.09 (s, 2 H, CCHC), 7.22 (td, J = 7.6/1.7 Hz, 1 H, $CCCCH_{ar}CH_{ar}$), 7.28 (td, J = 7.6/1.5 Hz, 1 H, $CCCCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}$), 7.37 (dd, J = 7.8/1.4 Hz, 1 H, $CCCCH_{ar}$), 7.60 (dd, J = 7.9/1.7 Hz, 1 H, CH_2CCCH_{ar}) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CD_2Cl_2 , TMS): δ = 14.57 (2 C, $NCCCH_3$), 16.61 (2 C, $NCCH_3$), 27.22 ($CCH_2CH_2CH_2$), 28.57 ($CCH_2CH_2CH_2$), 28.98 ($NCCCH_2$), 32.15 ($CCH_2CH_2CH_2CH_2$), 36.07 (2 C, NCH_2CH_2C), 49.66 (2 C, NCH_2CH_2C), 58.58 ($CH_2NCH_2CH_2C$), 72.37 (COH), 121.90 (2 C, CCHC), 127.54 ($CC_{ar}C_{ar}H$), 127.68 ($CC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H$), 128.84 ($C_{ar}C_{ar}C_{ar}HC_{ar}H$), 131.79 (2 C, $NCCCH_2$), 132.04 ($C_{ar}C_{ar}C_{ar}H$), 132.26 ($C_{ar}Cl$), 141.19 (2 C, $NCCCH_3$), 144.39 (CC_{ar}), 147.37 ($NCCCH_2$), 154.04 (2 C, $NCCH_3$) ppm. ^{19}F NMR (470 MHz, CD_2Cl_2): δ = -146.10 bis -146.85 (m) ppm. ^{11}B NMR (160 MHz, CD_2Cl_2): δ = -0.47 (t, J = 33.0 Hz) ppm. M ($C_{29}H_{37}BClF_2N_3O$) = 527.27 MS (EI, 70 eV) m/z (%): 527.36 (20, M^+), 224.05 (69), 189 (90), 94.05 (100). HRMS (EI+): M^+ ber. für $C_{29}H_{37}BClF_2N_3O$, 527.2681; gef. 527.2681. λ^{abs} = 496.96 nm, λ^{em} = 504.92 nm.

10-{5-[3-(Ethoxycarbonyl)piperidiny]pentyl}-5,5-difluor-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (*rac*-146)



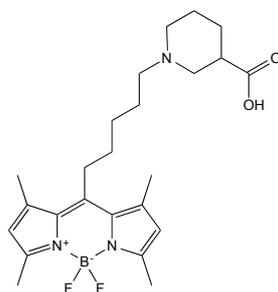
rac-146

Synthese nach **AAV4**:

Verbindung **136** (351 mg, 885 μ mol) und Piperidin-3-carbonsäureethylester (201 mg, 1.24 mmol, 198 μ L) zusammen mit K_2CO_3 (367 mg, 2.65 mmol) in MeCN (7.50 mL). Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (1. *n*-Heptan/EtOAc 8:1, 10% NEt_3 , 2. Gradient: *n*-Heptan/EtOAc 8:1 \rightarrow *n*-Heptan/EtOAc 1:1, 10% NEt_3).

398 mg (95%), rotes Öl. DC: $R_f = 0.16$ (*n*-Heptan/EtOAc 8:1, 10% NEt_3). IR (Film): $\tilde{\nu} = 2939, 2864, 2805, 2770, 1730, 1550, 1511, 1474, 1410, 1371, 1309, 1224, 1201, 1159, 1079, 1029$ cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2 , TMS): $\delta = 1.23$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.37–1.60 (m, 6 H, $CCH_2CH_2CH_2CH_2$ und $NCH_2CH_{2,ax}CH_{2,ax}CH$), 1.60–1.73 (m, 3 H, $CCCH_2CH_2CH_2CH_2$ und $NCH_2CH_2CH_{2,eq}CH$), 1.84–1.92 (m, 1H, $NCH_2CH_2CH_{2,eq}CH$), 1.95 (t, $J = 10.1$ Hz, 1 H, $NCH_{2,ax}CH_2CH_2CH$), 2.11 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H, $NCH_{2,ax}CH$), 2.32 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H, $CCCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2N$), 2.43 (s, 6 H, $NCCCH_3$), 2.46 (s, 7 H, $NCCH_3$ und NCH_2CH), 2.68 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H, $NCH_{2,eq}CH_2CH_2CH$), 2.89 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H, $NCH_{2,eq}CH$), 2.92–2.99 (m, 2 H, CCH_2), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, OCH_2), 6.09 (s, 2 H, $CCHC$) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CD_2Cl_2 , TMS): $\delta = 14.44$ (2 C, $NCCCH_3$), 14.56 (OCH_2CH_3), 16.58 (2 C, $NCCCH_3$), 25.09 ($NCH_2CH_2CH_2CH$), 27.00 ($CH_2CH_2NCH_2CH$), 27.45 ($NCH_2CH_2CH_2CH$), 28.43 ($CCH_2CH_2CH_2$), 28.95 (CCH_2), 32.08 (CCH_2CH_2), 42.37 (NCH_2CH), 53.84 ($NCH_2CH_2CH_2CH$), 55.98 (NCH_2CH), 58.73 (CH_2NCH_2CH), 60.52 (OCH_2), 121.87 (2 C, $CCHC$), 131.78 (2 C, $NCCCH_2$), 141.17 (2 C, $NCCCH_3$), 147.35 ($NCCCH_2$), 154.03 (2 C, $NCCH_3$), 174.48 (CO) ppm. ^{19}F NMR (470 MHz, CD_2Cl_2 , TMS): $\delta = -146.25$ bis -146.75 (m) ppm. ^{11}B NMR (160 MHz, CD_2Cl_2 , TMS): $\delta = -0.5$ (t, $J = 32.9$ Hz) ppm. M ($C_{26}H_{38}BF_2N_3O_2$) = 473.30 MS (FAB^+ , NBA) m/z (%): 473.5 (M^+). HRMS (FAB^+ , NBA): M^+ ber. für $C_{26}H_{38}BF_2N_3O_2$, 473.3020; gef. 473.3028.

10-[5-(3-Carboxypiperidiny)pentyl]-5,5-difluor-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 $\lambda^4,5 \lambda^4$ -dipyrrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (*rac*-147)



rac-147

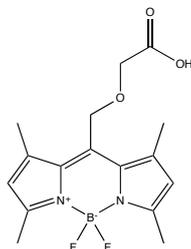
Synthese nach **AAV6**:

Verbindung *rac*-146 (389 mg, 0.82 mmol) in 11.0 mL Lösungsmittel (DCM/MeOH, 2:1) und LiOH (49.0 mg, 2.10 mmol) gelöst in H₂O (2.10 mL). Der Reaktionsansatz wurde nach 7 d aufgearbeitet. Anschließend wurde der pH-Wert mit Salzsäure (0.1 M) auf pH 7 eingestellt und dreimal mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde in bidest. H₂O gelöst, über einen Spritzenfilter (0.2 μ m) gefiltert und das H₂O durch Gefriertrocknung entfernt.

281 mg (77%). Oranger Feststoff, Smp.: 104.7–107 °C Zersetzung. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3433, 2933, 2866, 1702, 1629, 1549, 1511, 1474, 1408, 1371, 1308, 1224, 1200, 1159, 1080, 1028 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄, 40 °C, TMS): δ = 1.45–1.76 (m, 8 H, CCH₂CH₂CH₂CH₂ und NCH₂CH₂CH₂CH), 1.79–1.95 (m, 1 H, NCH₂CH₂CH₂CH), 2.01 (d, *J* = 13.8 Hz, 1 H, NCH₂CH₂CH₂CH), 2.28 (t, *J* = 11.9 Hz, 1 H, NCH₂CH), 2.41 (s, 7 H, CCCH₃ und NCH₂CH₂CH₂CH), 2.49 (s, 6 H, NCCH₃), 2.56 (dt, *J* = 7.5/3.9 Hz, 2 H, CH₂NCH₂CH), 2.68 (s, 1 H, CHCO), 2.95 (dd, *J* = 9.8/7.0 Hz, 2 H, CCH₂), 3.03 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, NCH₂CH₂CH₂CH), 3.13 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H, NCH₂CH), 6.08 (s, 2 H CCHC) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, C₂D₂Cl₄, 40 °C, TMS): δ = 14.49 (2 C, NCCH₃), 16.33 (2 C, CCCH₃), 21.66 (NCH₂CH₂CH₂CH), 25.45 (CCH₂CH₂), 26.15 (CH₂CH₂CHC), 27.62 (CCH₂CH₂CH₂), 28.07 (CCH₂), 31.41 (CCH₂CH₂CH₂CH₂), 39.84 (CHCO), 52.98 (NCH₂CH₂CH₂CH), 55.04 (NCH₂CH), 57.03 (CCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 121.77 (2 C, CCHC), 131.27 (2 C, CCCH₃), 140.42 (2 C, NCCCH₂), 145.80 (CCH₂), 154.00 (2 C, NCCH₃), 176.18 (CO) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = -147.14 bis -143.55 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = -0.45 (t, *J* = 32.9 Hz) ppm. M (C₂₄H₃₄BF₂N₃O₂) = 445.27. MS (FAB⁺, NBA) *m/z* (%): 446.3 ([M+H]⁺). HRMS (FAB⁺, NBA): [M+H]⁺ ber. für C₂₄H₃₅BF₂N₃O₂, 446.2785; gef. 446.2787. λ^{abs} = 496.96 nm, λ^{em} = 504.92 nm.

5.7 Versuche zu Kapitel 3.1.5

10-[Ccarboxymethoxy)methyl]-5,5-difluor-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (152)



152

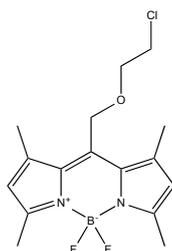
Die Synthese erfolgte nach einer Methode nach *Li et al.*^[108]

1,4-Dioxan-2,6-dion (225 mg, 1.94 mmol) wurde in absolutem DCM (35.0 mL) vorgelegt und 2,4-Dimethylpyrrol (397 mg, 3.88 mmol, 0.40 mL) wurde langsam zu getropft. Zur Reaktionslösung wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (358 mg, 2.94 mmol, 320 μL) worauf sich die Reaktionslösung rot färbte. Der Reaktionsansatz wurde dann für 5 h bei 50 °C unter Rückflusskühlung erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde nochmal $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.93 g, 13.6 mmol, 1.70 mL) sowie NEt_3 (981 mg, 9.70 mmol, 1.34 mL) zugegeben und der Reaktionsansatz anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (Gradient: DCM \rightarrow EtOAc/ *n*-Pentan 1:1, 1% AcOH).

34 mg (5%). Roter Feststoff, Smp.: - °C^a. DC: $R_f = 0.11$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1:1, 1% AcOH). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3370, 3105, 3043, 2960, 2916, 2771, 2667, 2361, 2343, 1732, 1556, 1511, 1471, 1444, 1411, 1370, 1307, 1263, 1233, 1223, 1195, 1159, 1142, 1115, 1084, 1024 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, Aceton-D₆, TMS): $\delta = 2.47$ (s, 6 H, NCCH_3), 2.53 (s, 6 H, NCCCH_3), 4.32 (s, 2 H, OCH_2CO), 4.94 (s, 2 H, CCH_2O), 6.21 (2, 2 H, CCHC) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, Aceton-D₆, TMS): $\delta = 14.62$ (2 C, NCCH_3), 15.77 (2 C, NCCCH_3), 64.56 (CCH_2O), 68.44 (OCH_2CO), 122.73 (2 C, CCHC), 133.63 (2 C, NCCCH_2), 137.36 (CCCH_2), 143.41 (NCCCH_3), 156.42 (NCCH_3), 171.11 (COH) ppm. ^{19}F NMR (470 MHz, Aceton-D₆): $\delta = -145.64$ bis -146.05 (m) ppm. ^{11}B NMR (160 MHz, Aceton-D₆): $\delta = -2.19$ (t, $J = 32.3$ Hz) ppm. HRMS (FAB, NBA): M^+ . ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_3$, 336.1457; gef. 336.1473 (M^+).

^a Der Schmelzpunkt konnte mit dem am Arbeitskreis zur Verfügung stehenden Geräte nicht bestimmt werden.

10-[(2-Chlorethoxy)methyl]-5,5-difluor-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (163)

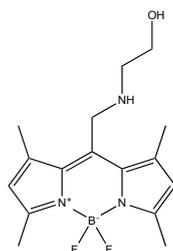


163

Zu einer Lösung aus 2,4-Dimethylpyrrol (1.48 g, 15.5 mmol, 1.60 mL) in absoluten DCM (32.0 mL) wurde 2-(2-Chlorethoxy)acetylchlorid (**161**) (1.21 g, 7.76 mmol) langsam zugegeben, worauf hin sich die Reaktionslösung rot färbte. Der Reaktionsansatz wurde anschließend für 2 h bei 50 °C unter Rückflusskühlung erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C abgekühlt und BF₃•OEt₂ (4.40 g, 31.0 mmol, 3.92 mL) sowie DIPEA (8.00 g, 32.0 mmol, 10.2 mL) zugegeben und der Reaktionsansatz anschließend nochmal für 4 h bei 50 °C unter Rückflusskühlung erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und die Reinigung erfolgte mittels Flash-SC (*n*-Pentan/EtOAc 9:1).

1.65 g (62%). Violetter Feststoff, Smp.: 197.8 °C Zersetzung. DC: $R_f = 0.24$ (*n*-Pentan/EtOAc 9:1). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3423, 2963, 2925, 2855, 1577, 1510, 1468, 1446, 1412, 1369, 1353, 1306, 1222, 1229, 1191, 1158, 1139, 1107, 1075, 1054, 1023 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): $\delta = 2.44$ (s, 6 H, NCCCH₃), 2.52 (s, 6 H, NCCH₃), 3.67 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H, CH₂Cl), 3.83 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H, CH₂CH₂Cl), 4.72 (s, 2 H, CCH₂O), 6.07 (s, 2 H, CCHC) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.81$ (2 C, NCCH₃), 15.66 (2 C, CCCH₃), 42.80 (CH₂Cl), 63.94 (CCH₂O), 71.15 (OCH₂CH₂), 122.18 (2 C, CCHC), 133.04 (2 C, NCCCH₂), 135.32 (NCCCH₂), 141.76 (2 C, NCCCH₃), 156.25 (2 C, NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): $\delta = -146.16$ bis -146.49 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃): $\delta = -2.06$ (t, $J = 32.9$ Hz) ppm. M (C₁₆H₂₀BClF₂N₂O) = 340.13. MS (EI) m/z (%): 340.15 (M⁺, 100), 321.15 (10), 321.15 (100), 260.25 (75), 247.25 (46), 211.25 (65). HRMS (EI⁺): M⁺ ber. für C₁₆H₂₀BClF₂N₂O, 340.1325; gef.: 340.1324

5,5-Difluor-10-[[2-(2-hydroxyethyl)amino]methyl]-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (169)

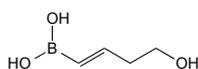


169

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus Aminoethanol (1.04 g, 16.9 mmol, 1.03 mL) in absolutem MeCN (9.00 mL) wurde 10-(Chlormethyl)-5,5-difluor-1,3,7,9-tetramethyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid^[111] (**167**) (200 mg, 675 μ mol) in MeCN (60.0 mL) langsam zu getropft und die Reaktionsmischung für 1 h bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der verbliebende Rückstand mit Flash-SC (EtOAc/*n*-Pentan 7:3) gereinigt.

89 mg (43%). Oranger Feststoff, Smp.: 173.1 °C Zersetzung. DC: R_f = 0.22 (EtOAc/*n*-Pentan 7:3). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3422, 2924, 2890, 2361, 2343, 1624, 1552, 1508, 1471, 1411, 1370, 1306, 1269, 1222, 1192, 1158, 1135, 1112, 1071 cm^{-1} . ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 2.47 (s, 6 H, NCCCH₃), 2.52 (s, 6 H, NCCH₃), 2.90 (m, 2 H, CH₂CH₂OH), 3.71 (m, 2 H, CH₂OH), 3.98 (s, 2 H, CCH₂NH), 6.07 (s, 2 H, CCHC) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.73 (2 C, NCCH₃), 15.75 (2 C, CCCH₃), 44.89 (CCH₂NH), 51.83 (NHCH₂CH₂), 61.54 (CH₂Cl), 102.07 (2 C, CCHC), 132.26 (2 C, NCCCH₂), 139.97 (NCCCH₂), 141.15 (2 C, NCCCH₃), 155.48 (2 C, NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): δ = -146.25 bis -146.60 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃): δ = -2.06 (t, J = 32.9 Hz) ppm. HRMS (EI⁺): M^+ ber. für C₁₆H₂₂BF₂N₃O, 321.1824; gef.: 321.1838

(E)-(4-Hydroxybutenyl)boronsäure (177)



177

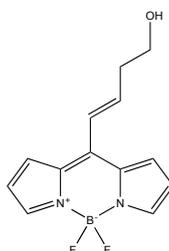
Synthese nach einer Methode von P. A. Clarke *et al.*^[114]:

Zu 3-Butin-1-ol (2.85 g, 40.7 mmol, 3.00 mL) wurde unter Eiskühlung Katecholboran (10.00 g, 83.4 mmol, 8.90 mL) langsam unter Gasentwicklung zu getropft. Anschließend wurde die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 20 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Lösung immer viskoser wurde. Anschließend wurde fünfmal im Abstand von 1 h jeweils 1 mL H₂O zugegeben wurde. Dabei kam es zur Gasentwicklung. Die Reaktionsmischung wurde noch mal mit 2 mL H₂O versetzt und 24 h bei Raumtemperatur

gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann direkt auf die Chromatographiesäule aufgetragen und mittels Flash-SC (*i*-Hexan/EtOAc 3:2 → DCM/MeOH 9:1) gereinigt.

2.00 g (42%). Farbloses Öl, DC: $R_f = 0.27$ (DCM/MeOH 9:1). IR (Film): $\tilde{\nu} = 3406, 3008, 2954, 2899, 2360, 2341, 1636, 1478, 1407, 1347, 1235, 1188, 1097, 1041 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, MeOD-D₃, TMS): $\delta = 2.37$ (qt, $J = 4.2/2.1 \text{ Hz}$, 2 H, CHCH₂), 3.31 (dt, $J = 3.3/1.6 \text{ Hz}$, 1 H, OH), 3.62 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2 H, CH₂OH), 5.66 (dt, $J = 17.6/1.5 \text{ Hz}$, 1 H, BCH), 6.54 (dt, $J = 17.6/6.7 \text{ Hz}$, 1 H, BCHCH) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD-D₃): $\delta = 40.21$ (CHCH₂), 62.06 (CH₂OH), 148.27 (BCH), 150.08 (BCHCH) ppm. ^{11}B NMR (160 MHz, MeOD-D₃): $\delta = 24.57$ (s) ppm. M (C₄H₉BO₃) = 116.06.^a

(*E*)-5,5-Difluor-10-(4-hydroxybut-1-en-1-yl)-5*H*-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (178)



178

5,5-Difluoro-1,3,7,9-tetramethyl-10-(methylthio)-5*H*-dipyrrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (**174**)^[113] (119 mg, 0.50 mmol) und Boronsäure **177** (174 mg, 1.50 mmol) wurden in abs. Dioxan (16.0 mL) gelöst und mit Hilfe eines Ultraschallbads entgast. Zum Reaktionsansatz wurden Kupfer(I)thiophen-2-carboxilat (286 mg, 1.50 mg) sowie Tri-2-furanylphosphin (8.71 mg, 2.50 mol%) und Pd₂(dba)₃ (11.4 mg, 7.5 mol%) zu gegeben und in ein auf 55 °C vorgeheiztes Ölbad gegeben. Nach 24 h wurde die Reaktion durch Zugabe von 5 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung beendet und der Reaktionsansatz in EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wurde dreimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Die organische Phase wurde filtriert, das Lösungsmittel entfernt und der erhaltene Rückstand mittels Flash-SC (DCM/EtOAc 95:5) gereinigt.

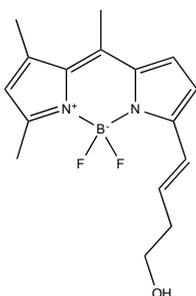
58 mg (44%). Roter Feststoff, Smp.: 99.5 °C. DC: $R_f = 0.15$ (DCM/EtOAc 95:5). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3386, 3116, 1925, 1879, 1636, 1546, 1474, 1415, 1415, 1391, 1352, 1261, 1207, 1119, 1076, 1038 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, TMS): $\delta = 1.62$ (t, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1 H, OH), 2.63 (qd, $J = 6.3/1.4 \text{ Hz}$, 2 H, CH₂CH₂OH), 3.84 (dd, $J = 11.2/6.1 \text{ Hz}$, 2 H, CH₂OH), 6.55 (d, $J = 4.1$

^a Die Masse konnte mit den am Arbeitskreis zur Verfügung stehenden Methoden nicht gefunden werden.

Hz, 2 H, NCCH), 6.73 (dt, $J = 15.6/7.0$ Hz, 1 H, CHCHCH₂), 6.88 (dt, $J = 15.6/7.0$ Hz, 1 H, CHCHCH₂), 7.32 (d, $J = 4.2$ Hz, 2 H, NCHCH), 7.82 (s, 2 H, NCH) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 37.68$ (CHCH₂), 61.72 (CH₂OH), 118.25 (2 C, NCCH), 125.38 (CHCHCH₂), 129.25 (2 C, CHCHCH), 134.20 (2 C, NCC), 143.38 (2 C, NCH), 144.51 (NCCCH), 146.24 (CHCH₂) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): $\delta = -145.70$ bis -146.05 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃): $\delta = -2.64$ (t, $J = 28.7$ Hz) ppm. M (C₁₃H₁₃BF₂N₂O) = 262.11. MS (EI) m/z (%): 262.15 (M⁺, 72), 243.15 (26), 231.15 (100), 217.15 (72), 211.25 (81). HRMS (EI⁺): M⁺ ber. für C₁₃H₁₃BF₂N₂O, 262.1084; gef.: 262.1088.

5.8 Versuche zu Kapitel 3.1.6.2

(E)-5,5-Difluor-7-(4-hydroxybutenyl)-1,3,10-trimethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (186)



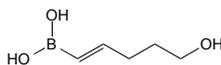
186

Verbindung **56** (0.900 mmol, 242 mg), Verbindung **177** (1.35 mmol, 156 mg), K₃PO₄ (2.70 mmol, 591 mg) und SPhos (36.0 μ mol, 15.0 mg) wurden in Dioxan (2.00 ml) und H₂O (1.00 ml) vorgelegt und mit Hilfe eines Ultraschallbades entgast. Zur Reaktionsmischung wurde Pd₂(dba)₃ (10%, 8.00 mg) zugegeben und der Reaktionsansatz wurde in ein auf 60 °C vorgeheiztes Ölbad gegeben. Nach 1.5 h wurde der Ansatz mit EtOAc versetzt und die wässrige Phase abpipettiert. Die verbleibende organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel entfernt. Der Ansatz wurde mittels Flash-Chromatographie SC (CH₂Cl₂/EtOAc 95:5) gereinigt.

175 mg (64%). Violetter Feststoff, Smp.: 96.8 °C. DC: $R_f = 0.15$ (CH₂Cl₂/EtOAc 95:5). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3547, 3425, 3115, 3103, 1943, 1879, 1642, 1558, 1519, 1478, 1430, 1411, 1386, 1368, 1343, 1332, 1305, 1278, 1246, 1212, 1184, 1152, 1123, 1092, 1064, 1048, 1013$ cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, MeOD-D₃, TMS): $\delta = 2.42$ (s, 3 H, NCCHCCH₃), 2.48 (s, 3 H, NCCH₃), 2.49–2.54 (m, 2 H, CHCH₂), 2.56 (s, 3 H, CHCCCH₃), 3.70 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, CH₂OH), 6.18 (s, 1 H, CCHC), 6.52–6.61 (m, 1 H, CHCH₂), 6.76 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, CCCHCH), 6.93 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H, CHCHCH₂), 7.27 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H, CCCHCHC) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, MeOD-D₃, TMS): $\delta = 14.65$ (NCCH₃), 16.58 (CHCCCH₃), 16.64 (NCCHCCH₃), 37.99 (CHCH₂), 62.36 (CH₂OH), 115.10 (CCCHCH), 122.58 (CCHC), 124.51 (CHCHCH₂), 127.37 (CCCHCHC),

134.07 (NCCHCC), 136.23 (CHCH₂), 136.43 (CHCHCC), 141.69 (CHCCCH₃), 144.40 (NCCHCCH₃), 153.89 (NCCHCHCH₂), 157.33 (NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, MeOD-D₃): δ = -144.29 bis -144.80 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, MeOD-D₃): δ = -0.25 (t, J = 32.7 Hz) ppm. M (C₁₆H₁₉BF₂N₂O) = 304.16 MS (FAB, NBA) m/z : 304.1 (M⁺). HRMS (FAB, NBA): M⁺. ber. für C₁₆H₁₉BF₂N₂O, 304.1559; gef. 304.1530 (M⁺). λ^{abs} = 525.07 nm, λ^{em} = 534.92 nm.

(E)-(5-hydroxypentenyl)boronsäure (188)



188

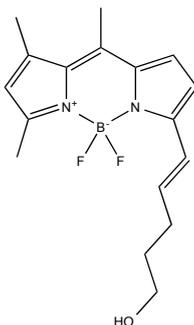
Die Verbindung ist literaturbekannt. Jedoch enthalten die Literaturstellen weder eine Synthesevorschrift, noch Angaben zur Charakterisierung der Verbindung.^[143-145] Die Synthese erfolgte analog zu einer von *Clarke et al.* veröffentlichten Vorschrift.^[114]

Zu 4-Pentin-1-ol (41.0 mmol, 3.90 mL) wurde unter Eiskühlung Katecholboran (83.4 mmol, 9.10 mL) langsam unter Gasentwicklung zu getropft. Anschließend wurde die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 20 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Lösung immer viskoser wurde. Anschließend wurde fünfmal im Abstand von 1 h jeweils 1 mL H₂O zugegeben wurde. Dabei kam es zur Gasentwicklung. Die Reaktionsmischung wurde noch mal mit 2 mL H₂O versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann direkt auf die Chromatographiesäule aufgetragen und mittels Flash-SC gereinigt (*i*-Hexan/EtOAc 3:2 → DCM/MeOH 9:1).

2.61 g (49%). Farbloses Öl. DC: R_f = 0.35 (DCM/MeOH 9:1). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3424, 2941, 1635, 1479, 1408, 1340, 1242, 1048 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, MeOD-D₃): δ = 1.64 (dt, J = 13.9/6.6 Hz, 2 H, HOCH₂CH₂), 2.18–2.25 (m, 2 H, CHCH₂), 3.55 (t, J = 6.6 Hz, 2 H, CH₂OH), 5.60 (dt, J = 17.6/1.5 Hz, 1 H, CHB), 6.55 (dt, J = 17.6/6.6 Hz, 1 H, CHCH₂) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, MeOD-D₃): δ = 32.54 (HOCH₂CH₂), 33.15 (CHCH₂), 62.33 (CH₂OH), 119.68 (BCH) 153.20 (CH₂C) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, MeOD-D₃): δ = 26.39 (s) ppm. M (C₅H₁₁BO₃) = 130.08.^a

^a Die Masse konnte mit den am Arbeitskreis zur Verfügung stehenden Methoden nicht gefunden werden.

(E)-5,5-Difluor-7-(5-hydroxypentenyl)-1,3,10-trimethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (189)

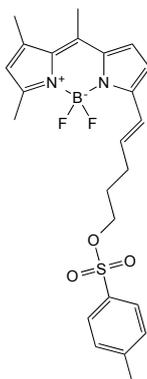


189

Verbindung **56** (3.60 mmol, 967 mg), Verbindung **188** (5.40 mmol, 702 mg), K_3PO_4 (10.8 mmol, 2.40 g) und SPhos (0.14 mmol, 60.0 mg) wurden in Dioxan (8.00 ml) und H_2O (4.00 ml) vorgelegt und mit Hilfe des Ultraschallbades entgast. Zur Reaktionsmischung wurde $Pd_2(dba)_3$ (10%, 33.0 mg) zugegeben und der Reaktionsansatz wurde in ein auf 60 °C vorgeheiztes Ölbad gegeben. Nach 1.5 h wurde der Ansatz mit EtOAc versetzt und die wässrige Phase abpipettiert. Die verbleibende organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel entfernt. Der Ansatz wurde mittels Flash-SC ($CH_2Cl_2/EtOAc$ 95:5) gereinigt.

996 mg (87%). Violettes Öl, DC: $R_f = 0.13$ ($CH_2Cl_2/EtOAc$ 95:5). IR ($CHCl_3$): $\tilde{\nu} = 3428, 2927, 2361, 2343, 1638, 1565, 1519, 1476, 1429, 1410, 1387, 1322, 1245, 1209, 1184, 1152, 1121, 1051\text{ cm}^{-1}$. 1H NMR (500 MHz, MeOD- D_3 , TMS): $\delta = 1.70\text{--}1.77$ (m, 2 H, CH_2CH_2OH), 2.33–2.39 (m, 2 H, $CHCH_2$), 2.40 (s, 3 H, $NCCCH_3$), 2.48 (s, 3 H, $NCCH_3$), 2.54 (s, 3 H, $NCCCH_3$), 3.62 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, CH_2OH), 6.16 (s, 1 H, $CCHC$), 6.53–6.61 (m, 1 H, $CHCHCH_2$), 6.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, $CHCCHCH$), 6.88 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, $CCHCH$), 7.25 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, $CHCCHCH$) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, MeOD- D_3 , TMS): $\delta = 14.64$ ($NCCH_3$), 16.57 ($NCCCH_3$), 16.62 ($NCCCH_3$), 30.95 ($CHCH_2$), 32.94 (CH_2CH_2OH), 62.39 (CH_2OH), 115.06 ($CHCCHCHC$), 122.45 ($CCHC$), 123.07 ($CCHCHCH_2$), 127.47 ($CCHCHCCH$), 133.96 ($NCCCH$), 136.41 ($NCCHCHCCH$), 139.47 ($CHCH_2$), 141.55 ($CHCHCCCH_3$), 144.17 ($NCCHCCH_3$), 154.20 ($NCCHCHCH_2$), 157.02 ($NCCH_3$) ppm. ^{19}F NMR (470 MHz, MeOD- D_3): $\delta = -144.21$ bis -143.32 (m) ppm. ^{11}B NMR (160 MHz, MeOD- D_3): $\delta = -0.25$ (t, $J = 32.7$ Hz) ppm. M ($C_{17}H_{21}BF_2N_2O$) = 318.17. MS (EI) m/z (%): 318.17 (M^+ , 30), 298.12 (99), 267.10 (100), 253.12 (68), 241.13 (32), 251.12 (18). HRMS (EI+): M^+ ber. für $C_{17}H_{21}BF_2N_2O$, 318.1710; gef.: 318.1711. $\lambda^{abs} = 525.07\text{ nm}$, $\lambda^{em} = 535.97\text{ nm}$.

(E)-5,5-Difluor-1,3,10-trimethyl-7-[5-(tosyloxy)pentenyl]-5H-4 λ⁴,5 λ⁴-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (190)

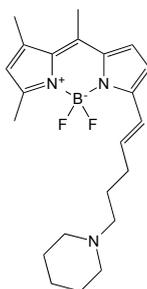


190

Verbindung **189** (929 mg, 2.92 mmol) wurde in DCM (29.0 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der Lösung wurde Tosylchlorid (612 mg, 3.21 mmol) und DMAP (71.3 mg, 0.58 mmol) zugegeben. Anschließend wurde NEt₃ (490 µl, 3.50 mmol) langsam zu getropft und der Ansatz anschließend für 24 h bei 0 °C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde dann direkt auf Silicagel aufgebracht und mittels Flash-SC (*n*-Pentan/Et₂O 1:1) gereinigt.

963 mg (70%). Violetter Feststoff, Smp.: 49 °C. DC: *R_f* = 0.2 (*n*-Pentan/Et₂O 1:1). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3426, 3049, 2922, 1641, 1563, 1519, 1477, 1429, 1411, 1386, 1355, 1323, 1306, 1246, 1209, 1187, 1175, 1152, 1121, 1097, 1070, 1052, 1011 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, TMS): δ = 1.81–1.87 (m, 2 H, CHCH₂), 2.28–2.34 (m, 2 H, CHCH₂CH₂), 2.41 (s, 3 H, NCCHCCH₃), 2.42 (s, 3 H, C_{ar}CH₃), 2.52 (s, 3 H, NCCH₃), 2.53 (s, 3 H, CHCCCH₃), 4.05 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂O), 6.15 (s, 1 H, CCHC), 6.30–6.39 (m, 1 H, CHCHCH₂), 6.62 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H, CCHCHCCH), 6.83 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, CHCH₂), 7.14 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H, CCHCHCCH), 7.35 (dd, *J* = 8.5/0.6 Hz, 2 H, CH_{ar}CCH₃), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H, SCCH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): δ = 14.85 (NCCH₃), 16.68 (CHCCCH₃), 16.81 (NCCHCCH₃), 21.75 (C_{ar}CH₃), 28.62 (CHCH₂), 29.65 (CH₂CH₂O), 70.31 (CH₂O), 114.16 (CCHCHCCH), 122.13 (CCHC), 122.70 (CHCHCH₂), 126.06 (CCHCHCCH), 128.22 (2 C, SC_{ar}C_{ar}H), 130.30 (2 C, C_{ar}HC_{ar}CH₃), 133.33 (2 C, NCCCH₃ und SC_{ar}), 135.42 (CCCCH), 136.88 (CHCH₂), 140.42 (CCC), 143.54 (NCCHCC), 145.42 (C_{ar}CH₃), 152.29 (CCHCHCH₂), 156.99 (NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CD₂Cl₂): δ = -143.50 bis -143.90 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂): δ = -0.29 (t, *J* = 33.1 Hz) ppm. M (C₂₄H₂₇BF₂N₂O₃S) = 472.18. MS (EI) *m/z* (%): 472.14 (M⁺, 69), 452.13 (100), 280.07 (98), 267.07 (56), 253.05 (48), 91.02 (34). HRMS (EI⁺): M⁺ ber. für C₂₄H₂₇BF₂N₂O₃S 472.1798; gef.: 472.1799. λ^{abs} = 525.07 nm, λ^{em} = 534.92 nm.

(E)-5,5-Difluor-1,3,10-trimethyl-7-[5-(piperidinyl)pentenyl]-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (191)



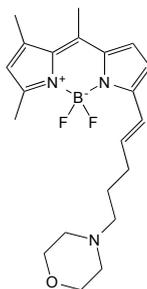
191

Synthese nach **AAV5**:

Verbindung **190** (139 mg, 295 μ mol) und Piperidin (88.3 μ L, 885 μ mol) in MeCN (2.50 mL). Reinigung: SC (1. Säule: *n*-Heptan/EtOAc 7:2, 10% NEt₃. 2. Säule: Gradient: *n*-Heptan/EtOAc 7:2 \rightarrow *n*-Heptan/EtOAc 7:2, 10% NEt₃). Um das Lösungsmittel zu entfernen wurde der Rückstand in MeCN gelöst, mit H₂O gefällt und das Lösungsmittel durch Gefriertrocknung entfernt.

58.0 mg (51%). Violetter Feststoff, Smp.: 72.1-73.5 °C. DC: R_f = 0.15 (*n*-Heptan/EtOAc 7:2, 10% NEt₃). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3445, 3063, 3019, 2925, 2845, 2020, 2775, 1636, 1566, 1530, 1519, 1476, 1444, 1428, 1414, 1373, 1350, 1339, 1322, 1306, 1271, 1260, 1244, 1230, 1203, 1184, 1154, 1127, 1157, 1071, 1052, 1019 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, TMS): δ = 1.37–1.45 (m, 2 H, CH₂NCH₂CH₂CH₂), 1.54 (p, J = 5.6 Hz, 4 H, CH₂NCH₂CH₂), 1.65 (p, J = 7.5 Hz, 2 H, CHCH₂CH₂), 2.26–2.39 (m, 8 H, CHCH₂CH₂CH₂NCH₂), 2.41 (s, 3 H, NCCHCCH₃), 2.51 (s, 3 H, NCCH₃), 2.53 (s, 3 H, CHCCCH₃), 6.13 (s, 1 H, CCHC), 6.54 (dt, J = 15.3/7.1 Hz, 1 H, CHCH₂), 6.69 (d, J = 4.4 Hz, 1 H, NCCHCHCCH), 6.86 (d, J = 16.0 Hz, 1 H, CCHCHCH₂), 7.15 (d, J = 4.4 Hz, 1 H, CCHCHCCH) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂, TMS): δ = 14.81 (NCCH₃), 16.73 (NCCHCCH₃), 16.78 (CHCHCCCH₃), 25.02 (CH₂NCH₂CH₂CH₂), 26.56 (2 C, CH₂NCH₂CH₂CH₂), 26.82 (CHCH₂CH₂), 32.00 (CHCHCH₂), 55.03 (2 C, CH₂NCH₂CH₂CH₂), 59.13 (CH₂NCH₂CH₂CH₂), 114.30 (CCCHCHC), 121.70 (CCHC), 121.85 (CCHCHCH₂), 126.36 (CCCHCHC), 133.09 (NCCHCC), 135.44 (NCCHCHCCH), 139.98 (CHCH₂), 140.17 (CHCCCH₃), 143.00 (NCCCH₃), 153.28 (NCCHCHCH₂), 156.28 (NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CD₂Cl₂): δ = -143.60 bis -144.05 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂): δ = -0.26 (t, J = 33.0 Hz) ppm. M (C₂₂H₃₀BF₂N₃) = 385.25. MS (EI) m/z (%): 385.18 (M⁺, 16), 124.06 (20), 98.04 (100). HRMS (EI⁺): M⁺ ber. für C₂₂H₃₀BF₂N₃ 385.2495; gef.: 385.2499. λ^{abs} = 524.02 nm, λ^{em} = 533.88 nm.

(E)-5,5-Difluoro-1,3,10-trimethyl-7-(5-morpholinpentenyl)-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (192)



192

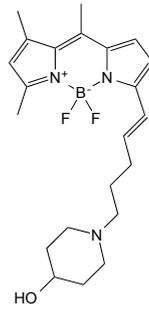
Synthese nach **AAV5**:

Verbindung **190** (236 mg, 0.499 mmol) und Morpholin (131 μ L, 1.50 mmol) in MeCN (4.00 mL). Reinigung: SC (*n*-Pentan/EtOAc 1:4, 2% NEt₃). Um das Lösungsmittel zu entfernen wurde der Rückstand in MeCN gelöst, mit H₂O gefällt und das Lösungsmittel durch Gefriertrocknung entfernt.

71.0 mg (37%). Roter Feststoff, Smp.: 115.3 °C. DC: R_f = 0.2 (*n*-Pentan/EtOAc 1:4, 2% NEt₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3431, 2949, 2921, 2866, 2808, 2765, 1639, 1564, 1529, 1479, 1429, 1410, 1372, 1280, 1211, 1185, 1152, 1156, 1066, 1010 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, TMS): δ = 1.67 (p, J = 7.4 Hz, 2 H, CHCH₂CH₂), 2.32–2.42 (m, 11 H, CHCH₂CH₂CH₂NCH₂ und NCCHCCH₃), 2.51 (s, 3 H, NCCH₃), 2.53 (s, 3 H, NCCHCCH₃), 3.65–3.66 (m, 4 H, OCH₂), 6.13 (s, 1 H, CCHC), 6.53 (dt, J = 15.3/7.1 Hz, 1 H, CHCH₂), 6.69 (d, J = 4.4 Hz, 1 H, CCCHCH), 6.88 (d, J = 16.0 Hz, 1 H, CCHCH), 7.15 (d, J = 4.4 Hz, 1 H, NCCHCHC) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): δ = 14.96 (NCCHCCH₃), 16.86 (NCCH₃), 16.93 (CHCCCH₃), 26.46 (CHCH₂CH₂), 31.85 (CHCHCH₂), 54.34 (NCH₂CH₂O), 58.76 (2 C, CHCH₂CH₂CH₂N), 67.542 (2 C, CH₂O), 114.40 (CCCHCHC), 122.08 (2 C, CCHC und CCHCHCH₂), 126.46 (CCCHCHC), 133.30 (NCCCHC), 135.60 (CCCHCHCCH), 139.67 (CCHCHCH₂), 140.37 (CHCCCH₃), 143.26 (NCCHCCH₃), 153.27 (CCHCHCH₂), 156.58 (NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CD₂Cl₂): δ = -143.20 bis -144.32 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂): δ = -0.26 (t, J = 33.0 Hz) ppm. M (C₂₁H₂₈BF₂N₃O) = 387.23. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ ber. für C₂₁H₂₉BF₂N₃O, 388.2366; gef. 388.2371. λ^{abs} = 525.07 nm, λ^{em} = 535.97 nm.

(E)-5,5-Difluor-7-[5-(4-hydroxypiperidinyl)pentenyl]-1,3,10-trimethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (193)



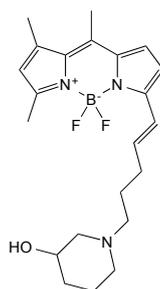
193

Synthese nach **AAV5**:

Verbindung **190** (236 mg, 0.499 mmol) und 4-Hydroxypiperidin (155 mg, 1.53 mmol, gelöst in 3.00 mL MeCN) in MeCN (4.00 mL). Reinigung: SC (EtOAc, 2% NEt₃ → EtOAc/*i*-Propanol 9:1, 2% NEt₃). Um das Lösungsmittel zu entfernen wurde der Rückstand in MeCN gelöst, mit H₂O gefällt und das Lösungsmittel durch Gefriertrocknung entfernt.

104 mg (52%). Roter Feststoff, Smp.: 93.7-94.4 °C. DC: $R_f = 0.1$ (EtOAc/*i*-Propanol 9:1, 2% NEt₃). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3426, 2936, 2808, 1637, 1564, 1519, 1477, 1429, 1411, 1370, 1344, 1319, 1245, 1209, 1184, 1152, 1158, 1072, 1012 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, TMS): $\delta = 1.51$ (dtd, $J = 13.2/10.1/3.8 \text{ Hz}$, 2 H, NCH₂CH₂CH), 1.66 (p, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2 H, CHCH₂CH₂CH₂), 1.81–1.88 (m, 2 H, NCH₂CH₂CH), 2.08 (t, $J = 10.4 \text{ Hz}$, 2 H, NCH₂CH₂CH), 2.29–2.39 (m, 4 H, CHCH₂CH₂CH₂), 2.41 (s, 3 H, NCCHCCH₃), 2.51 (s, 3 H, CHCCCH₃), 2.53 (s, 3 H, NCCH₃), 2.76 (dt, $J = 10.6/4.2 \text{ Hz}$, 2 H, NCH₂CH₂CH), 3.62 (dt, $J = 9.3/4.8 \text{ Hz}$, 1 H, CHOH), 6.13 (s, 1 H, CCHC), 6.53 (dt, $J = 15.3/7.1 \text{ Hz}$, 1 H, CHCH₂), 6.69 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1 H, CCCHCHC), 6.87 (d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 1 H, CCHCHCH₂), 7.15 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1 H, CCCH) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 14.96$ (CHCCCH₃), 16.86 (NCCCH₃), 16.92 (NCCHCCH₃), 27.10 (CHCH₂CH₂), 32.01 (CHCHCH₂), 35.25 (2 C, OCHCH₂), 51.77 (2 C, NCH₂CH₂CH), 58.28 (CHCH₂CH₂CH₂), 68.69 (CHOH), 114.42 (CCCHCHC), 122.00 (2 C, CCHC und CCHCHCH₂), 126.47 (CCCHCHC), 133.27 (NCCCH), 135.59 (NCCHCHCCH), 139.82 (CCHCHCH₂), 140.35 (CHCCCH₃), 143.21 (NCCHCCH₃), 153.32 (CCHCHCH₂), 156.51 (NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = -143.16$ bis -144.37 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = -0.26$ (t, $J = 33.0 \text{ Hz}$) ppm. M (C₂₂H₃₀BF₂N₃O) = 401.24. MS (EI) m/z (%): 401.26 (M⁺, 22), 140.10 (20), 114.09 (100). HRMS (EI⁺): M⁺ ber. für C₂₂H₃₀BF₂N₃O 401.2445; gef.: 401.2446. $\lambda^{\text{abs}} = 525.07 \text{ nm}$, $\lambda^{\text{em}} = 534.92 \text{ nm}$.

(E)-5,5-Difluor-7-[5-(3-hydroxypiperidinyl)pentenyl]-1,3,10-trimethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (194)



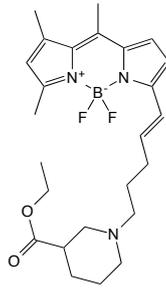
194

Synthese nach **AAV5**:

Verbindung **190** (236 mg, 0.499 mmol) und 3-Hydroxypiperidin (155 mg, 1.53 mmol, gelöst in 3.00 mL MeCN) in MeCN (4.00 mL). Reinigung: SC (Säule: EtOAc/*i*-Propanol 9:1, 2% NEt₃). Um das Lösungsmittel zu entfernen wurde der Rückstand in MeCN gelöst, mit H₂O gefällt und das Lösungsmittel durch Gefriertrocknung entfernt.

93 mg (46%). Roter Feststoff, Smp.: 61.5-63.1 °C. DC: $R_f = 0.2$ (EtOAc/*i*-Propanol 9:1, 2% NEt₃). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3424, 2932, 2857, 2764, 1638, 1564, 1519, 1477, 1428, 1411, 1387, 1370, 1346, 1306, 1245, 1209, 1183, 1151, 1156, 1069, 1011 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-D₃, TMS): $\delta = 1.16\text{--}1.32$ (m, 1 H, CH₂CH₂CHOH), 1.48–1.64 (m, 1 H, CH₂CH₂CHOH), 1.74 (p, $J = 7.5$ Hz, 3 H, CHCHCH₂CH₂ und CH₂CH₂CHOH), 1.86–1.96 (m, 2 H, CH₂CHCH₂N), 2.02 (t, $J = 11.6$ Hz, 1 H, NCH₂CH₂), 2.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, CHCHCH₂), 2.40–2.50 (m, 8 H, NCCH₃, NCCHCCH₃, CH₂NCH₂CH), 2.57 (s, 3 H, CHCCCH₃), 2.79 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H, NCH₂CH₂), 2.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, NCH₂CH), 3.67 (tt, $J = 9.3/4.2$ Hz, 1 H, CHOH), 6.18 (s, 1 H, CCHC), 6.56 (dt, $J = 16.8/7.0$ Hz, 1 H, CHCHCH₂), 6.76 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, CCHCHCCH), 6.88 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, CHCH₂), 7.28 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, CCHCHCCH) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, MeOD-D₃, TMS): $\delta = 14.66$ (NCCH₃), 16.57 (2 C, NCCHCCH₃ und CHCCCH₃), 23.97 (NCH₂CH₂CH₂CH), 26.70 (CHCHCH₂CH₂), 32.42 (CHCHCH₂), 33.92 (NCH₂CH₂CH₂CH), 54.43 (NCH₂CH₂CH₂CH), 59.25 (CHCH₂CH₂N), 61.89 (NCH₂CH), 67.75 (CHOH), 115.09 (CCCHCHC), 122.51 (CCHC), 123.27 (CCHCHCH₂), 127.44 (CCCHCHC), 134.05 (CCHCC), 136.44 (NCCHCHCCH), 139.13 (CCHCHCH₂), 141.45 (CHCHCCCH₃), 144.29 (NCCHCCH₃), 154.03 (CCHCHCCH), 157.17 (NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, MeOD-D₃): $\delta = -143.19$ bis -145.18 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, MeOD-D₃): $\delta = -0.25$ (t, $J = 32.7$ Hz) ppm. M (C₂₂H₃₀BF₂N₃O) = 401.24. MS (EI) m/z (%): 401.17 (M⁺, 18), 140.06 (22), 114.06 (100). HRMS (EI⁺): M⁺ ber. für C₂₂H₃₀BF₂N₃O 401.2445; gef.: 401.2440. $\lambda^{\text{abs}} = 525.07 \text{ nm}$, $\lambda^{\text{em}} = 534.92 \text{ nm}$.

(E)-7-{5-[3-(Ethoxycarbonyl)piperidiny]pentenyl}-5,5-difluor-1,3,10-trimethyl-5H-4 $\lambda^4,5$ λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (*rac*-195)



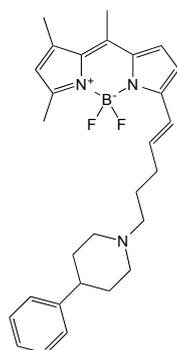
***rac*-195**

Synthese nach **AAV5**:

Verbindung **190** (462 mg, 0.980 mmol) und Piperidin-3-carbonsäureethylester (486 mg, 3.00 mmol, 480 μ L verdünnt mit 6.00 mL MeCN) in MeCN (4.00 mL). Reinigung: SC (Säule: *n*-Pentan/EtOAc 4:1, 2% NEt₃ \rightarrow Pentan/EtOAc 3:2, 2% NEt₃). Um das Lösungsmittel zu entfernen wurde der Rückstand in MeCN gelöst, mit H₂O gefällt und das Lösungsmittel durch Gefriertrocknung entfernt.

211 mg (46%). Violette Öl, DC: R_f = 0.2 (Pentan/EtOAc 3:2, 2% NEt₃). IR (CH): $\tilde{\nu}$ = 3386, 2938, 2806, 2360, 2341, 1728, 1639, 1562, 1519, 1478, 1429, 1370, 1308, 1245, 1209, 1183, 1151, 1120, 1075, 1050, 1013 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, TMS): δ = 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.35–1.60 (m, 2 H, NCH₂CH_{2,ax}CH_{2,ax}CH), 1.68 (m, 3 H, CHCHCH₂ und NCH₂CH_{2,äq}CH₂CH), 1.83–1.92 (m, 1 H, NCH₂CH₂CH_{2,äq}CH), 1.99 (t, J = 10.1 Hz, 1 H, NCH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.15 (t, J = 10.2 Hz, 1 H, NCH_{2,ax}CH), 2.28–2.39 (m, 4 H, CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.41 (s, 3 H, NCCHCCH₃), 2.51 (s, 4 H, CHCO und NCCH₃), 2.53 (s, 3 H, CHCCCH₃), 2.72 (d, J = 10.8 Hz, 1 H, NCH_{2,äq}CH₂CH₂CH), 2.92 (d, J = 10.3 Hz, 1 H, NCH_{2,äq}CH), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂), 6.13 (s, 1 H, CCHC), 6.53 (dt, J = 15.2/7.1 Hz, 1 H, CHCHCH₂), 6.69 (d, J = 4.3 Hz, 1 H, CCCHCH), 6.87 (d, J = 16.0 Hz, 1 H, CCHCHCH₂), 7.16 (d, J = 4.3 Hz, 1 H, CCCHCH) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂, TMS): δ = 14.57 (CH₂CH₃), 14.94 (NCCH₃), 16.85 (CHCCCH₃), 16.92 (CHCCH₃), 25.20 (NCH₂CH₂CH₂CH), 26.85 (CHCHCH₂), 27.56 (NCH₂CH₂CH₂CH), 31.97 (CHCHCH₂CH₂), 42.49 (NCH₂CH), 54.34 (NCH₂CH₂CH₂CH), 56.11 (NCH₂CH), 58.65 (CHCHCH₂CH₂CH₂N), 60.66 (OCH₂), 114.42 (CCCHCHC), 121.91 (2 C, CCHC und CCHCHCH₂), 126.48 (NCCCH), 133.24 (NCCCCHCH), 135.56 (CHCCCCH₃), 139.92 (CCHCHCH₂), 140.32 (H₃CCCCHCH), 143.16 (CHCCCCH₃), 153.33 (NCCHCHCH₂), 156.44 (NCCH₃), 174.65 (CO) ppm. ¹⁹F NMR (375 MHz, CD₂Cl₂): δ = -143.66 bis -144.50 (m) ppm. M (C₂₅H₃₄BF₂N₃O₂) = 457.27. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ ber. für C₂₅H₃₅BF₂N₃O₂: 458.2785; gef.: 458.2793.

(E)-5,5-Difluor-1,3,10-trimethyl-7-[5-(4-phenylpiperidinyl)pentenyl]-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (196)



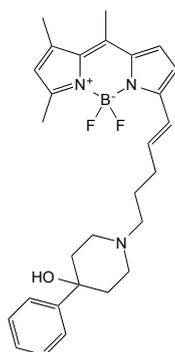
196

Synthese nach **AAV5**:

Verbindung **190** (236 mg, 0.499 mmol) und 4-Phenylpiperidin (249 mg, 1.50 mmol gelöst in 3.00 mL MeCN) in MeCN (4.00 mL). Reinigung: SC (Säule: *n*-Pentan/EtOAc 1:4, 2% NEt₃). Um das Lösungsmittel zu entfernen wurde der Rückstand in MeCN gelöst, mit H₂O gefällt und das Lösungsmittel durch Gefriertrocknung entfernt.

117 mg (51%). Roter Feststoff, Smp.: 72.1 °C. DC: $R_f = 0.15$ (*n*-Pentan/EtOAc 1:4, 2% NEt₃). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3442, 2927, 2762, 1638, 1565, 1519, 1478, 1428, 1375, 1343, 1307, 1245, 1209, 1183, 1151, 1159, 1073, 1050, 1012 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, TMS): $\delta = 1.65\text{--}1.84$ (m, 6 H, CH₂CH₂NCH₂CH₂CH), 2.03 (td, $J = 11.3/3.3$ Hz, 2 H, NCH₂CH₂CH), 2.30–2.43 (m, 7 H, CHCH₂CH₂CH₂ und NCCHCCH₃), 2.43–2.55 (m, 7 H, NCH₂CH₂CH, NCCH₃ und CHCCCH₃), 3.03 (d, $J = 11.5$ Hz, 2 H, NCH₂CH₂CH), 6.13 (s, 1 H, CCHC), 6.56 (dt, $J = 15.3/7.1$ Hz, 1 H, CHCHCH₂), 6.71 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, CCHCHCCH), 6.89 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, CCHCHCH₂), 7.13–7.20 (m, 2 H, CCCHCH und CCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.26 (dt, $J = 15.5/7.3$ Hz, 4 H, CCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 14.81$ (NCCH₃), 16.71 (NCCHCCH₃), 16.78 (CHCCCH₃), 26.92 (CHCH₂CH₂CH₂N), 31.96 (CHCHCH₂), 34.07 (2 C, NCH₂CH₂CH), 43.20 (CHC_{ar}), 54.79 (2 C, NCH₂CH₂CH), 58.67 (CH₂NCH₂CH₂CH), 114.30 (CCHCHCCH), 121.81 (CCHCHCH₂), 121.88 (CCHC), 126.34 (2 C, CCCHCHCCH und CHC_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 127.27 (2 C, CHC_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 128.69, (2 C, CHC_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H) 133.13 (NCCHCCH₃), 135.46 (CCCCHCH), 139.82 (CCHCHCH₂), 140.19 (CHCCCH₃), 143.04 (NCCHCC), 147.28 (CHC_{ar}), 153.25 (CCHCHCH₂), 156.34 (NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = -142.57$ bis -144.61 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = -0.2$ (t, $J = 33.0$ Hz) ppm. M (C₂₈H₃₄BF₂N₃) = 461.28. MS (ESI+) m/z (%): 462.29 ([M+H]⁺, 100). HRMS (ESI+): [M+H]⁺ ber. für C₂₈H₃₅BF₂N₃ 462.2887; gef.: 462.2896. $\lambda^{\text{abs}} = 525.07$ nm, $\lambda^{\text{em}} = 534.92$ nm.

(E)-5,5-Difluor-7-[5-(4-hydroxy-4-phenylpiperidinyl)pentenyl]-1,3,10-trimethyl-5H-4 $\lambda^4,5$ λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (197)



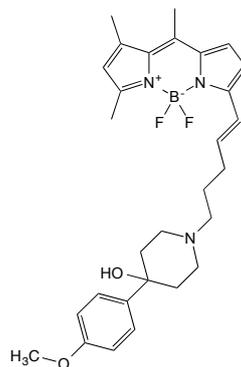
197

Synthese nach AAV5

Verbindung **190** (236 mg, 0.499 mmol) und 4-Hydroxy-4-phenylpiperidin (269 mg, 1.50 mmol) gelöst in 3.00 mL MeCN in MeCN (4.00 mL). Reinigung: SC (Säule: *n*-Pentan/EtOAc 4:1, 1% NEt₃). Um das Lösungsmittel zu entfernen wurde der Rückstand in MeCN gelöst, mit H₂O gefällt und das Lösungsmittel durch Gefriertrocknung entfernt.

51 mg (21%). Roter Feststoff, Smp.: 66.7 °C. DC: $R_f = 0.3$ (*n*-Pentan/EtOAc 4:1, 1% NEt₃). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3427, 2941, 1654, 1637, 1564, 1521, 1477, 1430, 1375, 1308, 1245, 1209, 1184, 1153, 1159, 1073, 1012 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, TMS): $\delta = 1.67\text{--}1.76$ (m, 4 H, CH₂CH₂NCH₂CH₂C), 2.13 (td, $J = 13.1/4.6$ Hz, 2 H, NCH₂CH₂C), 2.34–2.46 (m, 9 H, CHCH₂CH₂CH₂NCH₂ und NCCHCCH₃), 2.51 (s, 3 H, CHCCCH₃), 2.53 (s, 3 H, NCCCH₃), 2.79 (dt, $J = 11.7/2.8$ Hz, 2 H, NCH₂CH₂CH), 6.13 (s, 1 H, CCHC), 6.55 (dt, $J = 15.2/7.1$ Hz, 1 H, CHCH₂), 6.70 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, CCHCHCCH), 6.90 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, CHCHCH₂), 7.16 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, CCCHCHCCH), 7.21–7.27 (m, 1 H, CCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.31–7.37 (m, 2 H, CCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.49–7.54 (m, 2 H, CCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 14.46$ (NCCH₃), 16.36 (NCCHCCH₃), 16.42 (CHCCCH₃), 26.52 (CHCHCH₂CH₂), 31.56 (CHCHCH₂), 38.70 (2 C, NCH₂CH₂C), 49.58 (2 C, NCH₂CH₂C), 58.04 (CH₂NCH₂CH₂C), 71.26 (NCH₂CH₂C), 113.93 (CCCHCHCCH), 121.49 (CCHC), 121.51 (CCHCHCH₂), 124.66 (2 C, C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 125.98 (NCCHCHCCH), 126.78 (C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 128.22 (2 C, C_{ar}C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}H), 132.78 (NCCHCCC), 135.10 (NCCHCHCCH), 139.39 (CHCHCH₂), 139.83 (CHCHCCCH₃), 142.69 (NCCHCCH₃), 148.94 (C_{ar}), 152.87 (NCCHCHCH₂), 156.00 (NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = -143.22$ bis -144.74 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = -0.2$ (t, $J = 33.1$ Hz) ppm. M (C₂₈H₃₄BF₂N₃O) = 477.28. MS (ESI) m/z (%): 478.28 ([M+H]⁺, 100). HRMS (ESI): [M+H]⁺ ber. für C₂₈H₃₅BF₂N₃O 478.2836; gef.: 478.2841. $\lambda^{\text{abs}} = 525.07 \text{ nm}$, $\lambda^{\text{em}} = 534.92 \text{ nm}$.

(E)-5,5-Difluor-7-{5-[4-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)piperidinyl]pentenyl}-1,3,10-trimethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborin-4-ium-5-uid (198)



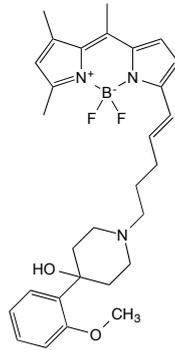
198

Synthese nach **AAV5**:

Verbindung **190** (236 mg, 0.499 mmol) und 4-(4-Methoxyphenyl)piperidin-4-ol (311 mg, 1.50 mmol) gelöst in 3.00 mL MeCN) in MeCN (4.00 mL). Reinigung: SC (Säule: *n*-Pentan/EtOAc 1:4, 2% NEt₃). Um das Lösungsmittel zu entfernen wurde der Rückstand in MeCN gelöst, mit H₂O gefällt und das Lösungsmittel durch Gefriertrocknung entfernt.

137 mg (54%). Roter Feststoff, Smp.: 86.4 °C. DC: $R_f = 0.1$ (*n*-Pentan/EtOAc 1:4, 2% NEt₃). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3425, 2940, 2831, 1638, 1610, 1564, 1516, 1477, 1429, 1374, 1345, 1306, 1247, 1209, 1183, 1153, 1159, 1074, 1048, 1012 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, TMS): $\delta = 1.66\text{--}1.75$ (m, 4 H, CH₂CH₂NCH₂CH₂C), 2.09 (td, $J = 13.0/4.4$ Hz, 2 H, NCH₂CH₂C), 2.31–2.46 (m, 9 H, CH₂CH₂CH₂NCH₂ und NCCHCCH₃), 2.51 (s, 3 H, CHCCCH₃), 2.53 (s, 3 H, NCCH₃), 2.78 (d, $J = 12.3$ Hz, 2 H, NCH₂CH₂C), 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 6.13 (s, 1 H, CCHC), 6.55 (dt, $J = 15.2/7.1$ Hz, 1 H, CHCH₂), 6.70 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, CCHCHCCH), 6.83–6.93 (m, 3 H, CCHCHCH₂ und CH_{ar}CO), 7.16 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, CCHCHCCH), 7.39–7.45 (m, 2 H, CCCH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 14.97$ (CHCCCH₃), 16.87 (NCCH₃) 16.93 (NCCHCCH₃), 27.01 (CHCH₂CH₂CH₂N), 32.07 (CHCHCH₂), 39.24 (2 C, NCH₂CH₂C), 50.16 (2 C, NCH₂CH₂C), 55.75 (OCH₃), 58.54 (CH₂CH₂CH₂C), 71.35 (COH), 113.97 (2 C, C_{ar}HC_{ar}O), 114.44 (CCHCHCCH), 122.02 (2 C, CCHC und CCHCHCH₂), 126.35 (2 C, CC_{ar}C_{ar}H), 126.49 (CCHCHCCH), 133.28 (NCCCH), 135.61 (NCCHCHCCH), 139.89 (CHCH₂), 140.34 (CC_{ar}), 141.56 (CHCCCH₃), 143.20 (NCCHCCH₃), 153.37 (NCCHCHCH₂), 156.52 (NCCH₃), 159.07 (C_{ar}O) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = -142.46$ bis -144.97 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = -0.2$ (t, $J = 33.0$ Hz) ppm. M (C₂₉H₃₆BF₂N₃O₂) = 507.28. MS (ESI) m/z (%): 508.29 ([M+H]⁺, 100). HRMS (ESI): [M+H]⁺ ber. für C₂₉H₃₇BF₂N₃O₂ 508.2941; gef.: 508.2950. $\lambda^{\text{abs}} = 525.07 \text{ nm}$, $\lambda^{\text{em}} = 534.92 \text{ nm}$.

(E)-5,5-Difluor-7-{5-[4-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)piperidinyl]pentenyl}-1,3,10-trimethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (199)



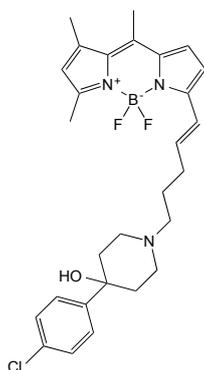
199

Synthese nach **AAV5**:

Verbindung **190** (236 mg, 0.499 mmol) und 4-(2-Methoxyphenyl)piperidin-4-ol (311 mg, 1.50 mmol) in MeCN (7.00 mL). Reinigung: SC (Säule: *n*-Pentan/EtOAc 1:4, 2% NEt₃).

115 mg (45%). Roter Feststoff, Smp.: 153.6 °C. DC: $R_f = 0.1$ (*n*-Pentan/EtOAc 1:4, 2% NEt₃). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3559, 3424, 2930, 2851, 1798, 1763, 1639, 1569, 1534, 1519, 1477, 1439, 1408, 1388, 1349, 1305, 1283, 1248, 1231, 1210, 1185, 1155, 1157, 1096, 1061, 1026, 1014 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, TMS): $\delta = 1.71$ (p, $J = 7.5$ Hz, 2 H, CHCH₂CH₂), 1.94–2.10 (m, 4 H, NCH₂CH₂C), 2.35 (q, $J = 6.7$ Hz, 2 H, CHCH₂), 2.38–2.53 (m, 13 H, NCCH₃, NCCHCCH₃, CHCCCH₃ und CH₂NCH₂CH₂C), 2.75 (d, $J = 11.4$ Hz, 2 H, NCH₂CH₂C), 3.84 (s, 1 H, OH), 3.88 (s, 3 H, OCH₃), 6.13 (s, 1 H, CCHC), 6.56 (dt, $J = 15.3/7.1$ Hz, 1 H, CHCH₂), 6.70 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, NCCHCHCCH), 6.89 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, CCHCHCH₂), 6.92–6.98 (m, 2 H, CCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CO), 7.16 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, NCCHCHCCH), 7.25 (td, $J = 7.8/1.7$ Hz, 1 H, OCCCH_{ar}CH_{ar}), 7.30 (dd, $J = 7.8/1.7$ Hz, 1 H, OCCCH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 14.45$ (CHCCCH₃), 16.35 (NCCHCCH₃), 16.41 (NCCH₃), 26.60 (CHCH₂CH₂), 31.61 (CHCH₂), 36.32 (2 C, NCH₂CH₂C), 49.35 (2 C, NCH₂CH₂C), 55.26 (OCH₃), 58.09 (CH₂NCH₂CH₂C), 71.02 (COH), 115.40 (H₃COC_{ar}C_{ar}H), 113.96 (CCCHCHC), 120.96 (CC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 121.44 (CCHC), 121.51 (CCHCHCH₂), 125.58 (CC_{ar}C_{ar}H), 125.99 (CCCHCH), 128.15 (H₃COC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 132.76 (NCCCH), 135.09 (CCCHCH), 135.56 (CC_{ar}), 139.52 (CHCHCCCH₃), 139.82 (CCHCHCH₂), 142.65 (NCCHCCH₃), 152.92 (NCCHCHCH₂), 155.95 (NCCH₃), 157.51 (C_{ar}O) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = -142.15$ –bis -145.84 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = -0.25$ (t, $J = 33.0$ Hz) ppm. M (C₂₉H₃₆BF₂N₃O₂) = 507.28. MS (ESI) m/z (%): 508.29 ([M+H]⁺, 100). HRMS (ESI): [M+H]⁺ ber. für C₂₉H₃₇BF₂N₃O₂ 508.2941; gef.: 508.2952. $\lambda^{\text{abs}} = 524.02 \text{ nm}$, $\lambda^{\text{em}} = 534.92 \text{ nm}$.

(E)-7-(5-[4-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxypiperidinyl]pentenyl)-5,5-difluoro-1,3,10-trimethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (200)



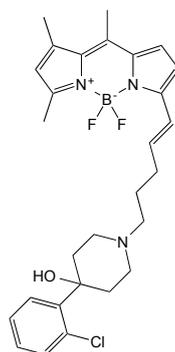
200

Synthese nach **AAV5**:

Verbindung **190** (236 mg, 0.499 mmol) und 4-(4-Chlorphenyl)piperidin-4-ol (318 mg, 1.50 mmol) gelöst in 3.00 mL MeCN) in MeCN (4.00 mL). Reinigung: SC (*n*-Pentan/EtOAc 1:4, 1% NEt₃).

116 mg (45%). Roter Feststoff, Smp.: 77.7–79.5 °C. DC: $R_f = 0.2$ (*n*-Pentan/EtOAc 1:4, 2% NEt₃). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3431, 2938, 2813, 1654, 1637, 1562, 1519, 1477, 1429, 1375, 1345, 1307, 1245, 1209, 1183, 1152, 1158, 1072, 1048, 1011 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, TMS): $\delta = 1.63\text{--}1.74$ (m, 4 H, CH₂CH₂NCH₂CH₂C), 2.09 (td, $J = 13.1/4.5$ Hz, 2 H, NCH₂CH₂C), 2.33–2.45 (m, 9 H, CH₂CH₂CH₂NCH₂ und NCCHCCH₃), 2.51 (s, 3 H, NCCH₃), 2.53 (s, 3 H, CHCCCH₃), 2.79 (d, $J = 12.2$ Hz, 2 H, NCH₂CH₂C), 6.13 (s, 1 H, CCHC), 6.55 (dt, $J = 15.3/7.1$ Hz, 1 H, CHCH₂), 6.70 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, CCHCHCCH), 6.90 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, CHCHCH₂), 7.16 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, CCCHCHC), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, CH_{ar}CCl), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, CCH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 14.81$ (NCCH₃), 16.71 (NCCHCCH₃), 16.77 (CHCCCH₃), 26.84 (CHCH₂CH₂), 31.88 (CHCH₂), 39.03 (2 C, NCH₂CH₂C), 49.81 (2 C, NCH₂CH₂C), 58.31 (CH₂NCH₂CH₂C), 71.47 (COH), 114.26 (CCCHCHC), 121.87 (2 C, CCHC und CHCH₂), 126.32 (CCCHCHC), 126.72 (2 C, C_{ar}HC_{ar}Cl), 128.55 (2 C, C_{ar}C_{ar}H), 132.71 (CC_{ar}), 133.13 (NCCCH), 135.44 (CCCHCH), 139.70 (CCHCHCH₂), 140.18 (CHCCCH₃), 143.06 (NCCHCCH₃), 147.98 (C_{ar}Cl), 153.19 (NCCHCHCH₂), 156.36 (NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = -143.43$ bis -144.29 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = -0.25$ (t, $J = 33.1$ Hz) ppm. M (C₂₈H₃₃BClF₂N₃O) = 511.23. MS (FAB) m/z (%): 511.24 (M⁺, 100). HRMS (FAB): M⁺ ber. für C₂₈H₃₃BClF₂N₃O 511.2368; gef.: 511.2379 M⁺. $\lambda^{\text{abs}} = 524.02 \text{ nm}$, $\lambda^{\text{em}} = 534.92 \text{ nm}$.

(E)-7-{5-[4-(2-Chlorphenyl)-4-hydroxypiperidinyl]pentenyl}-5,5-difluoro-1,3,10-trimethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborin-4-ium-5-uid (201)



201

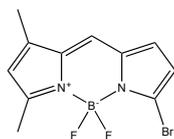
Synthese nach **AAV5**:

Verbindung **190** (236 mg, 0.499 mmol) und 4-(2-Chlorphenyl)piperidin-4-ol (318 mg, 1.50 mmol) in MeCN (5.00 mL). Reinigung: Flash-SC (*n*-Pentan/EtOAc 1:4, 1% NEt₃).

43.0 mg (16%). Roter Feststoff, Smp.: 65.5–66.8 °C. DC: R_f = 0.15 (*n*-Pentan/EtOAc 1:4, 2% NEt₃). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3427, 2923, 2811, 1638, 1563, 1519, 1476, 1429, 1371, 1345, 1306, 1245, 1209, 1183, 1152, 1157, 1065, 1011 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, TMS): δ = 1.72 (p, J = 7.5 Hz, 2 H, CHCH₂CH₂CH₂), 1.98 (d, J = 11.8 Hz, 2 H, NCH₂CH₂C), 2.31–2.48 (m, 11 H, CH₂CH₂CH₂NCH₂CH₂C und NCCHCCH₃), 2.51 (s, 3 H, CHCCCH₃), 2.54 (s, 3 H, NCCH₃), 2.69 (d, J = 9.2 Hz, 1 H, OH), 2.81 (d, J = 11.3 Hz, 2 H, NCH₂CH₂C), 6.14 (s, 1 H, CCHC), 6.56 (dt, J = 15.2/7.1 Hz, 1 H, CHCH₂), 6.71 (d, J = 4.4 Hz, 1 H, CCCHCHC), 6.89 (d, J = 16.0 Hz, 1 H, CCHCHCH₂), 7.17 (d, J = 4.4 Hz, 1 H, CCCHCHC), 7.22 (td, J = 7.5/1.8 Hz, 1 H, CCH_{ar}CH_{ar}), 7.28 (td, J = 7.6/1.6 Hz, 1 H, CH_{ar}CH_{ar}CCI), 7.37 (dd, J = 7.8/1.5 Hz, 1 H, CH_{ar}CCI), 7.60 (dd, J = 7.9/1.8 Hz, 1 H, CCCH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂, TMS): δ = 14.80 (CHCCCH₃), 16.73 (NCCHCCH₃), 16.78 (NCCH₃), 26.90 (CHCH₂CH₂), 31.93 (CHCH₂), 36.07 (2 C, NCH₂CH₂C), 49.63 (2 C, NCH₂CH₂C), 58.35 (CH₂NCH₂CH₂C), 72.36 (COH), 114.31 (CCCHCHC), 121.83 (CHCHCH₂), 121.86 (CCHC), 126.35 (CCCHCHC), 127.51 (C_{ar}HC_{ar}HC_{ar}CI), 127.72 (CC_{ar}C_{ar}H), 128.80 (CC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 132.01 (CC_{ar}), 132.30 (C_{ar}HC_{ar}CI), 133.13 (NCCCH), 135.46 (CCCHCHC), 139.80 (CHCH₂), 140.19 (CHCCCH₃), 143.05 (NCCHCCH₃), 144.40 (C_{ar}CI), 153.24 (CCHCHCH₂), 156.35 (NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CD₂Cl₂): δ = -143.55 bis -144.05 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂): δ = -0.3 (t, J = 33.0 Hz) ppm. M (C₂₈H₃₃BClF₂N₃O) = 511.23. MS (ESI) m/z (%): 512.24 ([M+H]⁺, 100). HRMS (ESI): [M+H]⁺ ber. für C₂₈H₃₄BClF₂N₃O 512.2446; gef.: 512.2451. λ^{abs} = 525.07 nm, λ^{em} = 534.92 nm.

5.9 Versuche zu Kapitel 3.1.6.4

7-Brom-5,5-difluor-1,3-dimethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (203)

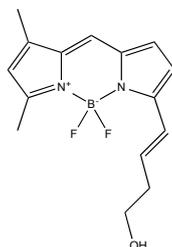


203

2,4-Dimethylpyrrol (2.87 mmol, 282 mg, 305 μ L) und 5-Brom-1*H*-pyrrol-2-carbaldehyd^[121] (2.87 mmol, 500 mg) wurden in DCM (4.6 mL) und *n*-Pentan (2.3 mL) gelöst und POCl₃ (2.87 mmol, 441 mg, 268 μ L) wurden langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 6 h bei Raumtemperatur gerührt wobei sich die Reaktionslösung rot färbte. Anschließend wurde der Reaktionsansatz auf 0 °C gekühlt und mit NEt₃ (28.7 mmol, 2.91 g, 4.01 mL) sowie BF₃·OEt₂ (31.6 mmol, 4.49 g, 3.90 mL) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde dann mit DCM (100 mL) verdünnt und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde mittels Flash-SC (Alox, DCM/*i*-Hexan 1:1) gereinigt.

236 mg (28%). Roter Feststoff, Smp.: 161.0 °C. DC: R_f = 0.15 (Alox, DCM/*i*-Hexan 1:1). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3425, 3123, 3103, 2924, 2361, 2344, 1612, 1545, 1524, 1459, 1438, 1396, 1375, 1348, 1283, 1239, 1226, 1169, 1133, 1086, 1047 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, TMS): δ = 2.26 (s, 3 H, NCCH₃), 2.56 (s, 3 H, NCCCH₃), 6.23 (s, 1 H, H₃CCCHCCH₃), 2.6.42 (d, J = 3.8 Hz, 1 H, BrCCH), 7.12 (d, J = 3.8 Hz, 1 H, BrCCHCH), 7.12 (s, 1 H, NCCHCN) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): δ = 11.23 (NCCH₃), 15.13 (NCCCH₃), 119.52 (BrCCH), 122.12 (H₃CCCHCCH₃), 123.18 (NCCHCN), 124.23 (CBr), 126.70 (BrCCHCH), 133.68 (BrCNC), 136.76 (H₃CCC), 146.60 (NCCCH₃), 164.54 (NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CD₂Cl₂): δ = -146.09 bis -146.32 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂): δ = -0.33 (t, J = 30.6 Hz) ppm. M (C₁₁H₁₀BBrF₂N₂) = 298.00. MS (dEI) m/z (%): 299.76 ([M+H⁺], 92), 296.77 (31), 218.92 (40), 203.91 (32), 191.94 (28), 139.05 (20). HRMS (dEI⁺): M⁺ ber. für C₁₁H₁₀BBrF₂N₂ 298.0088; gef.: 298.0084.

(E)-5,5-Difluor-7-(4-hydroxybut-1-en-1-yl)-1,3-dimethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrol[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (204)



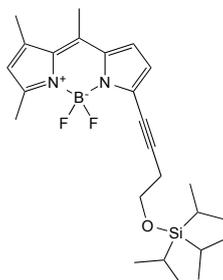
204

Verbindung **203** und **177** wurden in Dioxan (0.66 mL) und H₂O (0.33 mL) gelöst und mit Hilfe eines Ultraschallbads entgast. Anschließend wurde Pd₂(dba)₃ (3.00 μ mol, 2.75 mg), K₂PO₄ (0.90 mmol, 197 mg) und SPhos (12.0 μ mol, 5.03 mg) zugegeben und der Reaktionsansatz bei Raumtemperatur gerührt. Nach 18 h wurde der Reaktionsansatz mit EtOAc verdünnt und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde nochmals mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde mittels Flash-SC (DCM/EtOAc 95:5) gereinigt.

26 mg (30%). Violettes Öl. DC: R_f = 0.15 (DCM/EtOAc 95:5). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3383, 2924, 2360, 2342, 1600, 1525, 1474, 1436, 1409, 1372, 1341, 1319, 1257, 1195, 1171, 1133, 1083, 1056, 1001 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, MeOD-D₃, TMS): δ = 2.25 (s, 3 H, NCCH₃), 2.49 (s, 3 H, NCCCH₃), 250-255 (m, 2 H, CHCH₂), 3.70 (t, J = 6.6 Hz, 2 H, CH₂OH), 6.61 (s, 1 H, H₃CCHCCH₃), 6.57-6.66 (m, 1 H, CHCH₂), 6.77 (d, J = 4.3 Hz, 1 H, CHCHCCHCHCH₂), 6.93 (d, J = 16.1 Hz, 1 H, CHCHCH₂), 7.00 (d, J = 4.3 Hz, CHCCHCHCH₂), 7.34 (s, 1 H, NCCHCN) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, MeOD-D₃, TMS): δ = 11.16 (NCCH₃), 14.78 (NCCCH₃), 37.98 (CH₂CH₂OH), 62.24 (CH₂OH), 115.82 (CHCCHCHC), 120.83 (H₃CCCHCCH₃), 124.41 (CHCHCH₂), 124.48 (NCCHCN), 129.99 (CH₂CHCHCCH), 135.80 (CH₂CHCHCCHCHC), 136.17 (H₃CCCN), 137.19 (CHCH₂), 144.53 (H₃CCCN), 154.99 (NCCHCHCH₂), 159.74 (NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, MeOD-D₃): δ = -143.81 bis -144.52 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, MeOD-D₃): δ = -0.03 (t, J = 32.9 Hz) ppm. M (C₁₅H₁₇BF₂N₂O) = 290.14 MS (FAB, NBA) m/z : 290.11 (M⁺). HRMS (FAB, NBA): M⁺. ber. für C₁₅H₁₇BF₂N₂O, 290.1402; gef. 290.2398 (M⁺).

5.10 Versuche zu Kapitel 3.1.7.2

5,5-Difluor-1,3,10-trimethyl-7-[4-[(triisopropylsilyl)oxy]butynyl]-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (206)

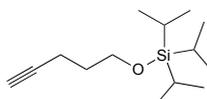


206

Verbindung **153** (453 mg, 2.00 mmol) und Verbindung **56** (269 mg, 1.00 mmol) wurden in Dioxan (6.00 mL) und N-Ethylmorpholin (3.00 mL) gelöst und der Ansatz mit Argon gesättigt. Zur Reaktionsmischung wurde CuI (19.0 mg, 0.100 mmol) und Pd(PPh₃)₄ (117 mg, 0.100 mmol) zugegeben und der Ansatz in ein auf 60 °C vorgeheiztes Ölbad gegeben und für 48 h gerührt. Der Ansatz wurde auf Kieselgel aufgebracht und mittels Flash-SC (1. Säule *n*-Pentan/Et₂O 75:25, 2. Säule *i*-Hexan/Et₂O 95:5) gereinigt.

368 mg (80%). Roter Feststoff, Smp.: 94.2 °C. DC: $R_f = 0.24$ (*n*-Pentan/Et₂O 75:25). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3390, 3115, 2942, 2866, 2228, 1576, 1510, 1478, 1462, 1413, 1382, 1342, 1302, 1271, 1245, 1201, 1183, 1157, 1100, 1067, 1030, 1005 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, MeOD-D₃, TMS): $\delta = 1.09\text{--}1.18$ (m, 21 H, H₃CCH), 2.45 (s, 3 H, NCCHCCH₃), 2.53 (s, 3 H, NCCH₃), 2.59 (s, 3 H, CHCCCH₃), 2.73 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H, CCH₂), 3.95 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H, CH₂O), 6.29 (s, 1 H, CCHC), 6.46 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H, H₃CCCCHCHC), 7.19 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H, H₃CCCCH) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, MeOD-D₃, TMS): $\delta = 13.27$ (3 C, H₃CCH), 14.95 (NCCH₃), 16.48 (CHCCCH₃), 16.91 (NCCHCCH₃), 18.51 (6 C, H₃CCH), 25.21 (CCH₂), 63.22 (CH₂O), 75.85 (CCCH₂), 97.41 (CCH₂), 121.80 (H₃CCCCHCH), 124.25 (CCHC), 124.94 (H₃CCCCH), 133.64 (NCCCCH₂), 135.88 (NCCHCCCCH₃), 135.96 (NCCHCHCCCH₃), 142.15 (NCCHCHCCCH₃), 147.42 (NCCHCCH₃), 161.84 (NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, MeOD-D₃): $\delta = -146.35$ bis -146.95 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, MeOD-D₃): $\delta = -0.55$ (t, $J = 30.3$ Hz) ppm. M (C₂₅H₃₇BF₂N₂OSi) = 458.27. MS (dEI) m/z (%): 458.29 (M⁺, 9), 415.21 (100), 252.08 (20). HRMS (EI⁺): M⁺ ber. für C₂₅H₃₇BF₂N₂OSi 458.2736; gef.: 458.2731. $\lambda^{\text{abs}} = 515.07 \text{ nm}$, $\lambda^{\text{em}} = 526.86 \text{ nm}$.

Triisopropyl(pent-4-ynyloxy)silan (207)



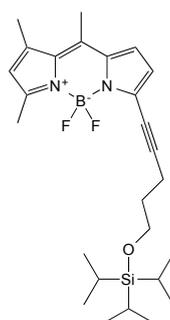
207

Die Verbindung ist Literaturbekannt,^[146] die Synthese erfolgte jedoch analog zu einer Vorschrift von *Jacquot et al.*^[125] Die ¹H NMR Daten stimmen überein.

4-Pentanol (3.00 g, 34.2 mmol, 3.35 mL) wurde mit DCM (60.0 mL) verdünnt und auf 0 °C gekühlt. Zu der Reaktionslösung wurde Imidazol (2.60 g, 37.6 mmol) zugegeben und Chlorotriisopropylsilan (7.48 g, 37.6 mmol, 8.30 mL) zu getropft. Der Ansatz wurde 3 h bei 0 °C gerührt und dann langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wurde zweimal mit H₂O gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen noch zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nochmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel entfernt. Das verbleibende Öl wurde mit Flash-SC (*i*-Hexan/Et₂O 9:1) gereinigt.

6.61 g (80%), farblose Flüssigkeit. DC: $R_f = 0.75$ (*i*-Hexan/Et₂O 9:1). IR (CHCl₃) $\tilde{\nu} = 3314, 2944, 2893, 2867, 1464, 1433, 1384, 1367, 1247, 1190, 1150, 1069, 1013$ cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): $\delta = 1.04\text{--}1.09$ (m, 21 H, H₃CCH), 1.72–1.79 (m, 2 H, CH₂CH₂O), 1.93 (t, $J = 2.7$ Hz, 1 H, HCC), 2.31 (td, $J = 7.1/2.7$ Hz, 2 H, CCH₂), 3.77 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H, CH₂O) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS): $\delta = 12.13$ (3 C, H₃CCH), 15.04 (CCH₂), 18.15 (6 C, H₃CCH), 31.93 (CH₂CH₂O), 61.86 (CH₂O), 68.30 (HCC), 84.56 (CCH₂) ppm. M (C₁₄H₂₈OSi) = 240.19.

5,5-difluoro-1,3,10-trimethyl-7-{5-[(triisopropylsilyl)oxy]pentynyl}-5H-4 λ⁴,5 λ⁴-dipyrrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (208)



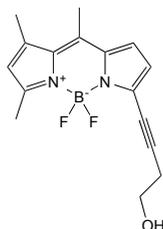
208

Verbindung **207** (1.92 g, 8.00 mmol) und Verbindung **56** (1.07 g, 4.00 mmol) wurden in Dioxan (24.0 mL) und N-Ethylmorpholin (12.0 mL) gelöst und Ansatz mit Argon gesättigt. Zur Reaktionsmischung wurde CuI (78.0 mg, 0.40 mmol) und Pd(PPh₃)₄ (467 mg, 0.40 mmol) zugegeben und der Ansatz in ein auf 60 °C vorgeheiztes Ölbad gegeben und für 48 h gerührt. Der Ansatz wurde in EtOAc aufgenommen und mit H₂O, gesättigter NaCl-Lösung und nochmal mit H₂O gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden noch mal mit EtOAc extrahiert und anschließend die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und

das Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung erfolgte mit Flash-SC (1. Säule *n*-Pentan/Et₂O 75:25, 2. Säule *i*-Hexan/Et₂O 95:5) gereinigt.

1.61 g (85%). Roter Feststoff, Smp.: 119.4 °C. DC: $R_f = 0.3$ (*n*-Pentan/Et₂O 75:25). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3431, 2943, 2892, 2865, 2228, 1578, 1550, 1512, 1481, 1462, 1437, 1415, 1383, 1306, 1290, 1249, 1189, 1162, 1095, 1065, 1047, 1027, 1004 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): $\delta = 1.05\text{--}1.14$ (m, 21 H, H₃CCH), 1.85–1.93 (m, 2 H, CH₂CH₂O), 2.41 (s, 3 H, NCCHCCH₃), 2.52 (s, 3 H, CHCCCH₃), 2.58 (s, 3 H, NCCH₃), 2.65 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H, CCH₂), 3.85 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H, CH₂O), 6.15 (s, 1 H, CCHC), 6.48 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H, CCCHCHCN), 7.01 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H, CCCHCHCN) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.12$ (3 C, H₃CCH), 15.15 (NCCH₃), 16.39 (CHCCCH₃), 16.83 (CCH₂), 17.00 (NCCHCCH₃), 18.18 (6 C, CHCH₃), 31.87 (CH₂CH₂O), 62.13 (CH₂O), 74.04 (CCCH₂), 100.09 (CCH₂), 121.24 (CCHCHN), 123.10 (CCHC), 123.68 CCCHCHCN, 133.30 (NCCCCH₂), 134.64 (2 C, NCCCCH), 139.72 (CHCCCH₃), 144.81 (NCCHCCH₃), 160.31 (NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): $\delta = -146.74$ bis -147.42 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.51$ (t, $J = 30.4$ Hz) ppm. M (C₂₆H₃₉BF₂N₂OSi) = 472.29. MS (EI) m/z (%): 472.42 (M⁺, 9), 452.40 (17), 429.33 (100), 279.16 (54). HRMS (EI+): M⁺ ber. für C₂₆H₃₉BF₂N₂OSi 472.2893; gef.: 472.2883. $\lambda^{\text{abs}} = 517.01 \text{ nm}$, $\lambda^{\text{em}} = 5266.86 \text{ nm}$.

5,5-Difluor-7-(4-hydroxybutynyl)-1,3,10-trimethyl-5H-4 λ⁴,5 λ⁴-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (209)



209

Verbindung **206** (525 mg, 1.15 mmol) wurde in THF (11.5 mL) gelöst und HF in Pyridin (70% HF, 30% Pyridin, 655 mg, 22.9 mmol, 595 μL) langsam zu getropft. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in Et₂O aufgenommen und mit H₂O, gesättigter NaCl-Lösung und H₂O gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde mit Flash-SC (DCM/EtOAc 95:5) gereinigt.

288 mg (83%). Roter Feststoff, Smp.: 180.2 °C. DC: $R_f = 0.18$ (DCM/EtOAc 95:5). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3561, 3543, 3115, 2960, 2884, 2228, 1569, 1514, 1478, 1416, 1386, 1297, 1255, 1204, 1188, 1161, 1120, 1094, 1072, 1058, 1031, 1003 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, MeOD-D₃, TMS): $\delta = 2.45$ (s, 3 H, NCCHCCH₃), 2.53 (s, 3 H, NCCH₃), 2.59 (s, 3 H, CHCCCH₃), 2.71 (t, $J = 6.8$

Hz, 2 H, CCH₂), 3.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, CH₂OH), 6.29 (s, 1 H, CCHC), 6.50 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H, CCCHCHCN), 7.19 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H, CCCHCHCN) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, MeOD-D₃, TMS): δ = 14.95 (NCCH₃), 16.46 (CHCCCH₃), 16.90 (NCCHCCH₃), 24.88 (CCH₂), 61.52 (CH₂OH), 75.95 (CCCH₂), 97.14 (CCH₂), 101.38 (CCCCH₂), 121.74 (CHCCCH₃), 124.32 (CCHC), 124.93 (CHCHCCCH₃), 133.45 (CHCCCH₃), 135.92 (CHCCCCH₃), 142.18 (CHCCCH₃), 147.57 (NCCHCCH₃), 162.00 (NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, MeOD-D₃): δ = -147.23 bis -147.45 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, MeOD-D₃): δ = -0.53 (t, *J* = 30.3 Hz) ppm. M (C₁₆H₁₇BF₂N₂O) = 302.14. MS (EI) *m/z* (%): 302.09 (M⁺, 69), 271.08 (91.58), 252.07 (100). HRMS (dEI): M⁺ ber. für C₁₆H₁₇BF₂N₂O 302.1402; gef.: 302.1394. λ^{abs} = 517.01 nm, λ^{em} = 526.86 nm.

5,5-Difluor-7-(5-hydroxypentynyl)-1,3,10-trimethyl-5H-4 λ⁴,5 λ⁴-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (210)



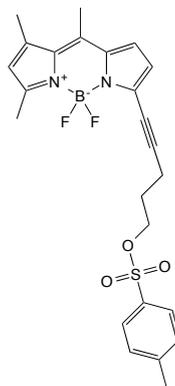
210

Verbindung **208** (1.13 g, 2.40 mmol) wurde in THF (24.0 mL) gelöst und HF in Pyridin (70% HF, 30% Pyridin, 1.37 g, 48.0 mmol, 1.25 mL) langsam zu getropft. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in Et₂O aufgenommen und mit H₂O, gesättigter NaCl-Lösung und H₂O gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde mit Flash-SC (DCM/EtOAc 95:5) gereinigt.

673 mg (88%). Violetter Feststoff, Smp.: 152.5–153 °C. DC: *R_f* = 0.1 (DCM/EtOAc 95:5). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3582, 3442, 2948, 2902, 2216, 1571, 1510, 1477, 1411, 1382, 1342, 1296, 1244, 1186, 1163, 1159, 1061, 1047, 1027, 1007 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 1.86–1.93 (m, 2 H, CH₂CH₂OH), 2.00 (s, 1 H, OH), 2.41 (s, 3 H, NCCHCCH₃), 2.52 (s, 3 H, CHCCCH₃), 2.58 (s, 3 H, NCCH₃), 2.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, CCH₂), 3.89 (q, *J* = 5.8 Hz, 2 H, CH₂OH), 6.16 (s, 1 H, CCHC), 6.48 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H, CCHCHCN), 7.01 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H, CCHCHCN) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.19 (NCCH₃), 16.36 (CHCCCH₃), 16.80 (CCH₂), 17.01 (NCCHCCH₃), 30.76 (CH₂CH₂OH), 61.52 (CH₂OH), 74.76 (CCCH₂), 99.08 (CCH₂), 120.84 (CCHCHCN), 123.27 (CCHC), 123.59 (CCHCHCN), 132.63 (CCCCH₂), 134.69 (CHCCCCH₃), 134.76 (CHCCCH₃), 139.80 (CHCCCH₃), 145.19 (NCCHCCH₃), 160.72 (NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): δ = -146.58 bis -1147.09 (m) ppm. ¹¹B NMR (160

MHz, CDCl₃): δ = -0.49 (t, J = 30.6 Hz) ppm. M (C₁₇H₁₉BF₂N₂O) = 316.16. MS (dEI) m/z (%): 316.17 (M⁺, 36), 296.16 (100), 265.13 (72), 253.13 (40). HRMS (dEI): M⁺ ber. für C₁₇H₁₉BF₂N₂O 316.1559; gef.: 316.1551. λ^{abs} = 517.01 nm, λ^{em} = 526.86 nm.

5,5-Difluor-1,3,10-trimethyl-7-[5-(tosyloxy)pentynyl]-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (211)



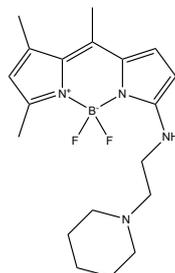
211

Verbindung **210** (632 mg, 2.00 mmol) wurden in DCM (6.00 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zur Lösung wurden *p*-Toluensulfonylchlorid (572 mg, 3.00 mmol) und DMAP (24.0 mg, 0.20 mmol) zugegeben und anschließend *N*-Ethylmorpholin (737 mg, 6.40 mmol, 0.80 ml) langsam zu getropft. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend für 20 h gerührt. Der Reaktionsansatz wurde dann auf Kieselgel aufgezogen und mit Flash-SC (*n*-Pentan/Et₂O 1:1) gereinigt.

589 mg (63%). Violetter Feststoff, Smp.: 147.8 °C. DC: R_f = 0.2 (*n*-Pentan/Et₂O 1:1). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3432, 2937, 2226, 1553, 1509, 1481, 1464, 1414, 1384, 1360, 1347, 1296, 1250, 1205, 1176, 1154, 1133, 1090, 1072, 1045, 1008 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 1.99 (p, J = 6.4 Hz, 2 H, CH₂CH₂O), 2.39 (s, 3 H, H₃CCCH_{ar}), 2.41 (s, 3 H, NCCHCCH₃), 2.53 (s, 3 H, CHCCCH₃), 2.60–2.55 (m, 5 H, NCCH₃ und CCH₂), 4.27 (t, J = 6.1 Hz, 2 H, CH₂O), 6.17 (s, 1 H, CCHC), 6.41 (d, J = 4.1 Hz, 1 H, CCHCHCN), 6.99 (d, J = 4.0 Hz, 1 H, CCHCHCN), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, SCCH_{ar}), 7.85–7.78 (m, 2 H, CH_{ar}CCH₃) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 15.04 (NCCH₃), 16.23 (CHCHCCCH₃), 16.33 (CCH₂), 16.90 (NCCHCCH₃), 21.60 (H₃CC_{ar}), 27.78 (CH₂CH₂O), 69.11 (CH₂O), 74.94 (CCH₂), 96.99 (NCCCCH₂), 120.85 (CCCHCHCN), 123.22 (2 C, CCHC und CCCHCHCN), 127.95 (2 C, SC_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 129.83 (2 C, SC_{ar}C_{ar}H), 132.07 (NCCCCH₂), 133.05 (SC_{ar}), 134.53 (NCCHCCCH₃), 134.71 (NCCHCHCCCH₃), 139.70 (CHCHCCCH₃), 144.60 (C_{ar}CH₃), 145.17 (NCCHCCH₃), 160.81 (NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ = -146.43 bis -147.21 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃) δ = -0.57 (t, J = 30.5 Hz) ppm. M (C₂₄H₂₅BF₂N₂O₃S) = 470.16. MS (ESI-) m/z (%): 469.16 ([M-H]⁺, 100), 222.79 (50), 126.66 (67). HRMS (ESI-): [M-H]⁺ ber. für C₂₄H₂₄BF₂N₂O₃S 469.1569; gef.: 469.1571. λ^{abs} = 515.07 nm, λ^{em} = 526.86 nm.

5.11 Versuche zu Kapitel 3.1.7.3

5,5-Difluor-1,3,10-trimethyl-7-[[2-(piperidin-1-yl)ethyl]amino]-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (215)

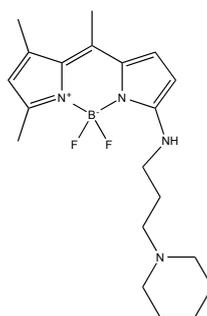


215

Verbindung **56** (0.30 mmol, 80.5 mg), Piperidinetanamin (0.33 mmol, 42.3 mg) und NEt₃ (0.33 mmol, 33.4 mg, 45.9 μ L) wurden in MeCN (3.00 mL) gelöst und für 6 h bei 60 °C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde in DCM (100 mL) aufgenommen und mit gesättigter NaHCO₃ Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde mit Flash-SC (Gradient: *n*-Pentan/EtOAc 85:10 \rightarrow *n*-Pentan/EtOAc 85:10, 5% NEt₃) gereinigt.

60.0 mg (56%). Roter Feststoff, Smp.: 115.5 °C. DC: $R_f = 0.15$ (*n*-Pentan/EtOAc 85:10, 5% NEt₃). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3426, 2935, 2854, 2817, 2361, 2343, 1603, 1586, 1495, 1439, 1405, 1375, 1359, 1326, 1314, 1282, 1254, 1224, 1181, 1149, 1101, 1059, 1046, 1003 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, TMS): $\delta = 1.41\text{-}1.49$ (m, 2 H, NCH₂CH₂CH₂), 1.57-1.63 (m, 4 H, NCH₂CH₂CH₂), 2.34 (s, 3 H, NCCHCCH₃), 2.40 (s, 3 H, H₃CCCHCH), 2.44 (s, 2 H, NCCH₃), 2.44 (s, 2 H, NCH₂CH₂CH₂), 2.59 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H, NHCH₂CH₂), 3.38 (dd, $J = 11.7/5.9$, 2 H, NHCH₂), 5.90 (s, 1 H, CCHC), 6.06 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H, NHCCH), 6.52 (s, 1 H, NH), 7.25 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H, NCCHCH) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 14.00$ (H₃CCCH), 15.73 (NCCH₃), 16.18 (NCCCH₃), 24.81 (NCH₂CH₂CH₂), 26.43 (2 C, NCH₂CH₂CH₂), 41.51 (NHCH₂), 54.71 (2 C, NCH₂CH₂CH₂), 57.31 (NHCH₂CH₂), 107.49 (NHCCH), 117.60 (H₃CCCHCCH₃), 129.75 (NCCCH₃), 130.78 (H₃CCCCCH₃), 131.73 (H₃CCCCCH), 132.40 (NHCCHCH), 133.03 (NCCCN), 144.40 (NCCH₃), 160.30 (CNH) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = -148.85$ bis -149.30 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = -1.88$ (t, $J = 35.1$ Hz) ppm. M (C₁₉H₂₇BF₂N₄) = 360.23. MS (CI) m/z (%): 361 ([M+H]⁺, 99), 360 (M⁺, 60), 341 (100). HRMS (dEI): M⁺ ber. für C₁₉H₂₇BF₂N₄ 360.2297; gef.: 360.2301.

5,5-Difluor-1,3,10-trimethyl-7-[[3-(piperidin-1-yl)propyl]amino]-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrol[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (216)



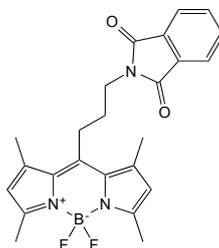
216

Verbindung **56** (0.30 mmol, 80.5 mg), Piperidinpropanamin (0.30 mmol, 42.4 mg, 47.4 μ L) und NEt_3 (0.33 mmol, 33.4 mg, 45.9 μ L) wurden in MeCN (3.00 mL) gelöst und für 6 h bei 60 °C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde in DCM (100 mL) aufgenommen und mit gesättigter NaHCO_3 Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde mit Flash-SC (1. Säule: *n*-Pentan/EtOAc 80:15, 5% NEt_3 2. Säule: Gradient: *n*-Pentan/EtOAc 85:10 \rightarrow *n*-Pentan/EtOAc 80:15, 5% NEt_3) gereinigt.

74.0 mg (66%). Roter Feststoff, Smp.: 116.3-188.8 °C. DC: $R_f = 0.15$ (*n*-Pentan/EtOAc 85:10, 5% NEt_3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3421, 3238, 3200, 3104, 2954, 2918, 1859, 1798, 1759, 2741, 2684, 1630, 1616, 1591, 1532, 1497, 1454, 1439, 1410, 1378, 1365, 1316, 1304, 1288, 1270, 1253, 1277, 1182, 1148, 1126, 1100, 1080, 1048, 1040, 1020, 1012 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, MeOD-D₃, TMS): $\delta = 1.46$ (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.59-1.67 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.79-1.86 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.32 (s, 3 H, NCCHCCH_3), 2.36 (s, 3 H, NCCH_3), 2.38-2.49 (m, 7 H, H_3CCCH und NHCH_2CH_2 und $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) 3.41 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, NHCH_2), 5.85 (s, 1 H, CCHC), 6.22 (d, $J = 4.9$ Hz, NHCCHCH), 7.37 (d, $J = 4.9$ Hz, NHCCH) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, MeOD-D₃): $\delta = 13.94$ (NCCH_3), 15.62 (NCCHCCH_3), 15.99 (H_3CCCHCH), 25.30 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26.42 (2 C, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.68 ($\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 43.89 (NHCH_2), 55.67 (2 C, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 57.67 (NHCH_2CH_2), 108.49 (NHCCHCH), 117.90 ($\text{H}_3\text{CCCHCCH}_3$), 130.47 (NCCHCCH_3), 130.85 (H_3CCCHCH), 132.90 (NHCCH), 132.94 (H_3CCCHCH), 133.51 (CCHCHCNH), 144.34 (NCCH_3), 161.55 (CNH) ppm. ^{19}F NMR (470 MHz, MeOD-D₃): $\delta = -148.85$ bis -149.45 (m) ppm. ^{11}B NMR (160 MHz, MeOD-D₃): $\delta = 0.00$ (t, $J = 34.8$ Hz) ppm. M ($\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{BF}_2\text{N}_4$) = 374.25. MS (CI) m/z (%): 375 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 81), 355 (100), 210 (27). HRMS (dEI): M^+ ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{BF}_2\text{N}_4$ 374.2453; gef.: 374.2451.

5.12 Versuche zu Kapitel 3.2.2.1

10-[3-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)propyl]-5,5-difluor-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (228)

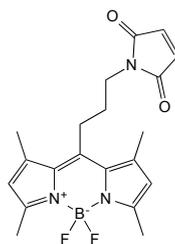


228

Verbindung **95** (1.08 g, 2.34 mmol) und Kaliumphthalimid (**226**, 663 mg, 3.51 mmol) wurden in MeCN (25.0 mL mit 5% DMSO) gelöst und in ein auf 50 °C vorgeheiztes Ölbad geben. Nach 24 h wurde der Reaktionsansatz gefiltert und das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde durch Flash-SC (CHCl₃/EtOAc 98:2) gereinigt.

143 mg (14%). Oranger Feststoff, Smp.: 177.6–186.9 °C. DC: R_f = 0.37 (CHCl₃/EtOAc 98:2). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3463, 1930, 1773, 1714, 1616, 1548, 1508, 1466, 1432, 1398, 1368, 1335, 1304, 1280, 1225, 1195, 1161, 1089, 1077, 1059, 1028 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 1.95–2.05 (m, 2 H, CCH₂CH₂), 2.41 (s, 6 H, NCCHCCH₃), 2.50 (s, 6 H, NCCH₃), 2.98–3.05 (m, 2 H, CCH₂), 3.86 (t, J = 7.3 Hz, 2 H, CH₂N), 6.04 (s, 2 H, CCHC), 7.74 (dd, J = 5.5/3.0 Hz, 2 H, CCH_{ar}CH_{ar}), 7.86 (dd, J = 5.4/3.1 Hz, 2 H, CCH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.60 (2 C, NCCH₃), 16.39 (2 C, NCCHCCH₃), 25.95 (CCH₂), 30.52 (CCH₂CH₂), 37.88 (CH₂N), 121.95 (2 C, CCHC), 123.52 (2 C, C_{ar}C_{ar}H), 131.44 (2 C, NCCCH₂), 132.02 (2 C, C_{ar}), 134.34 (2 C, C_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 140.44 (2 C, NCCHCCH₃), 144.48 (NCCCH₂), 154.39 (2 C NCCH₃), 168.36 (2 C, NCO) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): δ = -146.55 (dd, J = 65.6/32.1) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃): δ = -0.44 (t, J = 32.9 Hz) ppm. M (C₂₄H₂₄BF₂N₃O₂) = 435.19. MS (dEI) m/z (%): 435.33 (M⁺, 100), 262.24 (74), 255.14 (90). HRMS (dEI): M⁺ ber. für C₂₄H₂₄BF₂N₃O₂ 435.1930; gef.: 435.1924. λ^{abs} = 498.03 nm, λ^{em} = 504.92 nm.

10-[3-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrolyl)propyl]-5,5-difluor-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (217)



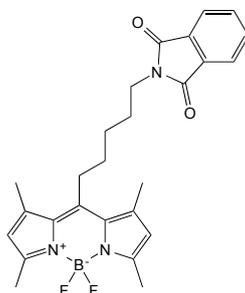
217

Verbindung **228** (225 mg, 0.520 mmol) wurde in DCM/EtOH (1:1, 20.0 mL) gelöst und mit Hydrazin-Hydrat (404 mg, 5.17 mmol, 393 μ L) versetzt und für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der Ansatz filtriert, das Lösungsmittel entfernt und der verbleibende Rückstand so oft in wenig kaltem DCM aufgenommen und filtriert, bis beim Lösen mit kaltem DCM kein farbloser Feststoff mehr ausfiel. Der verbleibende Rückstand (146 mg, 0.48 mmol) wurde in DCM (65.0 mL) gelöst und DIPEA (145 mg, 1.1 mmol, 191 μ L) sowie *N*-Methoxycarbonylmaleimide (148 mg, 0.96 mmol) zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde anschließend für 2 Tage und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und der verbleibende Rückstand durch Flash-SC (DCM) gereinigt.

126 mg (68%). Oranger Feststoff, Smp.: 237.6–239.2 °C. DC: R_f = 0.35 (DCM). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3453, 3118, 3104, 2962, 2934, 2872, 1740, 1704, 1552, 1509, 1475, 1448, 1438, 1409, 1378, 1366, 1337, 1309, 1284, 1225, 1204, 1154, 1157, 1103, 1080, 1062, 1047 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.83–1.97 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.40 (s, 6 H, H_3CCCC), 2.50 (s, 6 H, H_3CCN), 2.90–2.99 (m, 2 H, CCH_2), 3.69 (t, J = 7.2 Hz, 2 H, CH_2N), 6.05 (s, 2 H, CCHC), 6.74 (s, 2 H, NCCH) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.60 (2 C, H_3CCN) 16.41 (2 C, H_3CCCC), 25.82 (CCH_2) 30.53 (CCH_2CH_2), 37.74 (CH_2N), 121.97 (2 C, CCHC), 131.38 (2 C, CHCCCH_2), 134.33 (2 C, $\text{N}(\text{CO})\text{CH}$), 140.35 (2 C, CHCCCH_2), 144.37 (CCCCH_2), 154.43 (2 C, H_3CCN), 170.67 (2 C, CO) ppm. ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ = -146.52 (ddd, J = 43.2/32.7/9.5 Hz) ppm. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ = -0.44 (t, J = 32.9 Hz, H) ppm. M ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2$) = 385.17. MS (EI, 70 eV) m/z (%): 385.13 (100, M^+), 262.08 (64). HRMS (EI): M. ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 385.1773; gef. 385.1773. λ^{abs} = 498.03 nm, λ^{em} = 504.02 nm.

5.13 Versuche zu Kapitel 3.2.2.2

10-[5-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)pentyl]-5,5-difluor-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'- η][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (**231**)



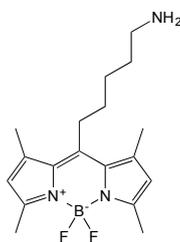
231

Verbindung **136** (117 mg, 295 μ mol), Kaliumphthalimid (55.8 mg, 295 μ mol) und KI (49.0 mg, 295 μ mol) wurden in Aceton (3.00 mL) suspendiert und in ein auf 50 °C vorgeheiztes Ölbad geben. Nach 3 d wurde der Ansatz in EtOAc aufgenommen, mit H_2O , gesättigter NaCl -Lösung und H_2O waschen und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und das

Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde mit Flash-SC (1. Säule CHCl₃, 2. Säule CHCl₃/*n*-Pentan 75:25) gereinigt.

92.0 mg (67%). Oranger Feststoff, Smp.: 156.7–183.4 °C. DC: $R_f = 0.15$ (CHCl₃/*n*-Pentan 1:1). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3434, 2937, 1868, 1772, 1709, 1654, 1647, 1637, 1618, 1550, 1508, 1469, 1437, 1397, 1374, 1364, 1335, 1307, 1267, 1223, 1202, 1161, 1154, 1077, 1044, 1028 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, TMS): $\delta = 1.50\text{--}1.62$ (m, 2 H, CCH₂CH₂), 1.63–1.81 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂N), 2.41 (s, 6 H, NCCHCCH₃), 2.46 (s, 6 H, NCCH₃), 2.95 (dd, $J = 10.3/6.7$ Hz, 2 H, CCH₂), 3.68 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H, CH₂N), 6.08 (s, 2 H, CCHC), 7.70–7.76 (m, 2 H, CCH_{ar}CH_{ar}), 7.80–7.85 (m, 2 H, CCH_{ar}). ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂, TMS): $\delta = 14.20$ (2 C, NCCH₃), 16.29 (2 C, NCCHCCH₃), 27.56 (CCH₂CH₂), 28.31 (CCH₂), 28.45 (CCH₂CH₂CH₂), 31.47 (CH₂CH₂N), 37.76 (CH₂N), 121.55 (2 C, CCHC), 123.02 (2 C, C_{ar}C_{ar}H), 131.39 (2 C, COC_{ar}), 132.24 (2 C, NCCCH₂), 133.96 (2 C, C_{ar}C_{ar}HC_{ar}H), 140.80 (2 C, NCCCH₃), 146.56 (NCCCH₂), 153.76 (2 C, NCCH₃), 168.34 (2 C, CO) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = -146.63$ bis -146.32 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = -0.48$ (t, $J = 33.0$ Hz) ppm. M (C₂₆H₂₈BF₂N₃O₂) = 463.22. MS (EI) m/z (%): 463.30 (M⁺, 20), 443.30 (100), 262.20 (19), 241.20 (49). HRMS (EI⁺): M⁺ ber. für C₂₆H₂₈BF₂N₃O₂ 463.2243; gef.: 463.2235.

10-(5-Aminopentyl)-5,5-difluor-1,3,7,9-tetramethyl-5H-4 λ⁴,5 λ⁴-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (232)



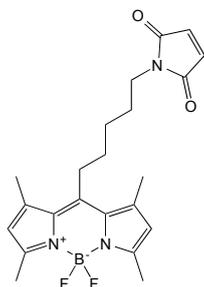
232

Verbindung **231** (251 mg, 0.540 mmol) wurde in EtOH/DCM (1:1, 10.0 mL) gelöst und mit Hydrazin-Hydrat (99%, 424 mg, 5.42 mmol, 424 μ L) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde gefiltert und das Lösungsmittel entfernt. Danach wurde der Ansatz filtriert, das Lösungsmittel entfernt und der verbleibende Rückstand so oft in wenig kaltem DCM aufgenommen und filtriert, bis beim Lösen mit kaltem DCM kein farbloser Feststoff mehr ausfiel. Eine weitere Reinigung war nicht notwendig.

181 mg (100%). Oranger Feststoff, Smp. = 124.4–125.6 °C. IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3423, 2926, 2850, 1550, 1509, 1474, 1408, 1372, 1307, 1225, 1203, 1161, 1077, 1060, 1026 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, TMS): $\delta = 1.43\text{--}1.58$ (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂NH₂), 1.61–1.70 (m, 2 H, CCH₂CH₂), 2.43 (s, 6 H, NCCCH₃), 2.46 (s, 6 H, NCCH₃), 2.67 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H, CH₂N), 2.91–3.00 (m, 2 H, CCH₂), 6.09 (s, 2 H, CCHC) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂, TMS): $\delta = 14.54$

(2 C, NCCH₃), 16.57 (2 C, NCCCH₃), 28.02 (CH₂CH₂CH₂N), 28.83 (CCH₂), 32.15 (CCH₂CH₂), 34.01 (CH₂CH₂N), 42.53 (CH₂N), 121.87 (2 C, CCHC), 131.73 (2 C NCCCH₂), 141.12 (2 C, NCCCH₃), 147.28 (NCCCH₂), 154.01 (2 C, NCCH₃) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CD₂Cl₂): δ = -146.34 bis -146.74 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂): δ = -0.48 (t, *J* = 33.0 Hz) ppm. *M* (C₁₈H₂₆BF₂N) = 333.21. MS (EI) *m/z* (%): 333.20 (*M*⁺, 13), 313.30 (100), 298.20 (19), 229.20 (72). HRMS (EI⁺): *M*⁺ ber. für C₁₈H₂₆BF₂N 333.2188; gef.: 333.2185. λ^{abs} = 496.96 nm, λ^{em} = 504.92 nm.

10-[5-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)pentyl]-5,5-difluoro-1,3,7,9-tetramethyl-5*H*-4 λ⁴,5 λ⁴-dipyrrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (218)



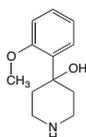
218

Verbindung **232** (48,0 mg, 0.140 mmol) und Maleinsäureanhydrid (14.3 mg, 0.140 mmol) wurde in Eisessig (5.00 mL) gelöst und für 4 h unter Rückflusskühlung erhitzt. 20 Minuten vor Ende der Reaktion wurde der Rückflusskühler entfernt. Das verbleibende Lösungsmittel wurde entfernt und der verbleibende Rückstand wurde mittels Flash-SC (DCM) gereinigt.

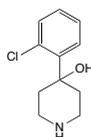
58.2 mg (31%). Oranger Feststoff, Smp.: 177.6-186.9 °C. DC: *R_f* = 0.44 (DCM). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3456, 3173, 3112, 1088, 2954, 2924, 2872, 2852, 1770, 1750, 1703, 1544, 1508, 1474, 1446, 1407, 1367, 1304, 1264, 1223, 1197, 1162, 1121, 1095, 1077, 1056, 1024 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.49 (m, 2 H, CH₂CH₂N), 1.65 (m, 4 H, CCH₂CH₂CH₂), 2.42 (s, 6 H, H₃CCCC), 2.46 (s, 6 H, H₃CCN), 2.91–2.99 (m, 2 H, CCH₂), 3.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H, CH₂N), 6.09 (s, 2 H, CCHC), 6.68 (s, 2 H, COCH) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): δ = 14.55 (2 C, H₃CCN), 16.62 (2 C, H₃CCCH), 27.77 (CH₂CH₂N), 28.64 (CCH₂CH₂CH₂), 28.78 (CCH₂), 31.77 (CCH₂CH₂), 37.92 (CH₂N), 121.93 (2 C, CCHC), 131.73 (2 C, CHCCC), 134.45 (2 C, COCH), 141.13 (CHCCC), 146.87 (CCH₂), 154.13 (2 C, NCCHC), 171.25 (2 C, CO) ppm. ¹⁹F NMR (470 MHz, CD₂Cl₂): δ = -146.70 bis -146.38 (m) ppm. ¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂): δ = -0.49 (t, *J* = 33.0 Hz) ppm. *M* (C₂₂H₂₆BF₂N₃O₂) = 413,21. MS (Ei, 70 eV) *m/z* (%): 413.20 (57, *M*⁺), 393.20 (100), 262.20 (40), 241.20 (46). HRMS (EI): *M*⁺ ber. für C₂₂H₂₆BF₂N₃O₂, 413.2086; gef. 413.2090. λ^{abs} = 496.06 nm, λ^{em} = 503.88 nm.

6. Formelverzeichnis

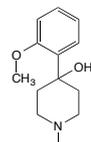
Das folgende Verzeichnis zeigt alle in dieser Arbeit erstmals oder auf neuen Weg synthetisierten Verbindungen. Unter der Formelnummer sind die Seitenzahlen aufgeführt, unter denen die Verbindung zum ersten Mal in der Arbeit erwähnt wird. Die kursiv gedruckten Zahlen geben die Seitenzahl im experimentellen Teil an.



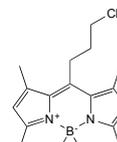
69
26 / 118



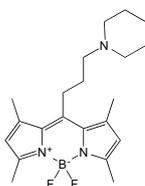
71
26 / 119



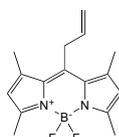
75b
26 / 120



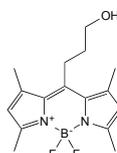
88
28 / 121



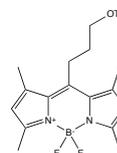
89
30 / 122



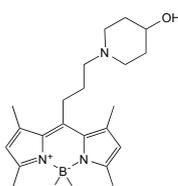
90
30 / 122



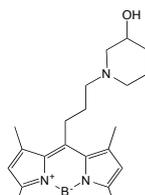
94
31 / 123



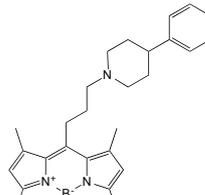
95
32 / 123



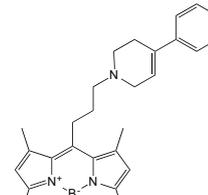
96
33 / 124



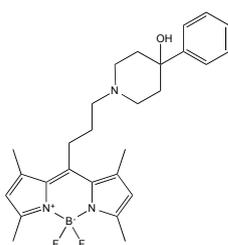
97
33 / 125



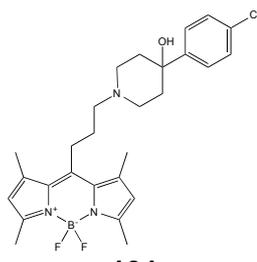
98
33 / 126



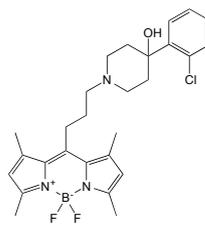
99
33 / 127



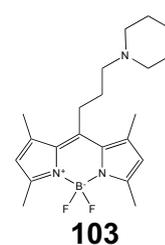
100
34 / 128



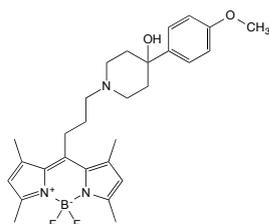
101
34 / 129



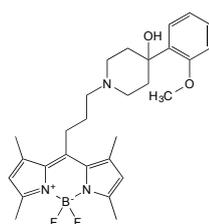
102
34 / 130



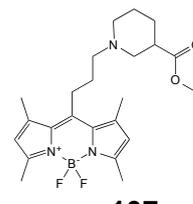
103
35 / 131



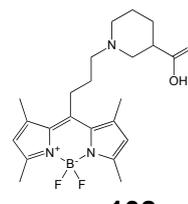
104
35 / 131



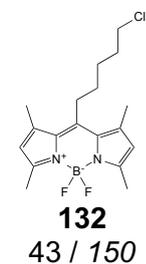
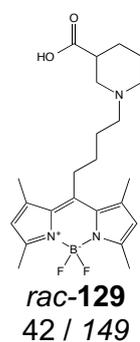
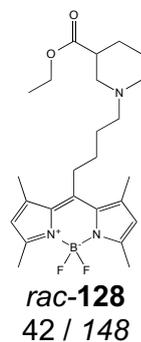
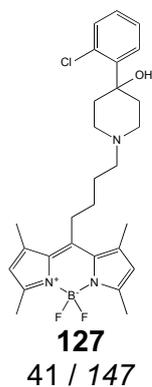
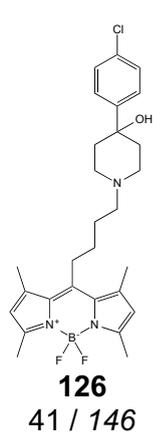
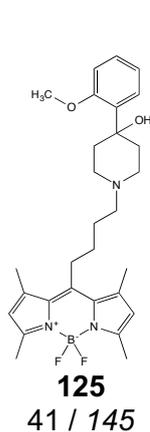
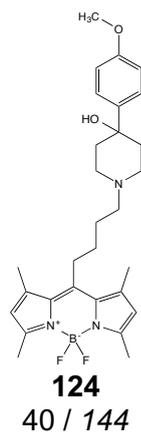
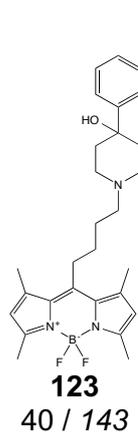
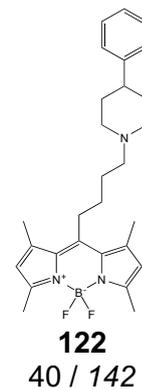
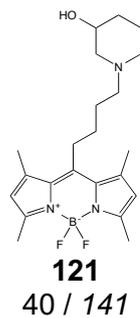
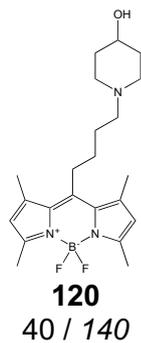
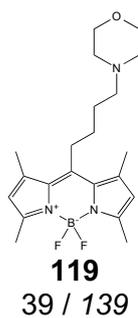
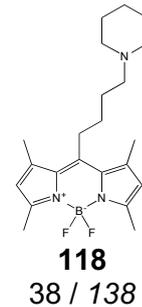
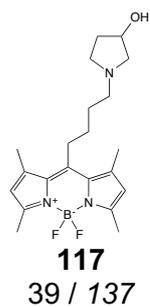
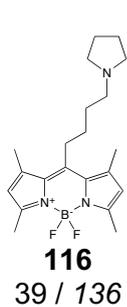
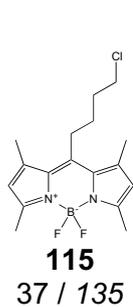
105
35 / 132

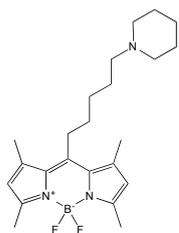


rac-**107**
36 / 133

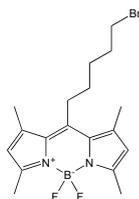


rac-**108**
36 / 134

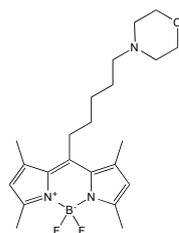




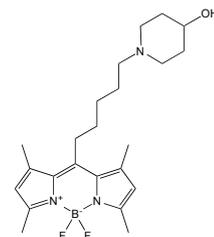
133
43 / 150



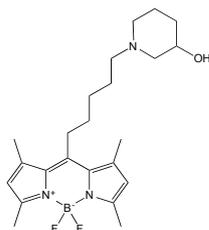
136
44 / 151



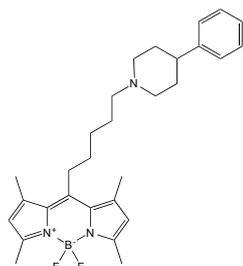
137
45 / 152



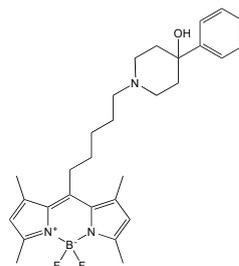
138
45 / 153



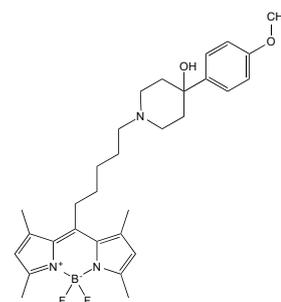
139
45 / 154



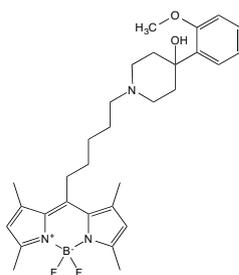
140
46 / 155



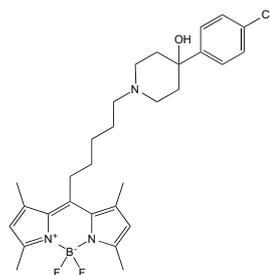
141
46 / 156



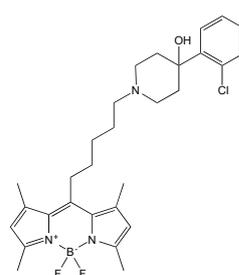
142
46 / 157



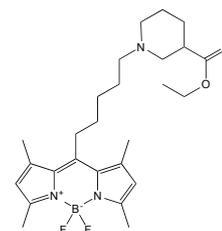
143
46 / 158



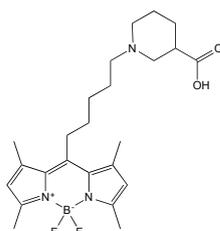
144
46 / 159



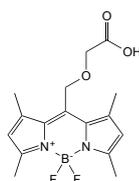
145
47 / 160



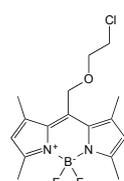
rac-**146**
47 / 161



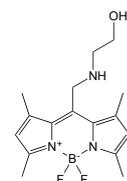
rac-**147**
47 / 162



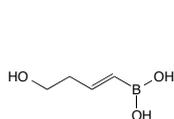
153
62 / 163



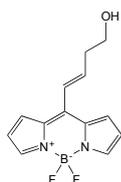
163
63 / 164



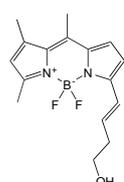
169
65 / 165



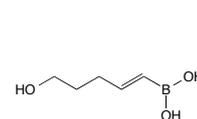
177
67 / 165



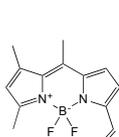
178
68 / 166



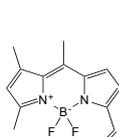
186
72 / 167



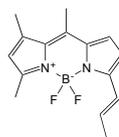
188
73 / 168



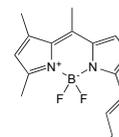
189
73 / 169



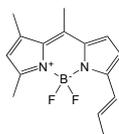
190
74 / 170



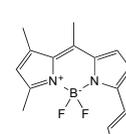
191
74 / 171



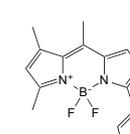
192
75 / 172



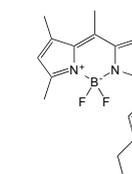
193
76 / 173



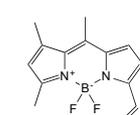
194
76 / 174



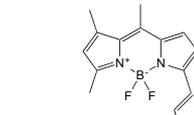
rac-**195**
76 / 175



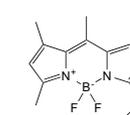
196
76 / 176



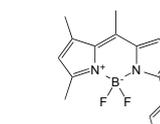
197
76 / 177



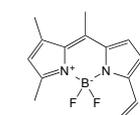
198
77 / 178



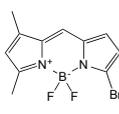
199
77 / 179



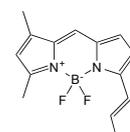
200
77 / 180



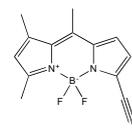
201
77 / 181



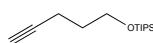
203
82 / 182



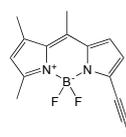
204
82 / 183



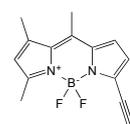
206
85 / 184



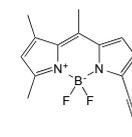
207
88 / 184



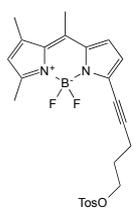
208
88 / 185



209
88 / 186



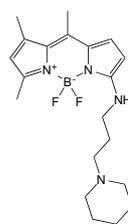
210
88 / 187



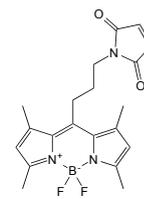
211
89 / 188



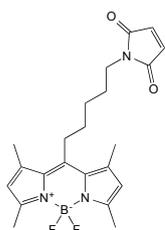
215
90 / 189



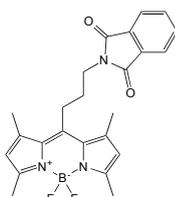
216
90 / 190



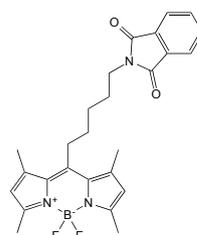
217
93 / 191



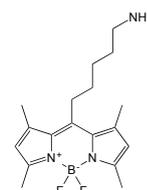
218
93 / 194



228
97 / 191



231
100 / 192



232
100 / 193

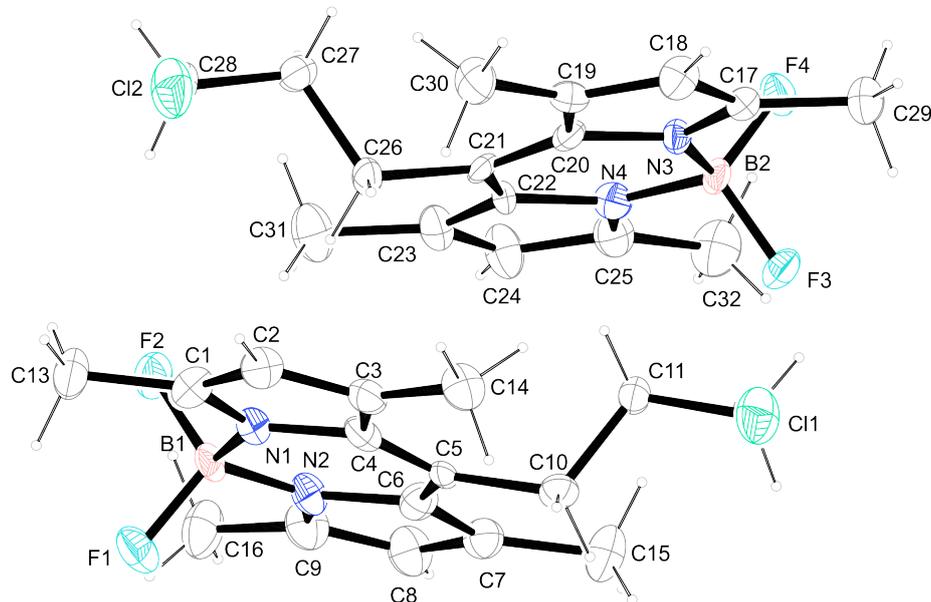
7. Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
Aq	wässrig
Äq.	Äquivalente
Ar	Aromatisch
Atm	Atomsphärendruck
Ber.	Berechnet
Bn	Benzyl
CHN	Elementaranalyse
CI	Chemische Ionisation
COSY	Correlated Spectroscopy
d	duplett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektrosprayionisation
GABA	γ -Aminobuttersäure
GAT	GABA-Transportprotein
gef.	Gefunden
h	Stunde
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
HV	Hochvakuum
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Kat.	Katalysator
Lsg.	Lösung
M	molar
M ⁺	Molekülionenpeak

MeCN	Acetonitril
min	Minute
MS	Massenspektrometrie
<i>m/z</i>	Masse/Ladung
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect
<i>o</i>	Ortho
<i>p</i>	Para
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
quant.	Quantitativ
<i>rac</i>	racemisch
reflux	Erhitzen unter Rückflussbedingungen
R_f	Retentionsfaktor
rt	Raumtemperatur
SC	Säulenchromatographie
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
t	triplett
T	Temperatur
Tab.	Tabelle
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilan
UV	Ultraviolett
ZNS	Zentrales Nervensystem

8. Anhang

8.1 Kristallstruktur von 10-(3-Chlorpropyl)-5,5-difluor-1,3,7,9-tetramethyl-5*H*-dipyrrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (88)



Crystal Data

Formula	$C_{16}H_{20}BClF_2N_2$
Formula Weight	324.60
Crystal System	Monoclinic
Space group	P21/c (No. 14)
a, b, c [Å]	20.743(3), 7.9530(8), 21.562(2)
alpha, beta, gamma [deg]	90, 118.747(3), 90
V [Å ³]	3118.7(6)
Z	8
D(calc) [g/cm ³]	1.383
Mu(MoKa) [/mm]	0.262
F(000)	1360
Crystal Size [mm]	0.02 x 0.05 x 0.31

Data Collection

Temperature (K)	173
Radiation [Å]	MoKa 0.71073
Theta Min-Max [Deg]	2.6, 23.3
Dataset	-23: 23 ; -8: 8 ; -23: 23
Tot., Uniq. Data, R(int)	25262, 4635, 0.087
Observed data [$I > 2.0 \sigma(I)$]	3491

Refinement

Nref, Npar	4635, 406
R, wR2, S	0.0493, 0.1242, 1.02
$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0728P)^2]$	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
Max. and Av. Shift/Error	0.00, 0.00
Min. and Max. Resd. Dens. [$e/\text{Å}^3$]	-0.31, 0.68

Final Coordinates and Equivalent Isotropic Displacement Parameters of the non-Hydrogen Atoms

Atom	x	y	z	U(eq) [Å ²]
C11	-0.00487(7)	0.10331(15)	0.09123(6)	0.0387(4)
F1	0.45458(14)	0.0074(3)	0.29114(11)	0.0325(8)
F2	0.44956(14)	0.2929(3)	0.28892(11)	0.0298(8)
N1	0.3455(2)	0.1410(4)	0.20137(19)	0.0222(14)
N2	0.3735(2)	0.1440(4)	0.32642(17)	0.0233(14)
C1	0.3530(3)	0.1476(5)	0.1425(2)	0.0270(17)
C2	0.2837(3)	0.1342(5)	0.0842(2)	0.0268(17)
C3	0.2319(3)	0.1146(5)	0.1059(2)	0.0249(16)
C4	0.2713(3)	0.1203(5)	0.1818(2)	0.0213(16)
C5	0.2486(2)	0.1046(4)	0.2329(2)	0.0186(15)
C6	0.2986(3)	0.1226(5)	0.3053(2)	0.0232(16)
C7	0.2908(3)	0.1221(5)	0.3678(2)	0.0267(16)
C8	0.3609(3)	0.1438(6)	0.4228(3)	0.0321(17)
C9	0.4094(3)	0.1546(6)	0.3975(2)	0.0316(17)
C10	0.1695(2)	0.0673(5)	0.2115(2)	0.0224(14)
C11	0.1228(2)	0.2227(5)	0.2007(2)	0.0230(16)
C12	0.0442(3)	0.1818(5)	0.1800(2)	0.0283(16)
C13	0.4254(3)	0.1615(6)	0.1443(2)	0.0334(17)
C14	0.1515(3)	0.0955(6)	0.0569(2)	0.0297(16)

Fortsetzung

Atom	x	y	z	U(eq)[Å ²]
C15	0.2229(3)	0.1151(6)	0.3762(2)	0.0362(17)
C16	0.4908(3)	0.1759(7)	0.4385(2)	0.0399(17)
B1	0.4079(3)	0.1453(6)	0.2777(3)	0.0230(17)
Cl2	0.34441(8)	0.58492(16)	0.08285(6)	0.0421(5)
F3	0.08397(14)	0.5192(3)	0.28706(11)	0.0258(8)
F4	0.09011(14)	0.8040(3)	0.28523(11)	0.0256(8)
N3	0.1037(2)	0.6479(4)	0.19640(18)	0.0171(11)
N4	0.2012(2)	0.6456(4)	0.32000(17)	0.0216(13)
C17	0.0367(3)	0.6560(5)	0.1381(2)	0.0224(16)
C18	0.0450(3)	0.6400(5)	0.0778(2)	0.0260(17)
C19	0.1194(3)	0.6183(5)	0.0992(2)	0.0209(14)
C20	0.1562(3)	0.6214(5)	0.1746(2)	0.0184(14)
C21	0.2311(3)	0.6048(5)	0.2250(2)	0.0184(15)
C22	0.2538(3)	0.6222(5)	0.2976(2)	0.0179(16)
C23	0.3232(3)	0.6214(5)	0.3591(2)	0.0267(16)
C24	0.3116(3)	0.6387(6)	0.4163(3)	0.0314(17)
C25	0.2357(3)	0.6537(5)	0.3921(2)	0.0283(17)
C26	0.2866(2)	0.5606(5)	0.2017(2)	0.0201(14)
C27	0.3250(3)	0.7145(5)	0.1904(2)	0.0252(16)
C28	0.3835(3)	0.6677(6)	0.1715(2)	0.0314(17)
C29	-0.0333(2)	0.6743(6)	0.1415(2)	0.0281(16)
C30	0.1493(3)	0.5925(6)	0.0485(2)	0.0310(17)
C31	0.3992(3)	0.6092(6)	0.3661(2)	0.0372(17)
C32	0.1957(3)	0.6757(6)	0.4328(2)	0.0397(19)
B2	0.1177(3)	0.6539(6)	0.2731(3)	0.0202(16)

Hydrogen Atom Positions and Isotropic Displacement Parameters

Atom	x	y	z	U(iso)[Å ²]
H2	0.27360	0.13810	0.03630	0.0320
H8	0.37350	0.15030	0.47130	0.0390
H10A	0.16760	-0.00460	0.24770	0.0270
H10B	0.14790	0.00260	0.16640	0.0270
H11A	0.14460	0.28850	0.24510	0.0280
H11B	0.12380	0.29390	0.16350	0.0280
H12A	0.01940	0.28420	0.18420	0.0340
H12B	0.04320	0.09640	0.21300	0.0340
H13A	0.45170	0.26060	0.17200	0.0510
H13B	0.41780	0.17270	0.09600	0.0510

Fortsetzung

Atom	x	y	z	U(iso)[Å ²]
H13C	0.45460	0.06040	0.16620	0.0510
H14A	0.14130	0.11640	0.00820	0.0450
H14B	0.12430	0.17660	0.06970	0.0450
H14C	0.13610	-0.01890	0.06060	0.0450
H15A	0.19450	0.21880	0.35770	0.0540
H15B	0.23720	0.10350	0.42650	0.0540
H15C	0.19280	0.01840	0.35000	0.0540
H16A	0.51480	0.08440	0.42680	0.0600
H16B	0.50650	0.17340	0.48920	0.0600
H16C	0.50450	0.28400	0.42630	0.0600
H18	0.00640	0.64340	0.03030	0.0310
H24	0.34880	0.64040	0.46440	0.0370
H26A	0.26160	0.49650	0.15690	0.0240
H26B	0.32440	0.48640	0.23770	0.0240
H27A	0.28770	0.78520	0.15220	0.0310
H27B	0.34750	0.78250	0.23430	0.0310
H28A	0.41640	0.58240	0.20530	0.0370
H28B	0.41340	0.76820	0.17540	0.0370
H29A	-0.03600	0.58630	0.17210	0.0420
H29B	-0.07530	0.66350	0.09390	0.0420
H29C	-0.03450	0.78490	0.16090	0.0420
H30A	0.11050	0.61490	0.00020	0.0470
H30B	0.16630	0.47630	0.05190	0.0470
H30C	0.19050	0.66970	0.06060	0.0470
H31A	0.43570	0.59560	0.41610	0.0560
H31B	0.40980	0.71200	0.34760	0.0560
H31C	0.40130	0.51210	0.33920	0.0560
H32A	0.17140	0.78560	0.42190	0.0590
H32B	0.23060	0.66930	0.48350	0.0590
H32C	0.15880	0.58670	0.42010	0.0590

(An)isotropic Displacement Parameters

Atom	U(1,1) or U	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
C11	0.0213(8)	0.0531(7)	0.0345(6)	-0.0010(6)	0.0076(6)	-0.0028(6)
F1	0.0209(16)	0.0328(13)	0.0358(14)	-0.0001(11)	0.0072(13)	0.0081(12)
F2	0.0218(16)	0.0301(12)	0.0373(14)	-0.0063(10)	0.0140(12)	-0.0059(11)
N1	0.019(3)	0.023(2)	0.025(2)	0.0022(16)	0.0109(19)	0.0033(19)
N2	0.014(3)	0.029(2)	0.020(2)	-0.0009(16)	0.0026(18)	0.0028(17)
C1	0.029(3)	0.027(3)	0.027(3)	-0.001(2)	0.015(2)	-0.005(2)
C2	0.025(3)	0.028(3)	0.023(3)	-0.001(2)	0.008(2)	-0.002(2)
C3	0.024(3)	0.018(2)	0.032(3)	0.0000(19)	0.013(2)	0.003(2)
C4	0.016(3)	0.017(2)	0.024(3)	-0.0017(19)	0.004(2)	0.003(2)
C5	0.013(3)	0.0083(18)	0.034(3)	-0.0006(17)	0.011(2)	0.0001(16)
C6	0.024(3)	0.021(2)	0.025(3)	-0.0026(19)	0.012(2)	-0.004(2)
C7	0.029(3)	0.026(2)	0.027(3)	-0.0002(19)	0.015(3)	0.000(2)
C8	0.025(3)	0.040(3)	0.025(3)	-0.003(2)	0.007(3)	0.001(2)
C9	0.023(3)	0.040(3)	0.023(3)	0.001(2)	0.004(2)	0.002(2)
C10	0.026(3)	0.017(2)	0.025(2)	-0.0032(18)	0.013(2)	-0.0020(19)
C11	0.020(3)	0.020(2)	0.033(3)	-0.0018(19)	0.016(2)	-0.0016(19)
C12	0.020(3)	0.032(2)	0.035(3)	0.001(2)	0.015(2)	0.004(2)
C13	0.023(3)	0.046(3)	0.035(3)	0.003(2)	0.017(2)	-0.002(2)
C14	0.027(3)	0.038(3)	0.021(2)	0.001(2)	0.009(2)	0.004(2)
C15	0.029(3)	0.053(3)	0.031(3)	-0.003(2)	0.018(2)	-0.008(2)
C16	0.022(3)	0.062(3)	0.031(3)	0.004(2)	0.009(2)	-0.005(3)
B1	0.009(3)	0.018(3)	0.035(3)	-0.005(2)	0.005(2)	-0.001(2)
Cl2	0.0366(9)	0.0622(8)	0.0379(7)	0.0025(6)	0.0262(7)	0.0073(7)
F3	0.0284(16)	0.0262(12)	0.0299(13)	0.0006(10)	0.0197(12)	-0.0060(12)
F4	0.0240(15)	0.0257(12)	0.0301(13)	-0.0030(10)	0.0155(12)	0.0044(11)
N3	0.013(2)	0.0183(18)	0.020(2)	-0.0010(15)	0.0080(18)	-0.0007(16)
N4	0.024(3)	0.0219(19)	0.0196(19)	-0.0005(15)	0.0115(19)	0.0008(18)
C17	0.023(3)	0.021(2)	0.028(3)	0.0058(19)	0.016(2)	0.002(2)
C18	0.023(3)	0.032(3)	0.020(3)	-0.001(2)	0.008(2)	-0.004(2)
C19	0.023(3)	0.018(2)	0.019(2)	0.0030(18)	0.008(2)	0.002(2)
C20	0.025(3)	0.014(2)	0.024(2)	-0.0007(18)	0.018(2)	-0.003(2)
C21	0.020(3)	0.0128(19)	0.029(3)	0.0002(17)	0.017(2)	-0.0048(18)
C22	0.015(3)	0.018(2)	0.026(3)	0.0024(19)	0.014(2)	0.0037(19)
C23	0.022(3)	0.030(2)	0.030(3)	-0.004(2)	0.014(2)	0.002(2)
C24	0.024(3)	0.047(3)	0.022(3)	-0.004(2)	0.010(3)	0.006(2)
C25	0.024(3)	0.031(3)	0.027(3)	-0.002(2)	0.010(2)	-0.001(2)
C26	0.019(3)	0.022(2)	0.024(2)	-0.0022(17)	0.014(2)	0.0008(19)
C27	0.029(3)	0.020(2)	0.032(3)	0.0002(19)	0.019(2)	-0.0020(19)

Fortsetzung

Atom	U(1,1) or U	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
C28	0.029(3)	0.037(3)	0.039(3)	0.001(2)	0.025(3)	-0.002(2)
C29	0.021(3)	0.037(3)	0.026(2)	-0.001(2)	0.011(2)	0.000(2)
C30	0.035(3)	0.040(3)	0.026(3)	0.004(2)	0.021(2)	0.006(2)
C31	0.023(3)	0.050(3)	0.032(3)	-0.010(2)	0.008(2)	0.001(2)
C32	0.039(4)	0.056(3)	0.024(3)	0.000(2)	0.015(3)	-0.003(3)
B2	0.023(3)	0.018(2)	0.030(3)	-0.003(2)	0.021(3)	-0.002(2)

Bond Distances [Å]

C11-C12	1.793(4)	C7-C15	1.505(9)
C12-C28	1.804(4)	C8-C9	1.358(9)
F1-B1	1.398(6)	C9-C16	1.492(8)
F2-B1	1.408(6)	C10-C11	1.519(6)
F3-B2	1.389(6)	C11-C12	1.504(8)
F4-B2	1.402(6)	C2-H2	0.9500
N1-C1	1.352(6)	C8-H8	0.9500
N1-C4	1.396(8)	C10-H10A	0.9900
N1-B1	1.529(7)	C10-H10B	0.9900
N2-B1	1.528(8)	C11-H11A	0.9900
N2-C6	1.403(8)	C11-H11B	0.9900
N2-C9	1.346(5)	C12-H12B	0.9900
N3-C17	1.355(6)	C12-H12A	0.9900
N3-C20	1.394(8)	C13-H13A	0.9800
N3-B2	1.536(7)	C13-H13C	0.9800
N4-C22	1.402(8)	C13-H13B	0.9800
N4-C25	1.365(5)	C14-H14A	0.9800
N4-B2	1.530(8)	C14-H14C	0.9800
C1-C2	1.386(7)	C14-H14B	0.9800
C1-C13	1.488(9)	C15-H15B	0.9800
C2-C3	1.372(9)	C15-H15C	0.9800
C3-C4	1.436(5)	C15-H15A	0.9800
C3-C14	1.492(8)	C16-H16C	0.9800
C4-C5	1.397(7)	C16-H16A	0.9800
C5-C6	1.406(5)	C16-H16B	0.9800
C5-C10	1.503(6)	C17-C18	1.397(7)
C6-C7	1.433(7)	C17-C29	1.496(8)
C7-C8	1.375(8)	C18-C19	1.393(9)
C19-C20	1.426(5)	C27-H27A	0.9900
C19-C30	1.508(8)	C27-H27B	0.9900

Fortsetzung

C20-C21	1.410(8)	C28-H28A	0.9900
C21-C22	1.408(6)	C28-H28B	0.9900
C21-C26	1.503(8)	C29-H29A	0.9800
C22-C23	1.412(7)	C29-H29B	0.9800
C23-C24	1.372(8)	C29-H29C	0.9800
C23-C31	1.513(9)	C30-H30A	0.9800
C24-C25	1.405(9)	C30-H30B	0.9800
C25-C32	1.480(8)	C30-H30C	0.9800
C26-C27	1.542(7)	C31-H31A	0.9800
C27-C28	1.501(9)	C31-H31B	0.9800
C18-H18	0.9500	C31-H31C	0.9800
C24-H24	0.9500	C32-H32A	0.9800
C26-H26A	0.9900	C32-H32B	0.9800
C26-H26B	0.9900	C32-H32C	0.9800

Bond Angles [°]

C1-N1-C4	109.2(4)	C6-C7-C15	130.5(4)
C1-N1-B1	126.1(5)	C6-C7-C8	105.1(6)
C4-N1-B1	124.6(4)	C8-C7-C15	124.3(4)
C6-N2-C9	107.3(4)	C7-C8-C9	110.0(5)
C6-N2-B1	126.0(4)	N2-C9-C16	122.0(5)
C9-N2-B1	126.6(5)	N2-C9-C8	110.0(5)
C20-N3-B2	126.4(4)	C8-C9-C16	128.0(4)
C17-N3-C20	108.3(4)	C5-C10-C11	114.1(3)
C17-N3-B2	125.2(5)	C10-C11-C12	113.0(3)
C22-N4-B2	126.8(4)	C11-C12-C11	115.7(4)
C22-N4-C25	109.3(4)	C3-C2-H2	125.00
C25-N4-B2	123.9(5)	C1-C2-H2	125.00
C2-C1-C13	128.6(4)	C9-C8-H8	125.00
N1-C1-C2	108.1(5)	C7-C8-H8	125.00
N1-C1-C13	123.3(4)	C5-C10-H10A	109.00
C1-C2-C3	109.9(4)	C5-C10-H10B	109.00
C2-C3-C4	106.0(5)	C11-C10-H10A	109.00
C2-C3-C14	124.2(4)	C11-C10-H10B	109.00
C4-C3-C14	129.8(5)	H10A-C10-H10B	108.00
N1-C4-C3	106.8(5)	C10-C11-H11B	109.00
N1-C4-C5	120.9(4)	C12-C11-H11A	109.00
C3-C4-C5	132.3(6)	H11A-C11-H11B	108.00
C4-C5-C10	120.2(4)	C10-C11-H11A	109.00
C4-C5-C6	121.2(5)	C12-C11-H11B	109.00

Fortsetzung

C6-C5-C10	118.6(4)	H12A-C12-H12B	108.00
C5-C6-C7	133.5(6)	C11-C12-H12B	109.00
N2-C6-C5	118.9(4)	CI1-C12-H12A	109.00
N2-C6-C7	107.7(4)	CI1-C12-H12B	109.00
C11-C12-H12A	109.00	C17-C18-C19	108.4(4)
C1-C13-H13A	110.00	C20-C19-C30	130.4(5)
C1-C13-H13B	110.00	C18-C19-C30	123.6(4)
C1-C13-H13C	109.00	C18-C19-C20	106.0(5)
H13A-C13-H13B	109.00	N3-C20-C19	108.1(5)
H13B-C13-H13C	109.00	C19-C20-C21	131.6(6)
H13A-C13-H13C	109.00	N3-C20-C21	120.3(4)
C3-C14-H14C	110.00	C20-C21-C26	120.1(4)
H14A-C14-H14B	109.00	C22-C21-C26	119.6(5)
C3-C14-H14B	109.00	C20-C21-C22	120.2(6)
H14A-C14-H14C	109.00	N4-C22-C21	119.8(5)
H14B-C14-H14C	109.00	C21-C22-C23	133.5(6)
C3-C14-H14A	109.00	N4-C22-C23	106.7(4)
H15A-C15-H15B	109.00	C22-C23-C24	107.7(6)
C7-C15-H15A	110.00	C22-C23-C31	129.5(4)
C7-C15-H15B	109.00	C24-C23-C31	122.8(4)
C7-C15-H15C	109.00	C23-C24-C25	108.9(5)
H15A-C15-H15C	110.00	N4-C25-C24	107.4(5)
H15B-C15-H15C	109.00	C24-C25-C32	129.6(4)
C9-C16-H16A	109.00	N4-C25-C32	123.0(5)
C9-C16-H16B	109.00	C21-C26-C27	113.8(4)
H16A-C16-H16B	110.00	C26-C27-C28	113.1(4)
H16A-C16-H16C	109.00	CI2-C28-C27	115.6(4)
H16B-C16-H16C	109.00	C17-C18-H18	126.00
C9-C16-H16C	109.00	C19-C18-H18	126.00
N3-C17-C18	109.2(5)	C23-C24-H24	126.00
C18-C17-C29	127.7(4)	C25-C24-H24	126.00
N3-C17-C29	123.1(4)	C27-C26-H26B	109.00
H26A-C26-H26B	108.00	H30B-C30-H30C	110.00
C21-C26-H26A	109.00	C23-C31-H31C	109.00
C21-C26-H26B	109.00	C23-C31-H31A	109.00
C27-C26-H26A	109.00	C23-C31-H31B	109.00
C28-C27-H27A	109.00	H31B-C31-H31C	110.00
C28-C27-H27B	109.00	H31A-C31-H31B	109.00
C26-C27-H27B	109.00	H31A-C31-H31C	109.00
C26-C27-H27A	109.00	H32A-C32-H32C	110.00

Fortsetzung

H27A-C27-H27B	108.00	H32A-C32-H32B	109.00
CI2-C28-H28B	109.00	H32B-C32-H32C	109.00
C27-C28-H28B	109.00	C25-C32-H32C	110.00
H28A-C28-H28B	108.00	C25-C32-H32A	110.00
C27-C28-H28A	109.00	C25-C32-H32B	109.00
CI2-C28-H28A	109.00	N1-B1-N2	107.9(5)
H29A-C29-H29B	109.00	F2-B1-N2	109.8(4)
H29B-C29-H29C	109.00	F1-B1-N1	110.4(4)
C17-C29-H29A	110.00	F1-B1-N2	115.0(4)
C17-C29-H29B	110.00	F2-B1-N1	109.6(4)
C17-C29-H29C	109.00	F1-B1-F2	108.2(5)
H29A-C29-H29C	109.00	N3-B2-N4	106.1(5)
C19-C30-H30C	109.00	F4-B2-N3	110.2(4)
H30A-C30-H30B	109.00	F4-B2-N4	110.3(4)
C19-C30-H30B	109.00	F3-B2-F4	108.8(5)
C19-C30-H30A	109.00	F3-B2-N3	110.8(4)
H30A-C30-H30C	110.00	F3-B2-N4	110.6(4)

Torsion Angles [°]

C4-N1-C1-C2	1.0(4)	B1-N2-C6-C7	177.5(4)
B1-N1-C1-C2	177.8(4)	C9-N2-B1-F2	-57.3(6)
C4-N1-C1-C13	-177.2(4)	C6-N2-B1-N1	6.9(5)
B1-N1-C1-C13	-0.4(6)	C20-N3-B2-N4	6.4(5)
C4-N1-B1-N2	-6.5(5)	C17-N3-B2-F4	-59.1(6)
C1-N1-C4-C3	-0.2(4)	C17-N3-C20-C19	1.8(4)
B1-N1-C4-C3	-177.0(4)	C20-N3-C17-C18	-1.8(4)
C1-N1-C4-C5	178.1(4)	B2-N3-C20-C21	-3.1(6)
B1-N1-C4-C5	1.2(6)	C20-N3-C17-C29	176.6(4)
C4-N1-B1-F2	-126.0(5)	B2-N3-C20-C19	177.6(4)
C1-N1-B1-N2	177.1(3)	C17-N3-B2-N4	-178.5(3)
C1-N1-B1-F2	57.6(6)	B2-N3-C17-C29	0.8(6)
C1-N1-B1-F1	-61.4(6)	C20-N3-B2-F4	125.8(5)
C4-N1-B1-F1	114.9(5)	C17-N3-C20-C21	-178.8(4)
C6-N2-B1-F1	-114.2(5)	B2-N3-C17-C18	-177.6(4)
C9-N2-B1-F1	62.2(6)	C20-N3-B2-F3	-113.7(5)

Fortsetzung

C6-N2-B1-F2	126.3(4)	C17-N3-B2-F3	61.4(6)
C6-N2-C9-C8	-1.0(5)	B2-N4-C25-C32	-1.5(6)
C9-N2-C6-C5	-178.8(4)	B2-N4-C25-C24	178.8(4)
B1-N2-C9-C8	-178.0(4)	C22-N4-C25-C32	-179.2(4)
B1-N2-C6-C5	-1.8(6)	C25-N4-C22-C21	178.1(4)
C9-N2-C6-C7	0.5(4)	C22-N4-C25-C24	1.2(5)
C9-N2-B1-N1	-176.7(4)	C25-N4-B2-F4	58.3(5)
C6-N2-C9-C16	179.3(4)	C25-N4-B2-N3	177.6(3)
B1-N2-C9-C16	2.3(7)	C25-N4-C22-C23	-1.8(4)
B2-N4-C22-C21	0.5(6)	C7-C8-C9-C16	-179.1(5)
C22-N4-B2-F3	115.1(5)	C5-C10-C11-C12	-179.1(3)
C22-N4-B2-N3	-5.1(5)	C10-C11-C12-C11	-71.2(4)
B2-N4-C22-C23	-179.4(4)	N3-C17-C18-C19	1.1(5)
C25-N4-B2-F3	-62.1(5)	C29-C17-C18-C19	-177.3(4)
C22-N4-B2-F4	-124.4(4)	C17-C18-C19-C30	178.5(4)
N1-C1-C2-C3	-1.6(5)	C17-C18-C19-C20	0.1(5)
C13-C1-C2-C3	176.6(4)	C30-C19-C20-C21	1.4(8)
C1-C2-C3-C14	-179.7(4)	C18-C19-C20-C21	179.6(4)
C1-C2-C3-C4	1.4(5)	C18-C19-C20-N3	-1.1(4)
C2-C3-C4-C5	-178.7(4)	C30-C19-C20-N3	-179.4(4)
C2-C3-C4-N1	-0.8(4)	N3-C20-C21-C26	174.4(4)
C14-C3-C4-N1	-179.6(4)	N3-C20-C21-C22	-2.8(6)
C14-C3-C4-C5	2.5(8)	C19-C20-C21-C26	-6.4(7)
C3-C4-C5-C10	3.0(6)	C19-C20-C21-C22	176.4(4)
C3-C4-C5-C6	-177.1(4)	C20-C21-C22-N4	4.0(6)
N1-C4-C5-C6	5.2(6)	C22-C21-C26-C27	-88.3(5)
N1-C4-C5-C10	-174.6(3)	C20-C21-C26-C27	94.5(5)
C4-C5-C10-C11	-92.8(4)	C26-C21-C22-N4	-173.2(4)
C10-C5-C6-C7	-4.0(6)	C20-C21-C22-C23	-176.2(4)
C4-C5-C6-N2	-4.9(5)	C26-C21-C22-C23	6.6(7)
C6-C5-C10-C11	87.4(4)	N4-C22-C23-C24	1.8(5)
C10-C5-C6-N2	175.0(3)	C21-C22-C23-C31	3.5(8)
C4-C5-C6-C7	176.2(4)	C21-C22-C23-C24	-178.1(5)
N2-C6-C7-C8	0.3(5)	N4-C22-C23-C31	-176.7(4)
C5-C6-C7-C15	-5.6(8)	C31-C23-C24-C25	177.5(4)
C5-C6-C7-C8	179.3(4)	C22-C23-C24-C25	-1.1(5)
N2-C6-C7-C15	175.4(4)	C23-C24-C25-C32	-179.6(4)
C15-C7-C8-C9	-176.4(4)	C23-C24-C25-N4	-0.1(5)
C6-C7-C8-C9	-0.9(5)	C21-C26-C27-C28	176.5(3)
C7-C8-C9-N2	1.2(6)	C26-C27-C28-C12	71.6(4)

Contact Distances [Å]

Cl1.C10	3.294(4)	F3.C17	3.071(5)
Cl1.C14_b	3.551(5)	F3.C25	3.053(6)
Cl2.C26	3.316(5)	F4.C29	3.097(5)
Cl1.H14B	2.9900	F4.C17	3.049(4)
Cl1.H10B	2.8900	F4.C32	3.043(5)
Cl1.H11B	2.8000	F4.C12_k	3.358(7)
Cl1.H14A_b	3.1300	F4.C25	3.027(6)
Cl1.H32C_a	3.0900	F1.H27B_d	2.6500
Cl1.H30A_c	3.0900	F1.H16A	2.6400
Cl2.H27A	2.8000	F1.H13C	2.7300
Cl2.H30C	3.0700	F1.H13A_f	2.6000
Cl2.H16A_g	3.0300	F1.H28A_e	2.7100
Cl2.H32B_j	3.0200	F2.H26B	2.7500
Cl2.H26A	2.9400	F2.H16C	2.6100
F1.C1	3.076(5)	F2.H28A	2.8000
F1.C28_e	3.310(7)	F2.H31C	2.5000
F1.C16	3.187(5)	F2.H28B_e	2.5700
F1.C9	3.094(6)	F2.H13C_g	2.7500
F1.C13	3.170(5)	F2.H13A	2.5600
F2.C16	3.057(5)	F3.H12B_k	2.7100
F2.C13	3.093(5)	F3.H29C_a	2.6300
F2.C28_e	3.297(7)	F3.H12A	2.7100
F2.C1	3.038(4)	F3.H29A	2.5900
F2.C9	3.043(6)	F3.H32C	2.5800
F3.C32	3.129(5)	F3.H11A	2.6200
F3.C12_k	3.326(7)	F4.H12B_l	2.7100
N4.C20	2.815(5)	C5.C1	3.559(7)
N4.C24	2.233(7)	C6.N1	2.844(7)
N1.H13C	2.7900	C6.C11	3.333(7)
N1.H13A	2.7400	C6.C8	2.229(7)
N1.H26B	2.9500	C7.C9	2.239(9)
N1.H27B_d	2.9300	C7.C10	3.124(6)
N2.H16C	2.7600	C8.N2	2.216(7)
N2.H16A	2.7200	C9.F1	3.094(6)
N3.H29C	2.8100	C9.C5	3.535(6)
N3.H29A	2.7300	C9.F2	3.043(6)
N4.H32A	2.7800	C9.C7	2.239(9)
N4.H32C	2.7300	C10.C14	3.170(6)
C1.C5	3.559(7)	C10.C15	3.202(5)
C1.C3	2.257(9)	C10.C7	3.124(6)

Fortsetzung

C1.F1	3.076(5)	C10.CI1	3.294(4)
C1.F2	3.038(4)	C10.C3	3.128(7)
C11.C15	3.436(5)	C19.C26	3.123(7)
C11.C20	3.351(6)	C20.C27	3.432(9)
C11.N3	3.401(5)	C20.N4	2.815(5)
C11.F3	3.335(5)	C20.C11	3.351(6)
C11.C14	3.573(6)	C20.C18	2.251(7)
C11.C4	3.395(8)	C21.B2	3.018(9)
C11.C6	3.333(7)	C21.C31	3.348(7)
C12.F4_a	3.358(7)	C21.C25	3.579(6)
C12.F3_a	3.326(7)	C21.C17	3.559(9)
C13.B1	3.070(8)	C21.C30	3.341(5)
C13.F1	3.170(5)	C22.C27	3.369(8)
C13.F2	3.093(5)	C22.C24	2.248(7)
C14.CI1_b	3.551(5)	C22.N3	2.822(7)
C14.C5	3.333(5)	C23.C25	2.260(9)
C14.C10	3.170(6)	C23.C26	3.139(6)
C14.C11	3.573(6)	C24.N4	2.233(7)
C15.C10	3.202(5)	C25.F3	3.053(6)
C15.C11	3.436(5)	C25.C23	2.260(9)
C15.C5	3.380(6)	C25.C21	3.579(6)
C16.B1	3.050(7)	C25.F4	3.027(6)
C16.F1	3.187(5)	C26.C31	3.195(6)
C16.F2	3.057(5)	C26.C23	3.139(6)
C17.C19	2.263(9)	C26.C30	3.168(6)
C17.C19	2.263(9)	C26.C30	3.168(6)
C17.C21	3.559(9)	C26.C19	3.123(7)
C17.F3	3.071(5)	C26.C4	3.524(6)
C17.F4	3.049(4)	C26.CI2	3.316(5)
C18.C20	2.251(7)	C27.C4_I	3.390(6)
C19.N3	2.283(6)	C27.C22	3.369(8)
C27.N1_I	3.413(5)	C4.H10B	2.5900
C27.C31	3.437(5)	C4.H14B	2.8700
C27.C20	3.432(9)	C4.H26A	3.0300
C27.C30	3.586(7)	C5.H11A	2.7200
C28.F2_g	3.297(7)	C5.H11B	2.7400
C28.F1_g	3.310(7)	C6.H10A	2.5900
C29.F4	3.097(5)	C6.H15A	2.9800
C29.F3	3.154(5)	C6.H15C	2.9100
C29.B2	3.056(7)	C7.H10A	2.8100

Fortsetzung

C30.C26	3.168(6)	C8.H15A	3.1000
C30.C27	3.586(7)	C8.H15B	2.6200
C30.C32_j	3.586(7)	C8.H16B	2.6600
C30.C21	3.341(5)	C9.H31C	3.0800
C31.C26	3.195(6)	C10.H12B	2.6500
C31.C27	3.437(5)	C10.H14B	2.8600
C31.C21	3.348(7)	C10.H14C	3.0500
C32.F3	3.129(5)	C10.H15C	2.8200
C32.C30_n	3.586(7)	C11.H14B	2.8600
C32.F4	3.043(5)	C11.H15A	2.9700
C32.B2	3.024(7)	C12.H10B	2.7100
C2.H14A	2.6000	C13.H2	2.8800
C2.H32B_h	3.0700	C14.H10B	2.5100
C3.H10B	2.7800	C14.H2	2.7900
C3.H27A_d	2.8400	C14.H11B	3.0600
C4.H27B_d	3.0500	C14.H30B	3.0500
C4.H27A_d	2.8000	C15.H10A	2.6200
C4.H14C	2.9800	C15.H8	2.8100
C15.H11A	2.8500	C27.H31B	2.9700
C16.H8	2.8500	C28.H26A	2.7500
C18.H29B	2.6900	C28.H26B	2.7000
C18.H18_c	3.0400	C29.H18	2.9000
C18.H30A	2.6200	C30.H27A	3.0700
C19.H14C_l	3.0700	C30.H18	2.8300
C19.H11B	2.9100	C30.H26A	2.5000
C19.H26A	2.7700	C31.H26B	2.6300
C20.H10B_l	3.0400	C31.H27B	2.8600
C20.H30B	2.9800	C31.H24	2.7900
C20.H11B	2.6700	C32.H24	2.9200
C20.H30C	2.8900	C32.H30C_n	3.0700
C20.H26A	2.5900	B1.C5	2.981(8)
C21.H27B	2.7200	B1.C16	3.050(7)
C21.H27A	2.7700	B1.C13	3.070(8)
C22.H31B	2.9600	B2.C29	3.056(7)
C22.H26B	2.6100	B2.C21	3.018(9)
C22.H31C	2.8800	B2.C32	3.024(7)
C23.H26B	2.8400	B1.H13A	2.9800
C24.H31B	3.1000	B1.H16A	2.9400
C24.H32B	2.7100	B2.H29A	2.9200
C24.H31A	2.6000	B2.H32C	2.9100

Fortsetzung

C25.H15C_l	3.0400	H2.C13	2.8800
C26.H30C	2.8500	H2.C14	2.7900
C26.H31C	2.8000	H2.H14A	2.5200
C26.H28A	2.6600	H8.H15B	2.5400
C26.H30B	3.0600	H8.C16	2.8500
C27.H30C	2.8700	H8.C15	2.8100
H10A.C6	2.5900	H11B.C19	2.9100
H10A.C7	2.8100	H11B.H14B	2.2300
H10A.C15	2.6200	H11B.H10B	2.3600
H10A.H11A	2.3700	H11B.C20	2.6700
H10A.C12	2.7000	H12A.H11A	2.2800
H10A.F4_d	2.6100	H12A.H11B	2.4100
H10A.H15C	2.0200	H12A.F3	2.7100
H10A.H12B	2.4500	H12A.F4_a	2.6600
H10B.H14C	2.1800	H12B.C10	2.6500
H10B.C3	2.7800	H12B.F4_d	2.7100
H10B.C12	2.7100	H12B.H11A	2.4200
H10B.C14	2.5100	H12B.F3_a	2.7100
H10B.C4	2.5900	H12B.H29A_a	2.5500
H10B.H14B	2.3500	H12B.H10A	2.4500
H10B.CI1	2.8900	H13A.N1	2.7400
H10B.C20_d	3.0400	H13A.B1	2.9800
H10B.H11B	2.3600	H13A.F2	2.5600
H11A.F3	2.6200	H13A.F1_g	2.6000
H11A.H10A	2.3700	H13B.C2	2.6900
H11A.C5	2.7200	H13C.N1	2.7900
H11A.C15	2.8500	H13C.H28B_d	2.5200
H11A.H15A	2.2000	H13C.F1	2.7300
H11A.H12A	2.2800	H13C.F2_f	2.7500
H11A.H12B	2.4200	H14A.H2	2.5200
H11B.H12A	2.4100	H14A.C2	2.6000
H11B.CI1	2.8000	H14A.CI1_b	3.1300
H11B.C5	2.7400	H14B.CI1	2.9900
H11B.C14	3.0600	H14B.C4	2.8700
H14B.C10	2.8600	H18.C29	2.9000
H14B.C11	2.8600	H18.C30	2.8300
H14B.H10B	2.3500	H18.H30A	2.5500
H14B.H11B	2.2300	H18.C18_c	3.0400
H14C.C19_d	3.0700	H18.H18_c	2.5800
H14C.H10B	2.1800	H24.C31	2.7900

Fortsetzung

H14C.C10	3.0500	H24.C32	2.9200
H14C.C4	2.9800	H24.H31A	2.5000
H15A.C8	3.1000	H26A.CI2	2.9400
H15A.C6	2.9800	H26A.C4	3.0300
H15A.C11	2.9700	H26A.C19	2.7700
H15A.H11A	2.2000	H26A.C20	2.5900
H15B.C8	2.6200	H26A.C28	2.7500
H15B.H8	2.5400	H26A.C30	2.5000
H15C.C6	2.9100	H26A.H27A	2.3700
H15C.C10	2.8200	H26A.H30B	2.1800
H15C.F4_d	2.5600	H26A.H30C	2.3300
H15C.H10A	2.0200	H26B.F2	2.7500
H15C.H32A_d	2.5900	H26B.N1	2.9500
H15C.C25_d	3.0400	H26B.C22	2.6100
H16A.B1	2.9400	H26B.C23	2.8400
H16A.CI2_e	3.0300	H26B.C28	2.7000
H16A.F1	2.6400	H26B.C31	2.6300
H16A.N2	2.7200	H26B.H27B	2.4100
H16B.C8	2.6600	H26B.H28A	2.4500
H16B.H31A_i	2.5700	H26B.H31C	2.0000
H16C.N2	2.7600	H27A.CI2	2.8000
H16C.F2	2.6100	H27A.C3_l	2.8400
H27A.C4_l	2.8000	H29A.H12B_k	2.5500
H27A.C21	2.7700	H29B.C18	2.6900
H27A.C30	3.0700	H29C.F4	2.6900
H27A.H26A	2.3700	H29C.N3	2.8100
H27A.H28B	2.4100	H29C.F3_m	2.6300
H27A.H30C	2.2300	H30A.C18	2.6200
H27B.F1_l	2.6500	H30A.H18	2.5500
H27B.N1_l	2.9300	H30A.CI1_o	30900
H27B.C4_l	3.0500	H30B.C14	3.0500
H27B.C21	2.7200	H30B.C20	2.9800
H27B.C31	2.8600	H30B.C26	3.0600
H27B.H26B	2.4100	H30B.H26A	2.1800
H28A.F2	2.8000	H30C.C27	2.8700
H28A.C26	2.6600	H30C.H26A	2.3300
H28A.H26B	2.4500	H30C.H27A	2.2300
H28A.H27B	2.4100	H30C.C32_j	3.0700
H28A.F1_g	2.7100	H30C.H32B_j	2.5300
H28B.H13C_l	2.5200	H31A.C24	2.6000

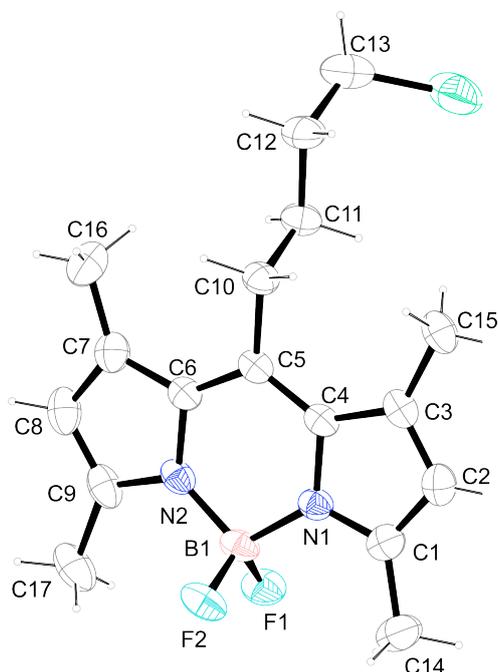
Fortsetzung

H28B.H27A	2.4100	H31A.H24	2.5000
H28B.H27B	2.2700	H31A.H16B_p	2.5700
H28B.F2_g	2.5700	H31B.C22	2.9600
H29A.F3	2.5900	H31B.C24	3.1000
H29A.N3	2.7300	H31B.C27	2.9700
H29A.B2	2.9200	H31B.H27B	2.2200
H29A.F4_a	2.8500	H31C.F2	2.5000
H31.C9	3.0800	H32B.Cl2_n	3.0200
H31C.C22	2.8800	H32B.C2_q	3.0700
H31C.C26	2.8000	H32B.H30C_n	2.5300
H31C.H26B	2.0000	H32C.F3	2.5800
H32A.F4	2.6000	H32C.N4	2.7300
H32A.N4	2.7800	H32C.B2	2.9100
H32A.H15C_l	2.5900	H32C.Cl1_k	3.0900
H32B.C24	2.7100		

Hydrogen Bonds [Å]

C31-H31C-F2	0.9800	2.5000	3.444(6)	161.00
-------------	--------	--------	----------	--------

8.2 Kristallstruktur von 10-(3-Chlorpropyl)-5,5-difluor-1,3,7,9-tetramethyl-5*H*-dipyrrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (115)



Crystal Data

Formula	C ₁₇ H ₂₂ BClF ₂ N ₂
Formula Weight	338.63
Crystal System	Monoclinic
Space group	P2 ₁ /c (No. 14)
a, b, c [Å]	15.1597(5), 17.0001(5), 13.4603(4)
alpha, beta, gamma [deg]	90, 101.321(2), 90
V [Å ³]	3401.44(18)
Z	8
D(calc) [g/cm ³]	1.322
Mu(MoKa) [/mm]	0.244
F(000)	1424
Crystal Size [mm]	0.07 x 0.12 x 0.12

Data Collection

Temperature (K)	173
Radiation [Å]	MoKa 0.71073
Theta Min-Max [Deg]	2.4, 25.1
Dataset	-18: 17 ; -20: 20 ; -15: 15
Tot., Uniq. Data, R(int)	66440, 5996, 0.078
Observed data [$I > 2.0 \sigma(I)$]	4274

Refinement

Nref, Npar	5996, 451
R, wR2, S	0.0410, 0.0989, 1.02
$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0386P)^2 + 1.6028P]$	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
Max. and Av. Shift/Error	0.00, 0.00
Min. and Max. Resd. Dens. [$e/\text{Å}^3$]	-0.24, 0.22

Final Coordinates and Equivalent Isotropic Displacement Parameters of the non-Hydrogen atoms

Atom	x	y	z	U(eq) [Å ²]
*Cl2	0.35555(17)	0.55019(14)	-0.10540(18)	0.0658(8)
F3	0.02676(9)	0.70225(6)	0.26333(8)	0.0457(4)
F4	-0.08978(8)	0.61886(7)	0.21202(9)	0.0467(4)
N3	0.05862(10)	0.56423(9)	0.25810(11)	0.0256(5)
N4	0.01433(10)	0.64112(8)	0.10133(11)	0.0252(5)
C18	0.06799(13)	0.53974(11)	0.35516(14)	0.0289(6)
C19	0.11780(13)	0.47078(11)	0.36707(15)	0.0299(6)
C20	0.14096(12)	0.45149(11)	0.27578(14)	0.0274(6)
C21	0.10363(12)	0.51124(11)	0.20573(14)	0.0252(6)
C22	0.10671(12)	0.52439(10)	0.10323(14)	0.0249(6)
C23	0.06374(12)	0.58955(10)	0.05196(14)	0.0248(6)
C24	0.05933(13)	0.61976(11)	-0.04827(14)	0.0284(6)
C25	0.00791(13)	0.68718(11)	-0.05497(15)	0.0320(7)
C26	-0.01887(13)	0.69923(11)	0.03726(15)	0.0295(6)
C27	0.16024(13)	0.47010(11)	0.04987(15)	0.0314(7)
*C28	0.25984(14)	0.49344(12)	0.06794(19)	0.0451(8)
*C29	0.3262(4)	0.4405(4)	0.0335(5)	0.041(2)
*C30	0.3186(4)	0.4528(3)	-0.0772(4)	0.053(2)
C31	0.03034(15)	0.58510(12)	0.43227(15)	0.0386(7)

Fortsetzung

Atom	x	y	z	U(eq) [Å ²]
C32	0.19345(14)	0.37943(12)	0.26003(16)	0.0363(7)
C33	0.10159(14)	0.59042(13)	-0.13319(15)	0.0370(7)
C34	-0.07499(15)	0.76406(12)	0.06603(17)	0.0410(8)
B2	0.00060(15)	0.63312(13)	0.21070(17)	0.0285(7)
*Cl21	0.4094(2)	0.56651(10)	-0.0478(3)	0.0824(10)
*C281	0.25984(14)	0.49344(12)	0.06794(19)	0.0451(8)
*C291	0.2985(5)	0.4447(4)	-0.0183(6)	0.038(2)
*C301	0.3956(3)	0.4668(3)	-0.0145(4)	0.0542(19)
Cl1	0.25644(6)	0.71168(4)	0.15406(5)	0.0741(3)
F1	0.31567(8)	0.25912(6)	0.44928(9)	0.0437(4)
F2	0.44384(8)	0.28197(7)	0.56403(9)	0.0479(4)
N1	0.41575(11)	0.35989(9)	0.41164(12)	0.0306(5)
N2	0.32667(11)	0.37909(9)	0.54531(12)	0.0319(5)
C1	0.46038(14)	0.32609(12)	0.34584(16)	0.0365(7)
C2	0.48748(14)	0.38431(13)	0.28532(16)	0.0406(7)
C3	0.46153(13)	0.45664(12)	0.31578(15)	0.0342(7)
C4	0.41499(12)	0.44172(11)	0.39661(14)	0.0292(6)
C5	0.37401(12)	0.49138(11)	0.45699(14)	0.0290(6)
C6	0.32872(13)	0.46080(11)	0.52963(14)	0.0300(6)
C7	0.27911(14)	0.49662(13)	0.59666(15)	0.0372(7)
C8	0.24856(15)	0.43622(14)	0.64963(16)	0.0435(8)
C9	0.27899(14)	0.36530(13)	0.61834(15)	0.0397(7)
C10	0.37958(14)	0.57926(11)	0.44446(16)	0.0341(7)
C11	0.30327(14)	0.61472(11)	0.36581(16)	0.0370(7)
C12	0.31541(16)	0.70308(12)	0.35867(18)	0.0453(8)
C13	0.24707(18)	0.74230(14)	0.2783(2)	0.0588(10)
C14	0.47920(17)	0.24002(13)	0.34452(19)	0.0514(9)
C15	0.48126(15)	0.53305(13)	0.26805(16)	0.0425(8)
C16	0.25975(16)	0.58154(14)	0.61200(19)	0.0513(9)
C17	0.26467(17)	0.28506(14)	0.65699(18)	0.0535(9)
B1	0.37572(16)	0.31701(14)	0.49366(18)	0.0344(8)

Hydrogen Atom Positions and Isotropic Displacement Parameters

Atom	x	y	z	U(eq) [Å ²]
H27B	0.15500	0.41570	0.07440	0.0380
*H28A	0.26350	0.54520	0.03520	0.0540
*H28B	0.28020	0.50140	0.14170	0.0540
*H29A	0.38790	0.45310	0.06990	0.0620

Fortsetzung

Atom	x	y	z	U(eq) [Å ²]
H19	0.13350	0.44150	0.42810	0.0360
H25	-0.00690	0.72000	-0.11290	0.0380
H27A	0.13500	0.47100	-0.02380	0.0380
H31A	0.05510	0.63850	0.43730	0.0580
H31B	0.04650	0.55890	0.49820	0.0580
H31C	-0.03530	0.58760	0.41190	0.0580
H32A	0.21250	0.35210	0.32480	0.0540
H32B	0.24660	0.39470	0.23320	0.0540
H32C	0.15560	0.34440	0.21180	0.0540
H33A	0.16710	0.58930	-0.11500	0.0560
H33B	0.08550	0.62550	-0.19170	0.0560
H33C	0.07970	0.53720	-0.15230	0.0560
H34A	-0.12720	0.74180	0.08900	0.0610
H34B	-0.09560	0.79800	0.00720	0.0610
H34C	-0.03920	0.79510	0.12090	0.0610
*H29B	0.31320	0.38490	0.04740	0.0620
*H30A	0.25520	0.44550	-0.11560	0.0800
*H30B	0.35540	0.41300	-0.10390	0.0800
*H28C	0.29130	0.47810	0.13680	0.0540
*H28D	0.26670	0.55080	0.05940	0.0540
*H29C	0.29380	0.38750	-0.00640	0.0460
*H29D	0.26230	0.45700	-0.08610	0.0460
*H30C	0.42070	0.43230	-0.06130	0.0810
*H30D	0.43030	0.45730	0.05480	0.0810
H2	0.51880	0.37550	0.23170	0.0490
H8	0.21250	0.44230	0.69950	0.0520
H10A	0.43750	0.59200	0.42480	0.0410
H10B	0.37960	0.60450	0.51070	0.0410
H11A	0.30280	0.59040	0.29890	0.0440
H11B	0.24480	0.60340	0.38520	0.0440
H12A	0.31240	0.72690	0.42500	0.0540
H12B	0.37610	0.71370	0.34500	0.0540
H13A	0.25510	0.80000	0.28390	0.0710
H13B	0.18600	0.72980	0.28950	0.0710
H14A	0.53120	0.22750	0.39790	0.0770
H14B	0.49220	0.22540	0.27850	0.0770
H14C	0.42660	0.21070	0.35640	0.0770
H15A	0.51240	0.52240	0.21220	0.0640
H15B	0.51950	0.56590	0.31890	0.0640

Fortsetzung

Atom	x	y	z	U(eq) [Å ²]
H15C	0.42470	0.56070	0.24190	0.0640
H16A	0.21710	0.58600	0.65780	0.0770
H16B	0.23370	0.60560	0.54660	0.0770
H16C	0.31570	0.60870	0.64170	0.0770
H17A	0.22670	0.25450	0.60330	0.0800
H17B	0.23500	0.28930	0.71530	0.0800
H17C	0.32290	0.25870	0.67780	0.0800

(An)isotropic Displacement Parameters

Atom	U(1,1) or U	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
Cl2	0.0556(13)	0.0848(13)	0.0672(13)	0.0321(10)	0.0371(11)	0.0182(10)
F3	0.0793(9)	0.0278(6)	0.0311(7)	-0.0055(5)	0.0133(6)	0.0084(6)
F4	0.0364(7)	0.0578(8)	0.0518(8)	0.0187(6)	0.0230(6)	0.0134(6)
N3	0.0300(9)	0.0235(8)	0.0250(9)	0.0005(7)	0.0097(7)	-0.0002(7)
N4	0.0279(8)	0.0210(8)	0.0275(9)	0.0002(7)	0.0076(7)	-0.0001(7)
C18	0.0326(11)	0.0275(11)	0.0276(11)	0.0015(8)	0.0084(9)	-0.0045(9)
C19	0.0343(11)	0.0276(11)	0.0274(11)	0.0058(9)	0.0048(9)	-0.0036(9)
C20	0.0257(10)	0.0230(10)	0.0329(11)	-0.0005(8)	0.0042(9)	-0.0017(8)
C21	0.0244(10)	0.0239(10)	0.0282(11)	-0.0019(8)	0.0074(8)	-0.0011(8)
C22	0.0228(10)	0.0231(10)	0.0297(11)	-0.0049(8)	0.0074(8)	-0.0060(8)
C23	0.0270(10)	0.0233(10)	0.0252(10)	-0.0021(8)	0.0081(8)	-0.0046(8)
C24	0.0298(10)	0.0292(11)	0.0269(11)	-0.0005(9)	0.0072(9)	-0.0090(9)
C25	0.0380(12)	0.0298(11)	0.0277(11)	0.0059(9)	0.0050(9)	-0.0047(9)
C26	0.0326(11)	0.0234(10)	0.0320(11)	0.0024(9)	0.0052(9)	-0.0034(9)
C27	0.0381(12)	0.0276(11)	0.0311(11)	-0.0033(9)	0.0134(9)	0.0005(9)
C28	0.0379(13)	0.0325(12)	0.0731(17)	-0.0007(11)	0.0310(12)	0.0023(10)
C29	0.037(4)	0.049(3)	0.039(4)	0.001(3)	0.011(3)	0.005(3)
C30	0.056(4)	0.059(3)	0.052(4)	-0.002(3)	0.028(3)	0.012(3)
C31	0.0518(14)	0.0386(12)	0.0288(11)	0.0021(9)	0.0164(10)	0.0016(10)
C32	0.0366(12)	0.0296(11)	0.0413(12)	0.0024(9)	0.0043(10)	0.0051(9)
C33	0.0422(12)	0.0440(13)	0.0276(11)	0.0002(10)	0.0136(10)	-0.0051(10)
C34	0.0494(14)	0.0321(12)	0.0415(13)	0.0062(10)	0.0092(11)	0.0107(10)
B2	0.0346(13)	0.0244(12)	0.0292(12)	-0.0005(10)	0.0127(10)	0.0041(10)
Cl21	0.085(2)	0.0742(11)	0.108(2)	-0.0097(11)	0.0680(19)	-0.0205(10)
C281	0.0379(13)	0.0325(12)	0.0731(17)	-0.0007(11)	0.0310(12)	0.0023(10)
C291	0.039(4)	0.038(3)	0.043(5)	-0.003(4)	0.021(3)	0.005(3)

Fortsetzung

Atom	U(1,1) or U	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
C301	0.042(3)	0.058(3)	0.071(4)	-0.013(3)	0.032(3)	0.002(2)
Cl1	0.1071(6)	0.0431(4)	0.0615(4)	0.0096(3)	-0.0093(4)	-0.0099(4)
F1	0.0469(7)	0.0299(6)	0.0525(8)	0.0001(6)	0.0057(6)	-0.0128(6)
F2	0.0455(7)	0.0455(8)	0.0484(8)	0.0184(6)	-0.0016(6)	0.0026(6)
N1	0.0317(9)	0.0268(9)	0.0315(9)	0.0012(7)	0.0022(8)	-0.0024(7)
N2	0.0340(9)	0.0304(9)	0.0303(9)	0.0046(7)	0.0036(8)	-0.0095(7)
C1	0.0319(11)	0.0370(12)	0.0378(12)	-0.0045(10)	-0.0003(10)	0.0008(9)
C2	0.0378(12)	0.0504(14)	0.0346(12)	0.0001(11)	0.0098(10)	-0.0002(10)
C3	0.0294(11)	0.0412(13)	0.0307(11)	0.0053(9)	0.0031(9)	-0.0053(9)
C4	0.0273(10)	0.0287(11)	0.0295(11)	0.0034(9)	0.0004(9)	-0.0059(8)
C5	0.0252(10)	0.0295(11)	0.0300(11)	0.0028(9)	0.0001(9)	-0.0062(8)
C6	0.0294(11)	0.0296(11)	0.0292(11)	0.0011(9)	0.0015(9)	-0.0055(9)
C7	0.0346(12)	0.0432(13)	0.0328(12)	-0.0048(10)	0.0041(10)	-0.0065(10)
C8	0.0396(13)	0.0594(16)	0.0332(12)	-0.0031(11)	0.0115(10)	-0.0134(11)
C9	0.0376(12)	0.0497(14)	0.0304(12)	0.0052(10)	0.0036(10)	-0.0167(11)
C10	0.0372(12)	0.0276(11)	0.0370(12)	0.0018(9)	0.0063(10)	-0.0059(9)
C11	0.0374(12)	0.0277(11)	0.0456(13)	0.0039(10)	0.0072(10)	-0.0037(9)
C12	0.0538(14)	0.0280(12)	0.0539(15)	0.0020(10)	0.0101(12)	-0.0019(10)
C13	0.0573(16)	0.0364(14)	0.0830(19)	0.0118(13)	0.0145(14)	0.0054(12)
C14	0.0556(15)	0.0392(14)	0.0576(16)	-0.0068(12)	0.0071(13)	0.0094(11)
C15	0.0424(13)	0.0496(14)	0.0367(12)	0.0087(11)	0.0115(10)	-0.0082(11)
C16	0.0515(15)	0.0517(15)	0.0542(15)	-0.0121(12)	0.0189(13)	-0.0023(12)
C17	0.0572(16)	0.0576(16)	0.0442(14)	0.0156(12)	0.0066(12)	-0.0235(13)
B1	0.0350(13)	0.0270(13)	0.0382(14)	0.0062(11)	0.0002(11)	-0.0059(10)

Bond Distances [Å]

Cl2-C30	1.812(6)	C24-C33	1.501(3)
Cl21-C301	1.776(5)	C24-C25	1.379(3)
Cl1-C13	1.784(3)	C25-C26	1.395(3)
F3-B2	1.389(2)	C26-C34	1.489(3)
F4-B2	1.395(3)	C27-C28	1.534(3)
F1-B1	1.393(3)	C27-C281	1.534(3)
F2-B1	1.391(3)	C28-C29	1.490(7)
N3-C18	1.352(2)	C29-C30	1.487(8)
N3-C21	1.401(2)	C19-H19	0.9500
N3-B2	1.527(3)	C25-H25	0.9500
N4-C26	1.343(2)	C27-H27A	0.9900
N4-B2	1.533(3)	C27-H27B	0.9900

Fortsetzung

N4-C23	1.402(2)	C28-H28B	0.9900
N1-B1	1.543(3)	C28-H28A	0.9900
N1-C4	1.406(2)	C29-H29B	0.9900
N1-C1	1.345(3)	C29-H29A	0.9900
N2-C6	1.406(2)	C30-H30B	0.9900
N2-B1	1.534(3)	C30-H30A	0.9900
N2-C9	1.350(3)	C31-H31B	0.9800
C18-C19	1.387(3)	C31-H31C	0.9800
C18-C31	1.493(3)	C31-H31A	0.9800
C19-C20	1.382(3)	C32-H32C	0.9800
C20-C32	1.498(3)	C32-H32B	0.9800
C20-C21	1.425(3)	C32-H32A	0.9800
C21-C22	1.408(3)	C33-H33C	0.9800
C22-C27	1.502(3)	C33-H33A	0.9800
C22-C23	1.397(2)	C33-H33B	0.9800
C23-C24	1.433(3)	C34-H34B	0.9800
C34-H34A	0.9800	C11-H11A	0.9900
C34-H34C	0.9800	C11-H11B	0.9900
C1-C14	1.492(3)	C12-H12B	0.9900
C1-C2	1.394(3)	C12-H12A	0.9900
C2-C3	1.378(3)	C13-H13A	0.9900
C3-C15	1.505(3)	C13-H13B	0.9900
C3-C4	1.431(3)	C14-H14B	0.9800
C4-C5	1.399(3)	C14-H14C	0.9800
C5-C10	1.508(3)	C14-H14A	0.9800
C5-C6	1.400(3)	C15-H15C	0.9800
C6-C7	1.420(3)	C15-H15B	0.9800
C7-C8	1.381(3)	C15-H15A	0.9800
C7-C16	1.496(3)	C16-H16B	0.9800
C8-C9	1.386(3)	C16-H16A	0.9800
C9-C17	1.491(3)	C16-H16C	0.9800
C10-C11	1.530(3)	C17-H17B	0.9800
C11-C12	1.519(3)	C17-H17A	0.9800
C12-C13	1.499(4)	C17-H17C	0.9800
C281-C291	1.626(8)	C281-H28D	0.9900
C291-C301	1.510(9)	C281-H28C	0.9900
C2-H2	0.9500	C291-H29C	0.9900
C8-H8	0.9500	C291-H29D	0.9900
C10-H10A	0.9900	C301-H30C	0.9900
C10-H10B	0.9900	C301-H30D	0.9900

Bond Angles [°]

C18-N3-C21	108.61(15)	C23-C24-C25	106.31(16)
C18-N3-B2	125.63(16)	C23-C24-C33	130.53(17)
C21-N3-B2	125.48(15)	C25-C24-C33	123.14(17)
C23-N4-C26	108.87(15)	C24-C25-C26	108.87(17)
C23-N4-B2	125.84(15)	C25-C26-C34	128.39(18)
C26-N4-B2	125.29(16)	N4-C26-C25	109.01(17)
C4-N1-B1	125.26(16)	N4-C26-C34	122.60(18)
C1-N1-C4	108.61(16)	C22-C27-C28	115.89(16)
C1-N1-B1	126.07(17)	C22-C27-C28	115.89(16)
C9-N2-B1	125.94(17)	C27-C28-C29	119.9(3)
C6-N2-C9	108.15(16)	C28-C29-C30	107.6(5)
C6-N2-B1	125.78(16)	Cl2-C30-C29	115.9(4)
N3-C18-C19	108.88(17)	C18-C19-H19	126.00
N3-C18-C31	122.05(17)	C20-C19-H19	125.00
C19-C18-C31	129.05(17)	C26-C25-H25	126.00
C18-C19-C20	108.99(17)	C24-C25-H25	126.00
C21-C20-C32	129.94(17)	H27A-C27-H27B	108.00
C19-C20-C21	106.37(16)	C281-C27-H27A	109.00
C19-C20-C32	123.67(17)	C22-C27-H27A	109.00
N3-C21-C20	107.14(15)	C22-C27-H27B	109.00
N3-C21-C22	120.28(16)	C281-C27-H27B	109.00
C20-C21-C22	132.56(17)	C28-C27-H27B	109.00
C21-C22-C23	120.55(17)	C28-C27-H27A	109.00
C23-C22-C27	119.64(16)	C27-C28-H28B	107.00
C21-C22-C27	119.75(16)	C27-C28-H28A	107.00
C22-C23-C24	132.88(17)	C29-C28-H28B	107.00
N4-C23-C22	120.15(16)	C29-C28-H28A	107.00
N4-C23-C24	106.95(15)	H28A-C28-H28B	107.00
C30-C29-H29A	110.00	H34A-C34-H34C	109.00
C28-C29-H29B	110.00	H34B-C34-H34C	109.00
H29A-C29-H29B	108.00	C26-C34-H34A	110.00
C28-C29-H29A	110.00	C26-C34-H34B	109.00
C30-C29-H29B	110.00	C26-C34-H34C	110.00
Cl2-C30-H30B	109.00	H34A-C34-H34B	109.00
C29-C30-H30A	109.00	N1-C1-C2	109.01(18)
H30A-C30-H30B	108.00	N1-C1-C14	123.32(19)
C29-C30-H30B	109.00	C2-C1-C14	127.6(2)
Cl2-C30-H30A	109.00	C1-C2-C3	109.00(19)
C18-C31-H31B	109.00	C2-C3-C4	106.28(18)
C18-C31-H31C	109.00	C4-C3-C15	130.29(18)

Fortsetzung

C18-C31-H31A	109.00	C2-C3-C15	123.44(19)
H31A-C31-H31C	109.00	N1-C4-C3	107.07(16)
H31A-C31-H31B	110.00	C3-C4-C5	132.55(18)
H31B-C31-H31C	109.00	N1-C4-C5	120.38(17)
C20-C32-H32B	109.00	C4-C5-C10	119.47(17)
H32A-C32-H32C	109.00	C6-C5-C10	119.46(17)
C20-C32-H32A	109.00	C4-C5-C6	121.07(17)
H32B-C32-H32C	109.00	N2-C6-C7	107.35(17)
C20-C32-H32C	109.00	C5-C6-C7	132.67(18)
H32A-C32-H32B	109.00	N2-C6-C5	119.99(17)
C24-C33-H33C	109.00	C6-C7-C8	106.40(19)
H33A-C33-H33B	110.00	C8-C7-C16	123.5(2)
H33A-C33-H33C	109.00	C6-C7-C16	130.12(19)
H33B-C33-H33C	109.00	C7-C8-C9	108.94(19)
C24-C33-H33A	109.00	N2-C9-C17	123.26(19)
C24-C33-H33B	109.00	C8-C9-C17	127.6(2)
N2-C9-C8	109.15(19)	CI1-C13-H13B	109.00
C5-C10-C11	114.61(17)	C12-C13-H13A	109.00
C10-C11-C12	110.42(17)	H13A-C13-H13B	108.00
C11-C12-C13	114.23(19)	C12-C13-H13B	109.00
CI1-C13-C12	112.07(18)	C1-C14-H14C	109.00
C27-C281-C291	103.7(3)	C1-C14-H14B	109.00
C281-C291-C301	109.5(5)	H14A-C14-H14C	109.00
CI21-C301-C291	113.0(4)	H14B-C14-H14C	110.00
C3-C2-H2	126.00	C1-C14-H14A	109.00
C1-C2-H2	125.00	H14A-C14-H14B	110.00
C7-C8-H8	126.00	C3-C15-H15A	110.00
C9-C8-H8	126.00	H15A-C15-H15B	109.00
C5-C10-H10B	109.00	H15A-C15-H15C	109.00
C5-C10-H10A	109.00	H15B-C15-H15C	109.00
C11-C10-H10B	109.00	C3-C15-H15B	109.00
C11-C10-H10A	109.00	C3-C15-H15C	110.00
H10A-C10-H10B	108.00	C7-C16-H16A	109.00
C10-C11-H11A	110.00	H16B-C16-H16C	109.00
C12-C11-H11B	110.00	H16A-C16-H16B	109.00
C12-C11-H11A	110.00	C7-C16-H16B	110.00
C10-C11-H11B	110.00	C7-C16-H16C	109.00
H11A-C11-H11B	108.00	H16A-C16-H16C	109.00
C13-C12-H12B	109.00	H17A-C17-H17B	110.00

Fortsetzung

H12A-C12-H12B	108.00	H17A-C17-H17C	110.00
C13-C12-H12A	109.00	H17B-C17-H17C	109.00
C11-C12-H12A	109.00	C9-C17-H17C	109.00
C11-C12-H12B	109.00	C9-C17-H17B	109.00
C11-C13-H13A	109.00	C9-C17-H17A	109.00
H28C-C281-H28D	109.00	H30C-C301-H30D	108.00
C291-C281-H28D	115.00	N3-B2-N4	107.08(16)
C27-C281-H28D	115.00	F4-B2-N4	110.28(16)
C291-C281-H28C	115.00	F3-B2-F4	108.86(17)
C27-C281-H28C	115.00	F4-B2-N3	110.37(16)
C301-C291-H29C	110.00	F3-B2-N4	109.62(16)
C301-C291-H29D	110.00	F3-B2-N3	110.63(16)
C281-C291-H29D	110.00	F1-B1-N1	110.03(17)
H29C-C291-H29D	108.00	F1-B1-N2	110.26(18)
C281-C291-H29C	110.00	F2-B1-N2	110.32(17)
C291-C301-H30D	109.00	N1-B1-N2	107.03(16)
CI21-C301-H30C	109.00	F2-B1-N1	110.23(18)
C291-C301-H30C	109.00	F1-B1-F2	108.95(17)
CI21-C301-H30D	109.00		

Torsion Angles [°]

C21-N3-C18-C19	-0.7(2)	C31-C18-C19-C20	-177.9(2)
C21-N3-C18-C31	177.84(18)	C18-C19-C20-C32	-178.70(18)
B2-N3-C18-C19	173.50(17)	C18-C19-C20-C21	0.0(2)
B2-N3-C18-C31	-8.0(3)	C19-C20-C21-N3	-0.4(2)
C18-N3-C21-C20	0.6(2)	C19-C20-C21-C22	178.1(2)
C18-N3-C21-C22	-178.07(17)	C32-C20-C21-N3	178.21(19)
B2-N3-C21-C20	-173.52(17)	C32-C20-C21-C22	-3.3(4)
B2-N3-C21-C22	7.8(3)	C20-C21-C22-C23	-179.43(19)
C18-N3-B2-F3	58.0(2)	C20-C21-C22-C27	-2.3(3)
C18-N3-B2-F4	-62.5(2)	N3-C21-C22-C23	-1.1(3)
C18-N3-B2-N4	177.42(16)	N3-C21-C22-C27	175.99(16)
C21-N3-B2-F3	-128.80(18)	C21-C22-C23-N4	-2.2(3)
C21-N3-B2-F4	110.7(2)	C23-C22-C27-C28	92.7(2)
C21-N3-B2-N4	-9.4(2)	C27-C22-C23-N4	-179.34(16)
C26-N4-C23-C22	178.95(17)	C27-C22-C23-C24	-0.9(3)
C26-N4-C23-C24	0.1(2)	C21-C22-C23-C24	176.2(2)
B2-N4-C23-C22	-0.7(3)	C21-C22-C27-C28	-84.4(2)
B2-N4-C23-C24	-179.55(17)	N4-C23-C24-C25	-0.2(2)

Fortsetzung

C23-N4-C26-C25	0.0(2)	N4-C23-C24-C33	178.02(19)
C23-N4-C26-C34	179.86(18)	C22-C23-C24-C25	-178.8(2)
B2-N4-C26-C25	179.65(17)	C22-C23-C24-C33	-0.6(4)
B2-N4-C26-C34	-0.5(3)	C23-C24-C25-C26	0.2(2)
C23-N4-B2-F3	125.96(18)	C33-C24-C25-C26	-178.21(18)
C23-N4-B2-F4	-114.21(19)	C24-C25-C26-N4	-0.1(2)
C23-N4-B2-N3	5.9(2)	C24-C25-C26-C34	-180.0(2)
C26-N4-B2-F3	-53.7(2)	C22-C27-C28-C29	171.4(3)
C26-N4-B2-F4	66.2(2)	C27-C28-C29-C30	79.3(5)
C26-N4-B2-N3	-173.73(17)	C28-C29-C30-CI2	67.1(5)
B1-N1-C1-C2	-178.80(19)	N1-C1-C2-C3	1.8(2)
B1-N1-C1-C14	-1.2(3)	C14-C1-C2-C3	-175.7(2)
C1-N1-C4-C3	0.7(2)	C1-C2-C3-C4	-1.3(2)
C1-N1-C4-C5	-178.80(18)	C1-C2-C3-C15	178.92(19)
B1-N1-C4-C3	178.00(18)	C2-C3-C4-N1	0.4(2)
B1-N1-C4-C5	-1.5(3)	C2-C3-C4-C5	179.8(2)
C1-N1-B1-F1	-56.9(3)	C15-C3-C4-N1	-179.8(2)
C1-N1-B1-F2	63.3(3)	C15-C3-C4-C5	-0.5(4)
C1-N1-B1-N2	-176.68(18)	N1-C4-C5-C6	-3.5(3)
C4-N1-B1-F1	126.24(19)	N1-C4-C5-C10	175.77(17)
C4-N1-B1-F2	-113.6(2)	C3-C4-C5-C6	177.2(2)
C4-N1-B1-N2	6.4(3)	C3-C4-C5-C10	-3.5(3)
C4-N1-C1-C14	176.2(2)	C4-C5-C6-N2	2.3(3)
C4-N1-C1-C2	-1.5(2)	C4-C5-C6-C7	-177.0(2)
C9-N2-C6-C7	-0.4(2)	C10-C5-C6-N2	-177.03(17)
C9-N2-C6-C5	-179.80(18)	C10-C5-C6-C7	3.7(3)
C6-N2-C9-C8	1.0(2)	C4-C5-C10-C11	89.5(2)
C6-N2-C9-C17	-178.34(19)	C6-C5-C10-C11	-91.2(2)
B1-N2-C9-C8	177.02(19)	N2-C6-C7-C8	-0.4(2)
B1-N2-C9-C17	-2.3(3)	N2-C6-C7-C16	179.9(2)
C6-N2-B1-F1	-127.45(19)	C5-C6-C7-C8	179.0(2)
C6-N2-B1-F2	112.2(2)	C5-C6-C7-C16	-0.7(4)
C6-N2-B1-N1	-7.8(3)	C6-C7-C8-C9	0.9(2)
C9-N2-B1-F1	57.2(3)	C16-C7-C8-C9	-179.3(2)
C9-N2-B1-F2	-63.2(3)	C7-C8-C9-N2	-1.2(3)
C9-N2-B1-N1	176.83(18)	C7-C8-C9-C17	178.1(2)
B1-N2-C6-C5	4.1(3)	C5-C10-C11-C12	-179.70(18)
B1-N2-C6-C7	-176.44(18)	C10-C11-C12-C13	176.1(2)
N3-C18-C19-C20	0.4(2)	C11-C12-C13-CI1	-65.5(2)

Contact Distances [Å]

CI1.C16_k	3.563(2)	F2.C9	3.083(2)
CI1.C23	3.627(2)	F3.C31	3.015(2)
CI1.C11	3.248(2)	F3.C34	2.988(2)
CI2.C28	3.132(3)	F3.C26	2.986(2)
CI21.C301_i	2.965(6)	F3.C18	3.041(2)
CI21.C28	3.240(4)	F3.C25_b	3.142(2)
CI21.CI21_i	3.596(4)	F4.C18	3.071(2)
CI1.H12B	2.8400	F4.C34	3.190(2)
CI1.H28D	3.0300	F4.C26	3.090(2)
CI1.H11A	2.8300	F4.C31	3.212(2)
CI2.H33A	2.9200	F1.H32A	2.5900
CI2.H2_a	3.0600	F1.H17A	2.6900
CI2.H28A	2.5600	F1.H34A_l	2.8200
CI2.H15A_a	2.9500	F1.H29B_m	2.7900
CI2.H29A	2.8400	F1.H14C	2.4300
CI21.H30D_i	2.4800	F1.H29C_m	2.6000
CI21.H15A_a	3.1000	F2.H14B_o	2.8400
CI21.H28D	2.8400	F2.H17C	2.6400
CI21.H30C_i	2.7000	F2.H12B_n	2.7600
CI21.H29D	2.8700	F2.H10A_n	2.7800
CI21.H2_a	3.0600	F3.H34C	2.5300
F1.C14	3.100(3)	F3.H25_b	22.600
F1.C17	3.075(3)	F3.H31A	25.400
F1.C1	3.041(2)	F3.H13B	24.200
F1.C9	3.040(2)	F4.H34A	26.600
F2.C14	3.186(3)	F4.H31C	27.100
F2.C1	3.089(2)	F4.H8_c	2.6100
F2.C17	3.206(3)	F4.H33C_d	2.7900
F4.H30A_d	2.8300	C4.C2	2.247(3)
N1.C3	2.281(3)	C4.N2	2.826(2)
N1.C6	2.834(2)	C4.C10_n	3.433(3)
N2.C8	2.229(3)	C4.C5_n	3.596(3)
N2.C4	2.826(2)	C5.C16	3.335(3)
N3.C20	2.274(2)	C5.C15	3.352(3)
N3.C23	2.824(2)	C5.C4_n	3.596(3)
N4.C25	2.229(2)	C5.B1	3.004(3)
N4.C21	2.817(2)	C5.C1	3.552(3)
N1.H10A_n	2.9200	C5.C9	3.552(3)
N1.H14C	2.6600	C6.C19	3.506(3)

Fortsetzung

N1.H14A	2.8800	C6.C15_n	3.556(3)
N2.H17A	2.8000	C6.N1	2.834(2)
N2.H17C	2.7200	C6.C11	3.395(3)
N2.H15B_n	2.8200	C6.C8	2.243(3)
N3.H33C_d	2.8700	C7.C19	3.572(3)
N3.H31C	2.7600	C7.C9	2.252(3)
N3.H31A	2.7300	C7.C10	3.117(3)
N4.H34A	2.7200	C8.N2	2.229(3)
N4.H34C	2.7700	C9.F2	3.083(2)
C1.F2	3.089(2)	C9.C7	2.252(3)
C1.C3	2.257(3)	C9.C5	3.552(3)
C1.F1	3.041(2)	C9.F1	3.040(2)
C1.C5	3.552(3)	C10.C16	3.162(3)
C2.C4	2.247(3)	C10.C4_n	3.433(3)
C3.N1	2.281(3)	C10.C3	3.120(3)
C3.C10	3.120(3)	C10.C7	3.117(3)
C4.C11	3.379(3)	C10.C15	3.173(3)
C11.C4	3.379(3)	C20.C27	3.128(3)
C11.CI1	3.248(2)	C21.N4	2.817(2)
C11.C6	3.395(3)	C21.C19	2.248(3)
C11.C16	3.549(3)	C21.C33_d	3.525(3)
C11.C15	3.512(3)	C21.C28	3.296(3)
C14.F2	3.186(3)	C21.C28	3.296(3)
C14.F1	3.100(3)	C22.C23_d	3.560(3)
C14.B1	3.073(3)	C22.C33	3.361(3)
C15.C5	3.352(3)	C22.C18	3.563(3)
C15.C6_n	3.556(3)	C22.C26	3.547(3)
C15.C11	3.512(3)	C22.B2	3.002(3)
C15.C10	3.173(3)	C22.C24_d	3.487(3)
C16.CI1_p	3.563(2)	C22.C32	3.342(3)
C16.C11	3.549(3)	C23.N3	2.824(2)
C16.C10	3.162(3)	C23.C28	3.362(3)
C16.C5	3.335(3)	C23.CI1	3.627(2)
C17.B1	3.069(3)	C23.C27_d	3.551(3)
C17.F2	3.206(3)	C23.C28	3.362(3)
C17.C32_m	3.391(3)	C23.C25	2.250(3)
C17.F1	3.075(3)	C23.C22_d	3.560(3)
C18.C20	2.254(3)	C24.C26	2.257(3)
C18.C22	3.563(3)	C24.C27	3.125(3)
C18.F3	3.041(2)	C24.C22_d	3.487(3)

Fortsetzung

C18.F4	3.071(2)	C25.F3_e	3.142(2)
C19.C21	2.248(3)	C25.N4	2.229(2)
C19.C6	3.506(3)	C26.C24	2.257(3)
C19.C7	3.572(3)	C26.F4	3.090(2)
C20.N3	2.274(2)	C26.C22	3.547(3)
C26.F3	2.986(2)	C2.H10B_n	3.0800
C27.C32	3.174(3)	C2.H14B	2.7000
C27.C33	3.192(3)	C2.H15A	2.6000
C27cc.C24	3.125(3)	C2.H16C_n	2.9500
C27.C20	3.128(3)	C3.H10A	2.7900
C27.C30	3.223(6)	C4.H15B	2.9500
C27.C23_d	3.551(3)	C4.H15C	2.9300
C28.C23	3.362(3)	C4.H10A	2.6000
C28.C21	3.296(3)	C4.H10A_n	3.0000
C28.CI2	3.132(3)	C5.H11B	2.7700
C28.C32	3.532(3)	C5.H11A	2.7600
C30.C27	3.223(6)	C6.H10B	2.5900
C31.B2	3.039(3)	C6.H16B	2.8800
C31.F4	3.212(2)	C6.H16C	2.9600
C31.F3	3.015(2)	C6.H15B_n	2.8000
C32.C28	3.532(3)	C6.H19	3.0200
C32.C27	3.174(3)	C7.H10B	2.7800
C32.C22	3.342(3)	C7.H19	2.9900
C32.C17_g	3.391(3)	C8.H16A	2.6000
C32.C28	3.532(3)	C8.H17B	2.6700
C33.C27	3.192(3)	C10.H16B	2.8600
C33.C22	3.361(3)	C10.H16C	3.0400
C33.C21_d	3.525(3)	C10.H15C	2.9600
C34.B2	3.031(3)	C10.H15B	2.9700
C34.F3	2.988(2)	C10.H12A	2.7000
C34.F4	3.190(2)	C10.H12B	2.6400
C1.H10B_n	3.0300	C11.H16B	2.8400
C2.H14A	3.0700	C11.H13B	2.7100
C11.H15C	2.8700	C22.H28D	2.6400
C12.H10B	2.6800	C22.H28C	2.8600
C12.H10A	2.6700	C22.H28A	2.7300
C13.H11B	2.7700	C22.H28B	2.6100
C13.H11A	2.7100	C23.H27A	2.5900
C14.H2	2.8900	C23.H33C	2.9400
C14.H17C_g	2.9300	C23.H33A	2.9400

Fortsetzung

C15.H10A	2.5400	C24.H27A	2.7700
C15.H29A	3.0800	C25.H32C_d	2.9700
C15.H2	2.8000	C25.H27B_d	3.0000
C15.H11A	2.9800	C25.H31A_e	3.0600
C16.H11B	3.0400	C25.H33B	2.5900
C16.H10B	2.5100	C25.H34B	2.6900
C16.H13A_p	3.0800	C26.H27B_d	3.0200
C16.H8	2.8000	C27.H32C	3.0600
C17.H8	2.8800	C27.H33C	2.9800
C17.H34B_l	3.0500	C27.H32B	2.8600
C17.H32C_m	2.9300	C27.H29C	2.6900
C18.H11B	2.8400	C27.H33A	2.9800
C19.H32A	2.6000	C27.H29B	2.7400
C19.H11B	2.9400	C27.H30A	2.8600
C19.H31B	2.7000	C27.H29D	2.6300
C20.H27B	2.8300	C28.H32B	2.8300
C21.H32C	2.9400	C28.H33A	3.0200
C21.H32B	2.9100	C28.H30A	2.5400
C21.H33C_d	2.8500	C29.H27A	2.9000
C21.H27B	2.6300	C29.H27B	2.7900
C21.H28B	2.9700	C30.H28A	2.4400
C30.H27A	3.0200	C301.H30D_i	3.0800
C31.H34B_b	3.0600	B1.C5	3.004(3)
C31.H31B_f	2.9400	B1.C14	3.073(3)
C31.H19	2.9100	B1.C17	3.069(3)
C32.H17B_g	3.0200	B2.C31	3.039(3)
C32.H28C	2.9500	B2.C22	3.002(3)
C32.H27B	2.5300	B2.C34	3.031(3)
C32.H28B	3.0600	B1.H17C	2.9200
C32.H19	2.8000	B1.H14C	2.8000
C33.H28A	3.0900	B2.H31C	2.9700
C33.H27A	2.5000	B2.H31A	3.0000
C33.H25	2.7900	B2.H34A	2.9300
C34.H25	2.9000	B2.H34C	3.0200
C34.H17A_h	2.9100	H2.C15	2.8000
C281.C23	3.362(3)	H2.H15A	2.5100
C281.C32	3.532(3)	H2.CI2_i	3.0600
C281.CI21	3.240(4)	H2.CI21_i	3.0600
C281.C21	3.296(3)	H2.C14	2.8900
C301.C301_i	3.311(7)	H8.C16	2.8000

Fortsetzung

C301.C28	2.563(5)	H8.C17	2.8800
C301.CI21_i	2.965(6)	H8.F4_f	2.6100
C281.H32B	2.8300	H8.H30A_q	2.5000
C281.H33A	3.0200	H8.H16A	2.5100
C281.H30D	2.7000	H10A.C15	2.5400
C291.H27B	2.7600	H10A.C12	2.6700
C291.H27A	2.5100	H10A.H15B	2.1100
C301.H28C	2.8200	H10A.H11A	2.3800
C301.H28D	2.7600	H10A.H12B	2.4300
H10A.C4	2.6000	H11B.H16B	2.2100
H10A.C3	2.7900	H11B.C5	2.7700
H10A.N1_n	2.9200	H11B.C13	2.7700
H10A.C4_n	3.0000	H11B.C16	3.0400
H10A.H15C	2.4900	H11B.C18	2.8400
H10A.F2_n	2.7800	H12A.H10B	2.5000
H10B.C12	2.6800	H12A.H11B	2.3500
H10B.C1_n	3.0300	H12A.H13A	2.2900
H10B.C2_n	3.0800	H12A.H13B	2.3700
H10B.H16B	2.3500	H12A.C10	2.7000
H10B.H16C	2.1700	H12B.CI1	2.8400
H10B.C6	2.5900	H12B.C10	2.6400
H10B.C7	2.7800	H12B.H13A	2.3700
H10B.H12A	2.5000	H12B.F2_n	2.7600
H10B.C16	2.5100	H12B.H10A	2.4300
H10B.H11B	2.3800	H12B.H11A	2.4000
H11A.CI1	2.8300	H13A.H12A	2.2900
H11A.C15	2.9800	H13A.C16_k	3.0800
H11A.H10A	2.3800	H13A.H12B	2.3700
H11A.H12B	2.4000	H13A.H16A_k	2.5700
H11A.H15C	2.1900	H13B.H11B	2.5700
H11A.H28B	2.5700	H13B.C11	2.7100
H11A.C5	2.7600	H13B.F3	2.4200
H11A.C13	2.7100	H13B.H12A	2.3700
H11B.C19	2.9400	H14A.C2	3.0700
H11B.H10B	2.3800	H14A.N1	2.8800
H11B.H12A	2.3500	H14B.F2_g	2.8400
H11B.H13B	2.5700	H14B.C2	2.7000
H14C.N1	2.6600	H16B.H10B	2.3500
H14C.B1	2.8000	H16C.C6	2.9600
H14C.F1	2.4300	H16C.C10	3.0400

Fortsetzung

H14C.H30B_m	2.4700	H16C.H10B	2.1700
H15A.CI2_i	2.9500	H16C.C2_n	2.9500
H15A.C2	2.6000	H17A.H32C_m	2.6000
H15A.CI21_i	3.1000	H17A.F1	2.6900
H15A.H30C_i	2.5600	H17A.N2	2.8000
H15A.H30D	2.5000	H17A.H34B_l	2.3600
H15A.H2	2.5100	H17A.C34_l	2.9100
H15B.N2_n	2.8200	H17B.C32_m	3.0200
H15B.C6_n	2.8000	H17B.H32C_m	2.5700
H15B.C10	2.9700	H17B.C8	2.6700
H15B.H10A	2.1100	H17C.F2	2.6400
H15B.C4	2.9500	H17C.N2	2.7200
H15C.C4	2.9300	H17C.B1	2.9200
H15C.C10	2.9600	H17C.C14_o	2.9300
H15C.H28B	2.5400	H19.C7	2.9900
H15C.C11	2.8700	H19.C31	2.9100
H15C.H10A	2.4900	H19.C32	2.8000
H15C.H11A	2.1900	H19.C6	3.0200
H16A.C8	2.6000	H19.H32A	2.5200
H16A.H13A_p	2.5700	H25.C33	2.7900
H16A.H8	2.5100	H25.C34	2.9000
H16B.C6	2.8800	H25.F3_e	2.2600
H16B.H11B	2.2100	H25.H33B	2.5000
H16B.C10	2.8600	H27A.C24	2.7700
H16B.C11	2.8400	H27A.C29	2.9000
H27A.C23	2.5900	H28A.C33	3.0900
H27A.H33C	2.1000	H28A.H27A	2.3300
H27A.C291	2.5100	H28A.H30A	2.5900
H27A.H33A	2.4300	H28B.C32	3.0600
H27A.H28D	2.4900	H28B.C22	2.6100
H27A.H29D	2.2600	H28B.H29B	2.4600
H27A.H28A	2.3300	H28B.C21	2.9700
H27A.C30	3.0200	H28B.H32B	2.3000
H27A.C33	2.5000	H28B.H15C	2.5400
H27A.H30A	2.4000	H28B.H27B	2.4200
H27B.C20	2.8300	H28B.H11A	2.5700
H27B.H29B	2.5500	H28B.H29A	2.2100
H27B.H32B	2.3400	H28C.H27B	2.3300
H27B.H32C	2.2100	H28C.H32B	2.1200
H27B.C291	2.7600	H28C.H30D	2.5900

Fortsetzung

H27B.H28C	2.3300	H28C.C22	2.8600
H27B.H29C	2.6000	H28C.C32	2.9500
H27B.C25_d	3.0000	H28C.H29C	2.4700
H27B.C26_d	3.0200	H28C.C301	2.8200
H27B.H28B	2.4200	H28D.C301	2.7600
H27B.C21	2.6300	H28D.H33A	2.5700
H27B.C29	2.7900	H28D.C22	2.6400
H27B.C32	2.5300	H28D.CI21	2.8400
H28A.CI2	2.5600	H28D.H27A	2.4900
H28A.C22	2.7300	H28D.H29D	2.5200
H28A.C30	2.4400	H28D.CI1	3.0300
H28A.H29A	2.4200	H29A.CI2	2.8400
H28A.H33A	2.3300	H29A.C15	3.0800
H29A.H30B	2.3900	H30A.H27A	2.4000
H29A.H28B	2.2100	H30B.H29A	2.3900
H29A.H28A	2.4200	H30B.H29B	2.3000
H29B.F1_g	2.7900	H30B.H14C_g	2.4700
H29B.H30A	2.3800	H30C.H29C	2.3200
H29B.H30B	2.3000	H30C.CI21_i	2.7000
H29B.C27	2.7400	H30C.H15A_a	2.5600
H29B.H28B	2.4600	H30C.H29D	2.4000
H29B.H27B	2.5500	H30D.H29C	2.3900
H29C.H27B	2.6000	H30D.CI21_i	2.4800
H29C.F1_g	2.6000	H30D.H28C	2.5900
H29C.C28	2.1700	H30D.H15A	2.5000
H29C.C27	2.6900	H30D.C28	2.7000
H29C.H30D	2.3900	H30D.C301_i	3.0800
H29C.H28C	2.4700	H31A.N3	2.7300
H29C.H30C	2.3200	H31A.B2	3.0000
H29D.C27	2.6300	H31A.C25_b	3.0600
H29D.H30C	2.4000	H31A.F3	2.5400
H29D.CI21	2.8700	H31B.C19	2.7000
H29D.H27A	2.2600	H31B.H31B_f	2.4600
H29D.C28	2.1700	H31B.C31_f	2.9400
H29D.H28D	2.5200	H31C.F4	2.7100
H30A.H8_j	2.5000	H31C.N3	2.7600
H30A.C27	2.8600	H31C.B2	2.9700
H30A.C28	2.5400	H31C.H34B_b	2.5900
H30A.H29B	2.3800	H32A.F1	2.5900
H30A.F4_d	2.8300	H32A.C19	2.6000

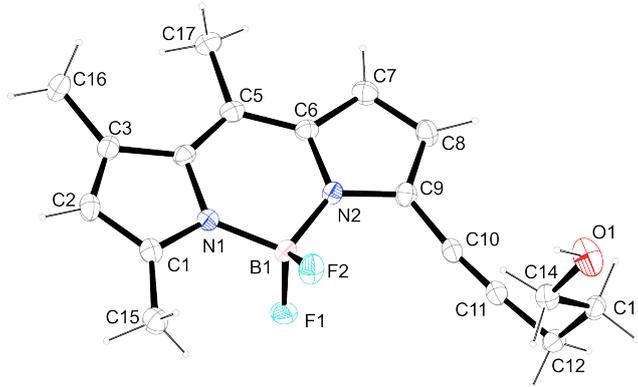
Fortsetzung

H30A.H28A	2.5900	H32A.H19	2.5200
H32B.C21	2.9100	H33A.C28	3.0200
H32B.H27B	2.3400	H33B.H25	2.5000
H32B.H28B	2.3000	H33B.C25	2.5900
H32B.C28	2.8300	H33C.C23	2.9400
H32B.H28C	2.1200	H33C.C27	2.9800
H32B.C27	2.8600	H33C.H27A	2.1000
H32B.C28	2.8300	H33C.F4_d	2.7900
H32C.H27B	2.2100	H33C.N3_d	2.8700
H32C.C21	2.9400	H33C.C21_d	2.8500
H32C.C27	3.0600	H34A.F4	2.6600
H32C.C25_d	2.9700	H34A.N4	2.7200
H32C.C17_g	2.9300	H34A.F1_h	2.8200
H32C.H17A_g	2.6000	H34A.B2	2.9300
H32C.H17B_g	2.5700	H34B.C31_e	3.0600
H33A.Cl2	2.9200	H34B.H31C_e	2.5900
H33A.C23	2.9400	H34B.H17A_h	2.3600
H33A.C27	2.9800	H34B.C17_h	3.0500
H33A.H27A	2.4300	H34B.C25	2.6900
H33A.H28A	2.3300	H34C.F3	2.5300
H33A.C28	3.0200	H34C.N4	2.7700
H33A.H28D	2.5700	H34C.B2	3.0200

Hydrogen Bonds [Å,°]

C11--H11A..Cl1	0.9900	2.8300	3.248(2)	106.00	.
C13--H13B..F3	0.9900	2.4200	3.376(3)	163.00	.
C14--H14C..F1	0.9800	2.4300	3.100(3)	125.00	.
C25--H25..F3	0.9500	2.2600	3.142(2)	154.00	4_564
C28--H28A..Cl2	0.9900	2.5600	3.132(3)	116.00	.
C31--H31A..F3	0.9800	2.5400	3.015(2)	110.00	.
C34--H34C..F3	0.9800	2.5300	2.988(2)	108.00	.

8.3 Kristallstruktur von 5,5-Difluor-7-(5-hydroxypent-1-yn-1-yl)-1,3,10-trimethyl-5*H*-dipyrrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (200)



Crystal Data

Formula	C ₁₇ H ₁₉ BF ₂ N ₂ O
FormulaWeight	316.15
CrystalSystem	Triclinic
Spacegroup	P-1 (No.2)
a, b, c [Å]	7.9263(6) 9.8931(9) 9.9641(10)
alpha, beta, gamma [°]	101.731(3) 99.702(3) 92.762(2)
V[Å ³]	751.32(12)
Z	2
D(calc) [g/cm ³]	1.398
Mu(MoKa) [/mm]	0.103
F(000)	332
CrystalSize [mm]	0.05 x 0.12 x 0.14

DataCollection

Temperature (K)	173
Radiation [Å]	MoKa 0.71073
Theta Min-Max [°]	2.6, 26.4
Dataset	-9:9; -12:12; -12:12
Tot., Uniq.Data,R (int)	9197, 3059, 0.040
Observed data [>2.0sigma(I)]	2306

Refinement

Nref, Npar	3059, 215
R, wR2, S	0.0424, 0.1044, 1.01
w=1/[s ² (Fo ²)+(0.0536P) ² +0.1675P]	where P= (Fo ² +2Fc ²)/3
Max. an dAv.Shift / Error	0.00, 0.00
Min. and Max. Resd. Dens. [e/ Å ³]	-0.29,0.21

Final Coordinates and Equivalent Isotropic Displacement Parameters of the non-Hydrogen atoms

Atom	x	y	z	U(eq) [Å ²]
F1	0.35330(12)	0.21720(9)	0.36982(10)	0.0267(3)
F2	0.07275(12)	0.14429(10)	0.34820(10)	0.0273(3)
O1	-0.50477(16)	0.46610(15)	0.31555(15)	0.0370(5)
N1	0.26179(16)	-0.01967(13)	0.25644(14)	0.0177(4)
N2	0.17721(17)	0.17182(13)	0.14063(14)	0.0175(4)
C1	0.2909(2)	-0.09824(16)	0.35223(18)	0.0202(5)
C2	0.3370(2)	-0.22822(17)	0.28845(19)	0.0224(5)
C3	0.3380(2)	-0.23035(16)	0.15072(18)	0.0209(5)
C4	0.29062(19)	-0.09674(16)	0.12812(17)	0.0179(5)
C5	0.26741(19)	-0.04132(16)	0.01084(17)	0.0188(5)
C5	0.26741(19)	-0.04132(16)	0.01084(17)	0.0188(5)
C6	0.2087(2)	0.09230(16)	0.01691(17)	0.0181(5)
C7	0.1672(2)	0.16592(17)	-0.08870(18)	0.0233(5)
C8	0.1104(2)	0.28995(17)	-0.02953(18)	0.0227(5)
C9	0.1182(2)	0.29248(16)	0.11567(17)	0.0189(5)
C10	0.0702(2)	0.40062(16)	0.21250(17)	0.0194(5)
C11	0.0219(2)	0.49682(16)	0.28607(17)	0.0196(5)
C12	-0.0489(2)	0.61279(16)	0.36921(18)	0.0214(5)
C13	-0.2451(2)	0.60227(16)	0.33349(18)	0.0207(5)
C14	-0.3261	(2)0.47655(17)	0.36955(19)	0.0229(5)
C15	0.2747(2)	-0.05080(18)	0.50077(18)	0.0264(6)
C16	0.3737(2)	-0.35198(17)	0.0466(2)	0.0290(6)
C17	0.3018(2)	-0.11920(18)	-0.12616(18)	0.0249(5)
B1	0.2137(2)	0.13219(18)	0.2830(2)	0.0186(6)

Hydrogen Atom Positions and Isotropic Displacement Parameters

Atom	x	y	z	U(iso) [Å ²]
H1	-0.551(3)	0.387(3)	0.336(3)	0.072(8)
H2	0.36320	-0.30240	0.33360	0.0270
H7	0.17650	0.13590	-0.18380	0.0280
H8	0.07290	0.36060	-0.07650	0.0270
H12A	-0.00230	0.70100	0.35190	0.0260
H12B	-0.01260	0.61360	0.46950	0.0260
H13A	-0.28720	0.68660	0.38490	0.0250
H13B	-0.28100	0.59810	0.23260	0.0250
H14A	-0.27490	0.39230	0.32810	0.0270
H14B	-0.30640	0.48610	0.47200	0.0270
H15A	0.32220	0.04580	0.53430	0.0400

Fortsetzung

Atom	x	y	z	U(iso) [Å ²]
H15B	0.33810	-0.10890	0.55700	0.0400
H15C	0.15330	-0.05810	0.50890	0.0400
H16A	0.39360	-0.43060	0.09160	0.0430
H16B	0.47590	-0.32820	0.01010	0.0430
H16C	0.27500	-0.37690	-0.03010	0.0430
H17A	0.40780	-0.16530	-0.11060	0.0370
H17B	0.31420	-0.05440	-0.18700	0.0370
H17C	0.20570	-0.18880	-0.17040	0.0370

(An)isotropic Displacement Parameters

Atom	U(1,1) or U	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
F1	0.0341(6)	0.0193(5)	0.0221(6)	0.0030(4)	-0.0041(4)	-0.0031(4)
F2	0.0322(6)	0.0291(6)	0.0268(6)	0.0099(4)	0.0160(5)	0.0113(4)
O1	0.0226(7)	0.0391(8)	0.0534(10)	0.0245(7)	0.0021(6)	-0.0032(6)
N1	0.0189(7)	0.0174(7)	0.0167(7)	0.0037(5)	0.0029(5)	0.0024(5)
N2	0.0187(7)	0.0157(7)	0.0188(8)	0.0035(5)	0.0052(6)	0.0029(5)
C1	0.0169(8)	0.0205(9)	0.0237(9)	0.0073(7)	0.0027(7)	0.0006(6)
C2	0.0217(9)	0.0172(8)	0.0296(10)	0.0088(7)	0.0033(7)	0.0025(7)
C3	0.0175(8)	0.0175(8)	0.0259(10)	0.0025(7)	0.0013(7)	0.0016(6)
C4	0.0159(8)	0.0169(8)	0.0191(9)	0.0004(6)	0.0024(6)	0.0006(6)
C5	0.0137(8)	0.0207(8)	0.0198(9)	0.0003(7)	0.0027(6)	-0.0007(6)
C6	0.0174(8)	0.0198(8)	0.0164(9)	0.0017(6)	0.0038(6)	0.0013(6)
C7	0.0262(9)	0.0261(9)	0.0186(9)	0.0059(7)	0.0056(7)	0.0025(7)
C8	0.0254(9)	0.0224(9)	0.0231(10)	0.0105(7)	0.0047(7)	0.0051(7)
C9	0.0179(8)	0.0175(8)	0.0220(9)	0.0054(7)	0.0045(7)	0.0018(6)
C10	0.0187(8)	0.0191(8)	0.0215(9)	0.0082(7)	0.0016(7)	0.0028(7)
C11	0.0182(8)	0.0199(8)	0.0211(9)	0.0066(7)	0.0018(7)	0.0024(7)
C12	0.0250(9)	0.0175(8)	0.0207(9)	0.0019(7)	0.0038(7)	0.0017(7)
C13	0.0232(9)	0.0181(8)	0.0217(9)	0.0042(7)	0.0059(7)	0.0058(7)
C14	0.0225(9)	0.0235(9)	0.0237(10)	0.0066(7)	0.0050(7)	0.0038(7)
C15	0.0328(10)	0.0259(9)	0.0230(10)	0.0091(7)	0.0065(8)	0.0057(7)
C16	0.0329(10)	0.0195(9)	0.0321(11)	0.0004(8)	0.0040(8)	0.0079(7)
C17	0.0289(9)	0.0239(9)	0.0201(10)	-0.0006(7)	0.0051(7)	0.0047(7)
B1	0.0208(10)	0.0157(9)	0.0192(10)	0.0020(7)	0.0050(7)	0.0022(7)

Bond Distances [Å]

F1-B1	1.404(2)	C10-C11	1.198(2)
F2-B1	1.3822(19)	C11-C12	1.466(2)
O1-C14	1.419(2)	C12-C13	1.529(2)
O1-H1	0.92(3)	C13-C14	1.507(2)
N1-C4	1.410(2)	C2-H2	0.9500
N1-B1	1.549(2)	C7-H7	0.9500
N1-C1	1.347(2)	C8-H8	0.9500
N2-C6	1.389(2)	C12-H12A	0.9900
N2-B1	1.533(2)	C12-H12B	0.9900
N2-C9	1.369(2)	C13-H13A	0.9900
C1-C2	1.408(2)	C13-H13B	0.9900
C1-C15	1.488(2)	C14-H14A	0.9900
C2-C3	1.370(3)	C14-H14B	0.9900
C3-C1	61.493(2)	C15-H15A	0.9800
C3-C4	1.442(2)	C15-H15B	0.9800
C4-C5	1.378(2)	C15-H15C	0.9800
C5-C17	1.500(2)	C16-H16A	0.9800
C5-C6	1.416(2)	C16-H16B	0.9800
C6-C7	1.402(2)	C16-H16C	0.9800
C7-C8	1.380(2)	C17-H17A	0.9800
C8-C9	1.393(2)	C17-H17B	0.9800
C9-C10	1.425(2)	C17-H17C	0.9800

Bond Angles [°]

C14-O1-H1	106.4(16)	C9-C10-C11	173.32(18)
C1-N1-B1	126.23(14)	C10-C11-C12	175.93(17)
C4-N1-B1	125.31(13)	C11-C12-C13	115.61(14)
C1-N1-C4	108.40(13)	C12-C13-C14	112.36(14)
C6-N2-C9	107.26(13)	O1-C14-C13	107.86(14)
C9-N2-B1	127.57(14)	C3-C2-H2	126.00
C6-N2-B1	125.08(13)	C1-C2-H2	126.00
N1-C1-C2	109.10(15)	C6-C7-H7	126.00
C2-C1-C15	127.12(16)	C8-C7-H7	126.00
N1-C1-C15	123.78(15)	C7-C8-H8	126.00
C1-C2-C3	108.97(15)	C9-C8-H8	126.00
C2-C3-C16	125.21(15)	C13-C12-H12A	109.00
C4-C3-C16	128.30(15)	C13-C12-H12B	109.00
C2-C3-C4	106.43(15)	H12A-C12-H12B	108.00
N1-C4-C5	120.58(14)	C11-C12-H12A	109.00

Fortsetzung

C3-C4-C5	132.30(15)	C11-C12-H12B	109.00
N1-C4-C3	107.10(14)	C14-C13-H13A	109.00
C4-C5-C17	121.81(15)	C12-C13-H13A	109.00
C6-C5-C17	117.98(15)	C12-C13-H13B	109.00
C4-C5-C6	120.21(15)	H13A-C13-H13B	108.00
N2-C6-C5	121.33(14)	C14-C13-H13B	109.00
C5-C6-C7	130.34(15)	O1-C14-H14A	110.00
N2-C6-C7	108.30(14)	O1-C14-H14B	110.00
C6-C7-C8	107.60(15)	C13-C14-H14B	110.00
C7-C8-C9	107.43(15)	H14A-C14-H14B	108.00
N2-C9-C10	123.99(15)	C13-C14-H14A	110.00
C8-C9-C10	126.58(15)	H15A-C15-H15B	109.00
N2-C9-C8	109.42(14)	H15A-C15-H15C	110.00
H15B-C15-H15C	109.00	C5-C17-H17C	109.00
C1-C15-H15A	109.00	H17A-C17-H17B	110.00
C1-C15-H15B	109.00	C5-C17-H17B	109.00
C1-C15-H15C	109.00	H17B-C17-H17C	109.00
C3-C16-H16A	109.00	H17A-C17-H17C	109.00
C3-C16-H16B	109.00	F1-B1-N1	108.85(12)
C3-C16-H16C	109.00	F1-B1-N2	110.29(13)
H16A-C16-H16	110.00	F2-B1-N2	115.65(13)
H16B-C16-H16C	110.00	N1-B1-N2	106.80(13)
H16A-C16-H16B	109.00	F2-B1-N1	110.43(13)
C5-C17-H17A	109.00	F1-B1-F2	108.79(14)

Torsion Angles [°]

C4-N1-C1-C2	-0.73(18)	C9-N2-C6-C7	-0.29(18)
B1-N1-C1-C2	-177.91(14)	C9-N2-B1-F1	-66.9(2)
C4-N1-C1-C15	79.45(15)	C15-C1-C2-C3	-179.70(16)
B1-N1-C1-C15	2.3(2)	N1-C1-C2-C3	0.49(19)
C4-N1-B1-F2	130.13(15)	C1-C2-C3-C16	-177.41(15)
C1-N1-C4-C3	0.70(17)	C1-C2-C3-C4	-0.04(18)
B1-N1-C4-C3	177.91(13)	C2-C3-C4-N1	-0.39(17)
C1-N1-C4-C5	179.04(15)	C16-C3-C4-C5	-1.2(3)
C1-N1-B1-F1	66.21(19)	C16-C3-C4-N1	176.87(15)
C4-N1-B1-F1	-110.51(16)	C2-C3-C4-C5	-178.46(17)
C1-N1-B1-F2	-53.2(2)	N1-C4-C5-C6	-2.1(2)
C1-N1-B1-N2	-174.72(14)	C3-C4-C5-C17	-3.9(3)
B1-N1-C4-C5	-3.8(2)	N1-C4-C5-C17	178.26(14)

Fortsetzung

C4-N1-B1-N2	8.56(19)	C3-C4-C5-C6	175.76(16)
C6-N2-C9-C10	179.42(15)	C17-C5-C6-N2	-178.76(14)
B1-N2-C9-C10	-4.0(3)	C17-C5-C6-C7	3.6(3)
B1-N2-C6-C7	-176.96(14)	C4-C5-C6-N2	1.6(2)
C9-N2-B1-F2	54.1(2)	C4-C5-C6-C7	-176.10(17)
C6-N2-B1-N1	-9.1(2)	N2-C6-C7-C8	-0.06(19)
C6-N2-B1-F2	-129.88(16)	C5-C6-C7-C8	177.86(17)
B1-N2-C9-C8	177.09(14)	C6-C7-C8-C9	0.37(19)
C9-N2-C6-C5	-178.43(15)	C7-C8-C9-C10	-179.42(16)
C9-N2-B1-N1	174.94(14)	C7-C8-C9-N2	-0.56(19)
C6-N2-B1-F1	109.05(17)	C11-C12-C13-C14	64.18(19)
C6-N2-C9-C8	0.53(18)	C12-C13-C14-O1	-172.20(14)
B1-N2-C6-C5	4.9(2)		

Contact Distances [Å]

F1.O1_a	2.8462(18)	N1.C3	2.294(2)
F1.C1	3.1006(19)	N1.C6	2.808(2)
F1.C9	3.1529(19)	N2.C8	2.255(2)
F1.C10	3.3390(19)	N2.C4	2.831(2)
F1.C15	3.262(2)	N1.H15C	2.8800
F2.C15	3.045(2)	N1.H15A	2.6700
F2.C1	3.0272(19)	C1.F1	3.1006(19)
F2.C9	3.0780(19)	C1.F2	3.0272(19)
F2.C12_b	3.348(2)	C1.C3	2.261(2)
F2.C17_d	3.356(2)	C1.C5	3.535(2)
F2.C10	3.1064(19)	C2.C4	2.252(2)
F1.H15A	2.6200	C2.C11_i	3.597(2)
F1.H1_a	1.93(3)	C2.O1_j	3.373(2)
F1.H13A_b	2.5900	C3.N1	2.294(2)
F1.H15B_c	2.7600	C3.C17	3.146(2)
F2.H15C	2.8400	C3.C8_d	3.536(2)
F2.H15A	2.8300	C4.C2	2.252(2)
F2.H12B_b	2.8100	C4.N2	2.831(2)
F2.H15C_e	2.6800	C4.C8_d	3.510(2)
F2.H17C_d	2.7000	C5.B1	3.008(2)
O1.F1_f	2.8462(18)	C5.C17_k	3.594(2)
O1.C2_g	3.373(2)	C5.C16	3.298(2)
O1.C10_f	3.343(2)	C5.C9	3.570(2)
O1.H2_g	2.5500	C5.C1	3.535(2)

Fortsetzung

O1.H13A	2.6100	C6.C10	3.596(2)
O1.H13B	2.5000	C6.C8	2.245(2)
O1.H16A_g	2.6600	C6.N1	2.808(2)
O1.H14B_h	2.7700	C7.C9	2.235(2)
C7.C17	3.038(2)	C17.F2_d	3.356(2)
C8.C3_d	3.536(2)	C17.C5_k	3.594(2)
C8.C4_d	3.510(2)	C17.C3	3.146(2)
C8.C11	3.583(2)	C1.H15A_c	3.0600
C8.N2	2.255(2)	C1.H12A_i	2.9800
C9.F2	3.0780(19)	C2.H15C	3.1000
C9.C5	3.570(2)	C2.H12A_i	2.9500
C9.F1	3.1529(19)	C2.H16A	2.6200
C9.C7	2.235(2)	C2.H15B	2.6900
C10.F2	3.1064(19)	C3.H17A	2.9400
C10.B1	3.102(2)	C4.H17C	2.8800
C10.F1	3.3390(19)	C4.H16C	2.8800
C10.O1_a	3.343(2)	C4.H17A	2.6700
C10.C6	3.596(2)	C4.H16B	2.9300
C10.C13	3.492(2)	C5.H17A_k	3.1000
C11.C8	3.583(2)	C5.H7	2.9000
C11.C14	3.021(2)	C6.H17B	2.5300
C11.C2_m	3.597(2)	C6.H17C	3.0100
C12.F2_b	3.348(2)	C6.H17A_k	3.0300
C13.C10	3.492(2)	C7.H16B_k	3.0800
C14.C11	3.021(2)	C7.H17B	2.6100
C15.F2	3.045(2)	C8.H13B_l	2.9700
C15.F1	3.262(2)	C9.H17C_d	2.9100
C15.B1	3.090(3)	C10.H1_a	3.07(3)
C16.C17	3.162(3)	C10.H16C_d	2.9900
C16.C5	3.298(2)	C10.H17C_d	2.8700
C17.C7	3.038(2)	C10.H8	2.8300
C17.C16	3.162(3)	C11.H14A	2.6600
C11.H14B_b	2.9800	H2.O1_j	2.5500
C11.H8_l	2.7700	H2.C15	2.8900
C11.H13B	2.6600	H2.C16	2.8200
C11.H12B_b	2.8700	H2.H16A	2.5400
C12.H14B	2.7900	H7.C5	2.9000
C12.H8_l	2.9600	H7.C17	2.8900
C12.H12B_b	3.0200	H7.H8	2.5000
C12.H14A	2.6700	H7.H17B	2.2200

Fortsetzung

C14.H12B	2.7000	H8.C10	2.8300
C15.H2	2.8900	H8.H7	2.5000
C15.H17B_n	3.0800	H8.C11_l	2.7700
C16.H17A	2.6800	H8.C12_l	2.9600
C16.H2	2.8200	H8.H13B_l	2.5200
C17.H16C	2.9100	H12A.C1_m	2.9800
C17.H7	2.8900	H12A.C2_m	2.9500
C17.H16B	2.9700	H12A.H13A	2.3400
C17.H14A_d	3.0000	H12A.H13B	2.3900
B1.C5	3.008(2)	H12B.C14	2.7000
B1.C10	3.102(2)	H12B.H13A	2.4000
B1.C15	3.090(3)	H12B.F2_b	2.8100
B1.H1_a	2.96(3)	H12B.C11_b	2.8700
B1.H15A	2.8200	H12B.C12_b	3.0200
H1.F1_f	1.93(3)	H12B.H12B_b	2.4500
H1.C10_f	3.07(3)	H13A.O1	2.6100
H1.B1_f	2.96(3)	H13A.H12A	2.3400
H1.H14A	2.2000	H13A.H12B	2.4000
H1.H14B	2.2200	H13A.H14B	2.3300
H1.H14B_h	2.5300	H13A.F1_b	2.5900
H13B.O1	2.5000	H15C.C2	3.1000
H13B.C11	2.6600	H15C.F2_e	2.6800
H13B.H12A	2.3900	H16A.O1_j	2.6600
H13B.H14A	2.4200	H16A.C2	2.6200
H13B.C8_l	2.9700	H16A.H2	2.5400
H13B.H8_l	2.5200	H16B.C4	2.9300
H14A.C11	2.6600	H16B.C17	2.9700
H14A.C12	2.6700	H16B.H17A	2.2300
H14A.H1	2.2000	H16B.C7_k	3.0800
H14A.H13B	2.4200	H16C.C4	2.8800
H14A.C17_d	3.0000	H16C.C17	2.9100
H14A.H17C_d	2.4400	H16C.H17C	2.5700
H14B.C12	2.7900	H16C.C10_d	2.9900
H14B.H1	2.2200	H17A.C3	2.9400
H14B.H13A	2.3300	H17A.C4	2.6700
H14B.O1_h	2.7700	H17A.C16	2.6800
H14B.C11_b	2.9800	H17A.H16B	2.2300
H14B.H1_h	2.5300	H17A.C5_k	3.1000
H15A.F1	2.6200	H17A.C6_k	3.0300
H15A.F2	2.8300	H17B.C6	2.5300

Fortsetzung

H15A.N1	2.6700	H17B.C7	2.6100
H15A.B1	2.8200	H17B.C15_o	3.0800
H15A.C1_c	3.0600	H17B.H7	2.2200
H15B.C2	2.6900	H17B.H15B_o	2.5400
H15B.H17B_n	2.5400	H17C.C4	2.8800
H15B.F1_c	2.7600	H17C.C6	3.0100
H15C.F2	2.8400	H17C.H16C	2.5700
H15C.N1	2.8800	H17C.F2_d	2.7000
H17C.C9_d	2.9100	H17C.H14A_d	2.4400
H17C.C10_d	2.8700		

Hydrogen Bonds [Å,°]

O1--H1..F1	0.92(3)	1.93(3)	2.8462(18)	177(3)	1_455
C2--H2..O1	0.9500	2.5500	3.373(2)	145.00	1_645

9. Literaturverzeichnis

- [1] S. E. e. a. Braslavsky, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 293-465.
- [2] in *Annual report of the Board of Regents of the Smithsonian Institution*, Smithsonian Institution, Washington, **1915**.
- [3] A. U. Acuña, *J Chem Educ* **2007**, *84*, 231.
- [4] G. G. Stokes, *Philos T R Soc Lond* **1852**, *142*, 463-562.
- [5] G. G. Stokes, *Philos T R Soc Lond* **1853**, *143*, 385-396.
- [6] B. Nickel, *EPA Newsletter* **1996**, *58*, 9-38.
- [7] Valeur, *Molecular Fluorescence Principles and Applications*, Wiley-VCH Verlag GmbH, **2001**.
- [8] B. Valeur, *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*, Wiley-VCH Verlag GmbH, **2001**, S. 35, printed with permission.
- [9] T. C. O'Haver, *J Chem Educ* **1978**, *55*, 423.
- [10] F. Goppelsröder, *J. Prakt. Chem.* **1867**, *101*, 408-414.
- [11] F. Goppelsröder, *J. Prakt. Chem.* **1868**, *104*, 10-27.
- [12] N. Boens, V. Leen, W. Dehaen, *Chem Soc Rev* **2012**, *41*, 1130-1172.
- [13] F. Lottspeich, J. W. Engels, *Bioanalytik, Vol. 2*, Elsevier GmbH, München, **2006**.
- [14] M. Angel Sentandreu, F. Toldra, *Nat Protoc* **2006**, *1*, 2423-2427.
- [15] G. Fuhrmann, J.-C. Leroux, *P Natl Acad Sci USA* **2011**, *108*, 9032-9037.
- [16] M. Maryati, I. Kaur, G. P. Jadhav, L. Olotu-Umoren, B. Oveh, L. Hashmi, P. M. Fischer, G. S. Winkler, *Nucleic Acids Res* **2013**, *42*, 1-10.
- [17] L. Cai, M. Gochin, *Antimicrob Agents Ch* **2007**, *51*, 2388-2395.
- [18] Y. Ni, R. Zhu, S. Kokot, *Analyst* **2011**, *136*, 4794-4801.
- [19] T. Förster, *Ann Phys* **1948**, *437*, 55-75.
- [20] R. M. Clegg, *Curr Opin Biotech* **1995**, *6*, 103-110.
- [21] D. W. Piston, G.-J. Kremers, *Trends Biochem. Sci.* **2007**, *32*, 407-414.
- [22] B. R. Sculimbrene, B. Imperiali, *J Am Chem Soc* **2006**, *128*, 7346-7352.
- [23] D. M. J. Lilley, T. J. Wilson, *Curr Opin Chem Biol* **2000**, *4*, 507-517.
- [24] K. Truong, M. Ikura, *Curr Opin Struct Biol* **2001**, *11*, 573-578.
- [25] T. Heyduk, *Curr Opin Biotech* **2002**, *13*, 292-296.

-
- [26] A. Sohail, S. Bulling, P. Stolt-Bergner, O. Kudlacek, G. F. Ecker, M. Freissmuth, T. Stockner, H. H. Sitte, W. Sandtner, *BMC Pharmacology and Toxicology* **2012**, 13.
- [27] A. Sohail, P. Stolt-Bergner, G. F. Ecker, M. Freissmuth, T. Stockner, H. H. Sitte, W. Sandtner, *BMC Pharmacology* **2011**, 11.
- [28] K. Saha, S. K. Venkatesan, A. Sohail, T. Stockner, S. Bulling, G. F. Ecker, H. H. Sitte, W. Sandtner, *BMC Pharmacology and Toxicology* **2012**, 13.
- [29] W. Sandtner, F. Bezanilla, A. M. Correa, *Biophys J* **2007**, 93, L45-L47.
- [30] M. K. Hahn, R. D. Blakely, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2007**, 47, 401-441.
- [31] M. S. Mazei-Robison, E. Bowton, M. Holy, M. Schmudermaier, M. Freissmuth, H. H. Sitte, A. Galli, R. D. Blakely, *J Neurosci* **2008**, 28, 7040-7046.
- [32] C. Martínez-Muñoz, E. H. Rosenberg, C. Jakobs, G. S. Salomons, *Gene* **2008**, 418, 53-59.
- [33] S. Bröer, U. Gether, *Brit J Pharmacol* **2012**, 167, 256-278.
- [34] G. Rudnick, R. Krämer, R. Blakely, D. Murphy, F. Verrey, *Pflugers Arch - Eur J Physiol* **2014**, 466, 25-42.
- [35] J. Guastella, N. Nelson, H. Nelson, L. Czyzyk, S. Keynan, M. Miedel, N. Davidson, H. Lester, B. Kanner, *Science* **1990**, 249, 1303-1306.
- [36] J. Kilty, D. Lorang, S. Amara, *Science* **1991**, 254, 578-579.
- [37] J. Guastella, N. Brecha, C. Weigmann, H. A. Lester, N. Davidson, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1992**, 89, 7189-7193.
- [38] T. Pacholczyk, R. D. Blakely, S. G. Amara, *Nature* **1991**, 350, 350-354.
- [39] R. D. Blakely, H. E. Berson, R. T. Freneau, M. G. Caron, M. M. Peek, H. K. Prince, B. C. C., *Nature* **1991**, 354, 66-70.
- [40] A. Yamashita, S. K. Singh, T. Kawate, Y. Jin, E. Gouaux, *Nature* **2005**, 437, 215-223.
- [41] A. B. Pramod, J. Foster, L. Carvelli, L. K. Henry, *Mol Aspects Med* **2013**, 34, 197-219.
- [42] A. Penmatsa, K. H. Wang, E. Gouaux, *Nature* **2013**, 503, 85-90.
- [43] J. A. Coleman, E. M. Green, E. Gouaux, *Nature* **2016**, 532, 334.
- [44] L. Shi, M. Quick, Y. Zhao, H. Weinstein, J. A. Javitch, *Mol. Cell* **2008**, 30, 667-677.
- [45] S. K. Singh, C. L. Piscitelli, A. Yamashita, E. Gouaux, *Science* **2008**, 322, 1655-1661.
- [46] M. Quick, A.-M. L. Winther, L. Shi, P. Nissen, H. Weinstein, J. A. Javitch, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2009**, 106, 5563-5568.
- [47] Y. Zhao, D. S. Terry, L. Shi, M. Quick, H. Weinstein, S. C. Blanchard, J. A. Javitch, *Nature* **2011**, 474, 109-113.
- [48] H. Krishnamurthy, E. Gouaux, *Nature* **2012**, 481, 469-474.

- [49] M. Quick, L. Shi, B. Zehnpfennig, H. Weinstein, J. A. Javitch, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2012**, *19*, 207-212.
- [50] H. Wang, J. Elferich, E. Gouaux, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2012**, *19*, 212-219.
- [51] H. Wang, E. Gouaux, *EMBO Rep.* **2012**, *13*, 861-866.
- [52] N.-H. Chen, M. A. Reith, M. Quick, *Pflügers Archiv* **2004**, *447*, 519-531.
- [53] K. K. Madsen, H. S. White, A. Schousboe, *Pharmacol Therapeut* **2010**, *125*, 394-401.
- [54] Y. Zhou, S. Holmseth, C. Guo, B. Hassel, G. Höfner, H. S. Huitfeldt, K. T. Wanner, N. C. Danbolt, *J Biol Chem* **2012**, *287*, 35733-35746.
- [55] Y. Zhou, S. Holmseth, R. Hua, A. C. Lehre, A. M. Olofsson, I. Poblete-Naredo, S. A. Kempson, N. C. Danbolt, *Am J Physiol Renal Physiol* **2012**, *302*, F316-F328.
- [56] L. A. Borden, *Neurochem Int* **1996**, *29*, 335-356.
- [57] F. Conti, A. Minelli, M. Melone, *Brain Res Rev* **2004**, *45*, 196-212.
- [58] A. Schousboe, K. Madsen, M. Barker-Haliski, H. S. White, *Neurochem Res* **2014**, 1-8.
- [59] F. E. Ali, W. E. Bondinell, P. A. Dandridge, J. S. Frazee, E. Garvey, G. R. Girard, C. Kaiser, T. W. Ku, J. J. Lafferty, G. I. Moonsammy, H.-J. Oh, J. A. Rush, P. E. Setler, O. D. Stringer, J. W. Venslavsky, B. W. Volpe, L. M. Yunger, C. L. Zirkle, *J Med Chem* **1985**, *28*, 653-660.
- [60] S. Høg, J. R. Greenwood, K. B. Madsen, O. M. Larsson, B. Frølund, A. Schousboe, P. Krogsgaard-Larsen, R. P. Clausen, *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1861-1882.
- [61] L. J. S. Knutsen, K. E. Andersen, J. Lau, B. F. Lundt, R. F. Henry, H. E. Morton, L. Nærum, H. Petersen, H. Stephensen, P. D. Suzdak, M. D. B. Swedberg, C. Thomsen, P. O. Sørensen, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3447-3462.
- [62] L. A. Borden, T. G. M. Dhar, K. E. Smith, R. L. Weinshank, T. A. Branchek, C. Gluchowski, *Eur. J. Pharmacol.* **1994**, *269*, 219-224.
- [63] K. E. Andersen, C. Braestrup, F. C. Groenwald, A. S. Joergensen, E. B. Nielsen, U. Sonnewald, P. O. Soerensen, P. D. Suzdak, L. J. S. Knutsen, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1716-1725.
- [64] K. E. Andersen, M. Begtrup, M. S. Chorghade, E. C. Lee, J. Lau, B. F. Lundt, H. Petersen, P. O. Sørensen, H. Thøgersen, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8699-8710.
- [65] K. E. Andersen, J. L. Sørensen, P. O. Huusfeldt, L. J. S. Knutsen, J. Lau, B. F. Lundt, H. Petersen, P. D. Suzdak, M. D. B. Swedberg, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4281-4291.
- [66] K. E. Andersen, J. Lau, B. F. Lundt, H. Petersen, P. O. Huusfeldt, P. D. Suzdak, M. D. B. Swedberg, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2773-2785.
- [67] K. E. Andersen, J. L. Sørensen, J. Lau, B. F. Lundt, H. Petersen, P. O. Huusfeldt, P. D. Suzdak, M. D. B. Swedberg, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2152-2163.
- [68] C. Thomsen, P. O. Sørensen, J. Egebjerg, *Brit J Pharmacol* **1997**, *120*, 983-985.

- [69] R. P. Clausen, E. K. Moltzen, J. Perregaard, S. M. Lenz, C. Sanchez, E. Falch, B. Frølund, T. Bolvig, A. Sarup, O. M. Larsson, A. Schousboe, P. Krosgaard-Larsen, *Bioorgan Med Chem* **2005**, *13*, 895-908.
- [70] T. Kobayashi, A. Suemasa, A. Igawa, S. Ide, H. Fukuda, H. Abe, M. Arisawa, M. Minami, S. Shuto, *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**.
- [71] A. Al-Khawaja, J. Petersen, M. Damgaard, M. Jensen, S. Vogensen, M. K. Lie, B. Kragholm, H. Bräuner-Osborne, R. Clausen, B. Frølund, P. Wellendorph, *Neurochem Res* **2014**, 1-9.
- [72] T. G. M. Dhar, L. A. Borden, S. Tyagarajan, K. E. Smith, T. A. Branchek, R. L. Weinshank, C. Gluchowski, *J Med Chem* **1994**, *37*, 2334-2342.
- [73] J. Pabel, M. Faust, C. Prehn, B. Wörlein, L. Allmendinger, G. Höfner, K. T. Wanner, *ChemMedChem* **2012**, *7*, 1245-1255.
- [74] A. Kragler, G. Höfner, K. T. Wanner, *Eur J Pharmacol* **2005**, *519*, 43-47.
- [75] Wörlein, Dissertation thesis, LMU (München), **2005**.
- [76] A. Treibs, F.-H. Kreuzer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 208-223.
- [77] A. Loudet, K. Burgess, *Chem Rev* **2007**, *107*, 4891-4932.
- [78] G. Ulrich, R. Ziesel, A. Harriman, *Angew Chem Int Ed* **2008**, *47*, 1184-1201.
- [79] A. Sohail, P. Stolt-Bergner, G. Ecker, M. Freissmuth, H. Sitte, W. Sandtner, *BMC Pharmacology* **2010**, *10*, A31.
- [80] A. Sohail, P. Stolt-Bergner, G. Ecker, M. Freissmuth, T. Stockner, H. Sitte, W. Sandtner, *BMC Pharmacology* **2011**, *11*, A21.
- [81] A. Sohail, S. Bulling, P. Stolt-Bergner, O. Kudlacek, G. F. Ecker, M. Freissmuth, T. Stockner, H. H. Sitte, W. Sandtner, *BMC Pharmacology and Toxicology* **2012**, *13* (Suppl 1):A53.
- [82] K. Saha, S. Venkatesan, A. Sohail, T. Stockner, S. Bulling, G. Ecker, H. Sitte, W. Sandtner, *BMC Pharmacology and Toxicology* **2012**, *13*, A52.
- [83] L. C. D. Rezende, F. S. Emery, *Orbital Elec. J. Chem.* **2013**, *5*, 62-83.
- [84] I. Pochorovski, B. Breiten, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Chem Eur J* **2010**, *16*, 12590-12602.
- [85] J. H. Boyer, A. M. Haag, G. Sathyamoorthi, M.-L. Soong, K. Thangaraj, T. G. Pavlopoulos, *Heteroat Chem* **1993**, *4*, 39-49.
- [86] M. Gupta, S. Mula, M. Tyagi, T. K. Ghanty, S. Murudkar, A. K. Ray, S. Chattopadhyay, *Chem Eur J* **2013**, *19*, 17766-17772.
- [87] G. Duran-Sampedro, A. R. Agarrabeitia, I. Garcia-Moreno, A. Costela, J. Bañuelos, T. Arbeloa, I. López Arbeloa, J. L. Chiara, M. J. Ortiz, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6335-6350.
- [88] L. Jiao, W. Pang, J. Zhou, Y. Wei, X. Mu, G. Bai, E. Hao, *J Org Chem* **2011**, *76*, 9988-9996.

- [89] X. Li, S. Huang, Y. Hu, *Org Biomol Chem* **2012**, *10*, 2369-2372.
- [90] C. Bonnier, D. D. Machin, O. Abdi, B. D. Koivisto, *Org Biomol Chem* **2013**, *11*, 3756-3760.
- [91] V. Leen, E. Braeken, K. Luckermans, C. Jackers, M. Van der Auweraer, N. I. Boens, W. Dehaen, *Chem Commun* **2009**, 4515-4517.
- [92] V. Leen, T. Leemans, N. Boens, W. Dehaen, *Eur J Org Chem* **2011**, *2011*, 4386-4396.
- [93] T. Haradahira, J. Maeda, T. Okauchi, M.-R. Zhang, J. Hojo, T. Kida, T. Arai, F. Yamamoto, S. Sasaki, M. Maeda, K. Suzuki, T. Suhara, *Nucl Med Biol* **2002**, *29*, 517-525.
- [94] A. Castelhana, B. Mckibben, A. Steinig, *Vol. US 20030229067*, OSI Pharmaceuticals, Inc., USA, **2003**.
- [95] F. Amat-Guerri, M. Liras, M. L. Carrascoso, R. Sastre, *Photochem Photobiol* **2003**, *77*, 577-584.
- [96] A. Kamkaew, K. Burgess, *J Med Chem* **2013**, *56*, 7608-7614.
- [97] J. Simonin, S. K. V. Vernekar, A. J. Thompson, J. D. Hothersall, C. N. Connolly, S. C. R. Lummis, M. Lochner, *Bioorg Med Chem Lett* **2012**, *22*, 1151-1155.
- [98] S. M. Canham, J. Y. Bass, O. Navarro, S.-G. Lim, N. Das, S. A. Blum, *Organometallics* **2008**, *27*, 2172-2175.
- [99] D. A. Smithen, A. E. G. Baker, M. Offman, S. M. Crawford, T. S. Cameron, A. Thompson, *J Org Chem* **2012**, *77*, 3439-3453.
- [100] P. Nilsson, M. Larhed, A. Hallberg, *J Am Chem Soc* **2001**, *123*, 8217-8225.
- [101] N. M. Esfandiari, Y. Wang, J. Y. Bass, T. P. Cornell, D. A. L. Otte, M. H. Cheng, J. C. Hemminger, T. M. McIntire, V. A. Mandelshtam, S. A. Blum, *J Am Chem Soc* **2010**, *132*, 15167-15169.
- [102] K. Tram, D. Twohig, H. Yan, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2011**, *30*, 1-11.
- [103] A. Kragler, G. Höfner, K. T. Wanner, *Eur J Med Chem* **2008**, *43*, 2404-2411.
- [104] C. Zepperitz, G. Höfner, K. T. Wanner, *ChemMedChem* **2006**, *1*, 208-217.
- [105] C. Yung-Chi, W. H. Prusoff, *Biochem Pharmacol* **1973**, *22*, 3099-3108.
- [106] K. E. Andersen, J. Lau, B. F. Lundt, H. Petersen, P. O. Huusfeldt, P. D. Suzdak, M. D. B. Swedberg, *Bioorgan Med Chem* **2001**, *9*, 2773-2785.
- [107] G. Quandt, G. Höfner, J. Pabel, J. Dine, M. Eder, K. T. Wanner, *J Med Chem* **2014**, *57*, 6809-6821.
- [108] Z. Li, E. Mintzer, R. Bittman, *J Org Chem* **2006**, *71*, 1718-1721.
- [109] E. W. McLean, J. F. Miller, *Vol. WO2006104646 A1* (Ed.: S. B. CORPORATION), **2006**.

- [110] N. I. Faucher, Eric, P. Martres, S. Meunier, *Vol. WO 2009/147121 A1* (Ed.: S. B. CORPORATION), **2009**.
- [111] M. Tian, X. Peng, F. Feng, S. Meng, J. Fan, S. Sun, *Dyes Pigments* **2009**, *81*, 58-62.
- [112] E. Peña-Cabrera, A. Aguilar-Aguilar, M. González-Domínguez, E. Lager, R. Zamudio-Vázquez, J. Godoy-Vargas, F. Villanueva-García, *Org Lett* **2007**, *9*, 3985-3988.
- [113] T. V. Goud, A. Tutar, J.-F. Biellmann, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5084-5091.
- [114] P. A. Clarke, G. A. Rolla, A. P. Cridland, A. A. Gill, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9124-9128.
- [115] N. Miyaura, T. Ishiyama, M. Ishikawa, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett* **1986**, *27*, 6369-6372.
- [116] S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew Chem* **2001**, *113*, 4676-4701.
- [117] A. Suzuki, *Angew Chem Int Ed* **2011**, *50*, 6722-6737.
- [118] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem Rev* **1995**, *95*, 2457-2483.
- [119] L. A. Agrofoglio, I. Gillaizeau, Y. Saito, *Chem Rev* **2003**, *103*, 1875-1916.
- [120] T. Lutz, T. Wein, G. Höfner, K. T. Wanner, *ChemMedChem* **2017**, *12*, 362-371.
- [121] B. L. Bray, J. M. Muchowski, *Can J Chem* **1990**, *68*, 1305-1308.
- [122] K. Sonogashira, *J Organomet Chem* **2002**, *653*, 46-49.
- [123] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett* **1975**, *16*, 4467-4470.
- [124] R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem Rev* **2007**, *107*, 874-922.
- [125] C. Jacquot, C. M. McGinley, E. Plata, T. R. Holman, W. A. van der Donk, *Org Biomol Chem* **2008**, *6*, 4242-4252.
- [126] M. S. T. Gonçalves, *Chem Rev* **2009**, *109*, 190-212.
- [127] J. Evans, D. T. Yue, *Neuron* **2003**, *38*, 145-147.
- [128] M. Margittai, J. Widengren, E. Schweinberger, G. F. Schröder, S. Felekyan, E. Hausteiner, M. König, D. Fasshauer, H. Grubmüller, R. Jahn, C. A. M. Seidel, *P Natl Acad Sci USA* **2003**, *100*, 15516-15521.
- [129] C. Eggeling, P. Kask, D. Winkler, S. Jäger, *Biophys J* **2005**, *89*, 605-618.
- [130] J. Yin, P. D. Straight, S. M. McLoughlin, Z. Zhou, A. J. Lin, D. E. Golan, N. L. Kelleher, R. Kolter, C. T. Walsh, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2005**, *102*, 15815-15820.
- [131] D. Maurel, L. Comps-Agrar, C. Brock, M.-L. Rives, E. Bourrier, M. A. Ayoub, H. Bazin, N. Tinel, T. Durroux, L. Prezeau, E. Trinquet, J.-P. Pin, *Nat Meth* **2008**, *5*, 561-567.
- [132] D. Pan, H. Qin, B. S. Cooperman, *RNA* **2009**, *14*, 346-354.
- [133] H. Sahoo, *RSC Advances* **2012**, *2*, 7017-7029.

-
- [134] M. D. Partis, D. G. Griffiths, G. C. Roberts, R. B. Beechey, *J Protein Chem* **1983**, *2*, 263-277.
- [135] M. A. Walker, *J Org Chem* **1995**, *60*, 5352-5355.
- [136] H. Y. Song, M. H. Ngai, Z. Y. Song, P. A. MacAry, J. Hobley, M. J. Lear, *Org Biomol Chem* **2009**, *7*, 3400-3406.
- [137] L. D. Lavis, T.-Y. Chao, R. T. Raines, *ACS Chem Biol* **2006**, *1*, 252-260.
- [138] M. Breugst, T. Tokuyasu, H. Mayr, *J Org Chem* **2010**, *75*, 5250-5258.
- [139] N. Matuszak, G. G. Muccioli, G. Labar, D. M. Lambert, *J Med Chem* **2009**, *52*, 7410-7420.
- [140] A. Sohail, K. Jayaraman, S. Venkatesan, K. Gotfryd, M. Daerr, U. Gether, C. J. Loland, K. T. Wanner, M. Freissmuth, H. H. Sitte, W. Sandtner, T. Stockner, *PLOS Comput Biol* **2016**, *12*.
- [141] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J Org Chem* **1997**, *62*, 7512-7515.
- [142] E. M. Hensle, N. M. Esfandiari, S.-G. Lim, S. A. Blum, *Eur J Org Chem* **2014**, *2014*, 3347-3354.
- [143] W. R. Roush, K. J. Moriarty, B. B. Brown, *Tetrahedron Lett* **1990**, *31*, 6509-6512.
- [144] K. M. Werner, J. M. de los Santos, S. M. Weinreb, M. Shang, *J Org Chem* **1999**, *64*, 4865-4873.
- [145] B. J. Larsen, Z. Sun, P. Nagorny, *Org Lett* **2013**, *15*, 2998-3001.
- [146] H. Ishiyama, T. Takemura, M. Tsuda, J. i. Kobayashi, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4583-4594.