

Diss. ETH Nr. 21674

**Strukturbasiertes Design und Synthese von Arylsulfat-Sulfotransferase-
(ASST) und Serin-Hydroxymethyltransferase- (SHMT) Inhibitoren**

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels

DOKTOR DER WISSENSCHAFTEN der ETH Zürich

(Dr. sc. ETH Zürich)

vorgelegt von

Sandro Tonazzi

Master of Science ETH in Chemie

geboren am 30.12.1982

von Ingenbohl (SZ)

angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. François Diederich, Referent

Prof. Dr. Helma Wennemers, Korreferentin

Zürich 2014

Hiermit bestätige ich, dass die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst wurde. Textpassagen von anderen Arbeiten wurden mit entsprechenden Literaturangaben versehen. Das Dokument „Merkblatt für den Umgang mit Plagiaten“ wurde durchgelesen und eingehalten.

Zürich, 20.12.2013

Sandro Tonazzi

Meinen Eltern gewidmet

„Freundlichkeit ist eine Sprache, die Taube hören und Blinde lesen können.“

Mark Twain

„Welch eine himmlische Empfindung ist es, seinem Herzen zu folgen.“

Johann Wolfgang von Goethe

Danksagung

Ein ganz herzliches Dankeschön möchte ich an Prof. Dr. *François Diederich* richten. Es war mir eine Ehre, meine Semester-, Master- sowie auch Doktorarbeit in Ihrer Forschungsgruppe zu absolvieren. Damit ging ein langjähriger Wunsch auf beruflicher Ebene in Erfüllung. Ich respektiere Ihre Person, Ihr Fachwissen für intermolekulare Interaktionen und bewundere Ihr dreidimensionales Gefühl beim Modelling. Zudem schätze ich Ihren Umgang mit den Mitarbeitern, Ihre Bereitschaft für offene Gespräche und vor allem Ihre unterstützende Hand bei beruflichen Zukunftsangelegenheiten. *„Härzliche Dank für alles, Herr Diederich.“*

Prof. Dr. *Helma Wennemers* danke ich sehr für die Übernahme des Korreferats. *„Härzliche Dank Helma. Es het mi sehr gfreut, dass du mich do unterstützisch. Zuesätzlich freu ich mich enorm uf unseri kommendi Zämmearbeit! Du hesch mir do en Wäg mit fantastische und sehr spannende Zuekunftsussichte eröffnet.“*

Einen grossen Dank möchte ich an Dr. *Bruno Bernet* für das gründliche Korrekturlesen dieser Doktorarbeit, sowie die tollen Gespräche über „NMR und die Welt“ richten. *„Bruno, ich weiss es sehr z’schätze, dass du – obwohl du scho viel um d’Ohre hesch mit all de Halbjohresbricht – trotzdem no Zit gfunde hesch, die wichtigi Ufgob vom Korrekturläse z’überneh. Merci vielmol!“*

Einen grossartigen Dank geht an die Biologen und Biochemiker unserer Kollaboration auf dem ASST Projekt, namentlich Dr. *Goran Malojčić*, Dr. *Stefan Warmuth*, Dr. *Thomas Spirig*, Dr. *Martin Schärer*, *Hiang Dreher-Teo* und Prof. Dr. *Rudi Glockshuber*. Ihr habt mich mit sehr wertvoller Arbeit und Hilfeleistung im Bereich Enzymexpression, Enzymreinigung, Enzymkristallisation, *Soaking* und Kokristallisation, *X-Ray* Messungen am PSI und kinetischen Tests enorm unterstützt. Vor allem die zahlreichen Arbeitsstunden von Dr. *Martin Schärer* (Kristallstrukturen) und Dr. *Thomas Spirig* (Kinetische Tests) möchte ich hier erwähnen: *„Danke tuusig mol!“*

Sehr gerne möchte ich mich auch bei *Irma Näf* bedanken. Als gute Fee der Diederich Gruppe unterstützt Sie ihre Schützlinge (PhDs) wo auch immer Sie kann. Ich denke immer wieder gerne an unsere Namibia-Gespräche zurück und werde dir sicher eine Postkarte von meiner Weltreise senden. „*Ich wünsch dr alles Gueti, Irma!*“

Ein herzliches Dankeschön an Prof. Dr. *Carlo Thilgen*, dass ich ausgiebig bei der Lehre (OCP-I/II sowie OC-I/II) teilnehmen durfte.

Ein grosses Dankeschön möchte ich an dieser Stelle auch an *Thomas Mäder* weitergeben. Du hast mir oft in HPLC- und MPLC-Angelegenheiten geholfen, mich mit Labormaterial ausgerüstet und mir die Möglichkeit gegeben, mit Zusatzjobs das PhD-Gehalt ein wenig aufzubessern, damit es auch für Arztrechnungen und Ferien gereicht hat ☺. Ich habe immer sehr gerne mit dir zusammen gearbeitet und schätzte den lockeren, direkten Umgang.

Ein herzliches Dankeschön an *Daniel Zimmerli* (Roche) und *David Wechsler* (Roche) für die Hilfe beim Kauf und der Installation der *waters* HPLC-Anlage.

Herzlichen Dank an Prof. Dr. *François Diederich* und *Matthias Witschel* (BASF), welche mir die Möglichkeit gegeben haben, auf einem spannenden und vielversprechenden Projekt (SHMT) Forschungsarbeiten durchzuführen. Danke auch an die BASF für wertvolle *building blocks* und herzlichen Dank auch an Dr. *Michael Seet* für die Einführung und Übergabe des SHMT Projekts.

Einen grossartigen Dank geht an *Arman Nilforoushan* (Master- und Semesterarbeit), *Anatol Schwab* (Masterarbeit) und *Michael Lerch* (Semesterarbeit). Mit euch als Studenten hatte ich einfach grosses Glück! Ihr habt mich mit eurer wertvollen Arbeit im Labor sehr unterstützt und ich bedanke mich für die gemeinsame Laborzeit, welche ich stets in guter Erinnerung behalten werde. Es hat sehr Spass mit euch gemacht, Merci!

Bei Dr. *Matthias Rottmann* und *Céline Freymond* möchte ich mich herzlich für die biologischen Tests auf dem SHMT-Projekt bedanken.

Many thanks to Prof. Dr. *Pimchai Chaiyen* and Dr. *Ubolsree Leartsakulpanich* for all their effort on getting crystallographic data on the SHMT project.

Ein grosses Dankeschön für die speditive Messung aller MS-Spektren geht an Dr. *Xiangyang Zhang*, *Louis Bertschi*, *Oswald Greter* und *Rolf Häfliger* vom Massenspektrometrie-Service des Laboratoriums für Organische Chemie der ETH Zürich.

Bei *Peter Kälin* und *Michael Schneider* vom Mikrolabor des Laboratoriums für Organische Chemie der ETH Zürich bedanke ich mich für die Durchführung der Elementaranalysen.

Ein grosses Dankeschön an die *X-Ray-Crew* vom LOC. Danke Dr. *Bernd Schweizer*, Dr. *Nils Trapp* und *Michael Solar* für eure wertvolle Arbeit.

Many thanks to my lab mates from G306, Dr. *José Lorenzo Alonso Gómez*, Dr. *Jens Horning*, Dr. *Christian Eberle*, Dr. *Petra Fesser*, Dr. *Pablo Rivera-Fuentes*, Dr. *Yann Trolez*, Dr. *Gábor London*, Dr. *Tristan Reekie*, *Elke Persch* und *Oliver Dumele*. I appreciated the lab atmosphere a lot.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei *ALLEN*, die mit mir bei sportlichen Aktivitäten wie zum Beispiel Beachvolleyball spielen, Joggen, TRX, Muscle Pump, Krafttraining, Squash, Badminton, Klettern, Fussball spielen, Schwimmen, Wakeboarden (auf expliziten Wunsch erwähne ich hier sehr gerne die „*terrible two's*“ vom „*bad lab*“ ☺), Kitesurfen, Slacklinen, Poi, Döggele spielen etc. mitgemacht haben. Durch den Sport im und neben dem ASVZ habe ich sehr viele, tolle Leute kennengelernt und durfte viele schöne Momente erleben: Diese Momente genoss ich immer extrem, da man super vom Alltag abschalten kann und die Leute auf einer super Ebene kennenlernt! Zudem bedanke ich mich sehr für die fairen und spassigen Wettkämpfe bei Volleynights, Beachvolleyturnieren, an der SOLA und bei DCC-internen Plauschturnieren.

Vielen Dank an die freundlichen und charmanten „Schalter-Ladies“, welche im HCI-Shop nicht wegzudenken sind und nicht nur Glaswaren etc. über die Theke geben, sondern immer wieder einmal ein Stück Schokolade, Kuchen oder selbstgemachte Backwaren! *Härzliche Dank* ☺.

Bei *Oliver Dumele* bedanke ich mich herzlich für die DFT-Berechnungen und bei Dr. *Laura Salonen* möchte ich mich für die Einführung in MOLOC und die Unterstützung bei der ersten Modelling-Session mit FD zu Beginn meiner Diss bedanken.

Gerne möchte ich mich bei allen ehemaligen und neuen Gruppenmitglieder des DCC's für das angenehme Arbeitsklima bedanken. Ich schätzte die offene, spontane Art der meisten Gruppenmitglieder und obwohl ich nicht der grosse Bistro-Gänger war, gab es viele Sportbegeisterte in der Gruppe, mit welchen ich die Zeit sehr genossen habe.

Einen grossen Dank möchte ich an meinen guten Freund *Daniel Fankhauser* richten, mit welchem ich einen Grossteil der chemischen Ausbildung zusammen verbracht habe. Das Arbeits- und Lern-DUO hat stets perfekt funktioniert und ich danke dir für die PC- und PC-Hilfe (☺).

Ein unendlich grosser Dank geht an meine absolut lebenswerten Eltern *Xaver* und *Margrith Tonazzi*, welche mir einen solch tollen Start ins Leben ermöglicht haben und tolerant sowie unterstützend im Hintergrund agierten.

Bei meiner langjährigen und absolut liebevollen Freundin *Anja* (Dr. med. vet. *Anja Tschudin* ☺) bedanke ich mich für die schöne Zeit, die wir bis jetzt miteinander verbringen durften und ihr Verständnis für mein stets volles Programm.

Publikationen und Poster

Ausschnitte aus dieser Dissertation werden noch publiziert oder wurden auf Konferenzen vorgestellt:

Publikationen

L. J. Barandun, F. Immekus, P. C. Kohler, S. Tonazzi, B. Wagner, S. Wendelspiess, T. Ritschel, A. Heine, M. Kansy, G. Klebe, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2012**, *30*, 9246–9257. From *lin*-Benzoguanines to *lin*-Benzohypoxanthines as Ligands for *Zymomonas mobilis* tRNA–Guanine Transglycosylase: Replacement of Protein–Ligand Hydrogen Bonding by Importing Water Clusters.

M. Wiesner, J. D. Revell, S. Tonazzi, H. Wennemers, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5610–5611. Peptide Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition Reactions of Aldehydes to Nitroethylene – A Convenient Entry into γ^2 -Amino Acids.

Poster-Präsentationen

22nd International Symposium on Medicinal Chemistry (EFMC-ISMC 2012), Berlin, Deutschland, 2.–6. September 2012:

S. Tonazzi, G. Malojčić, R. Glockshuber, F. Diederich. *Structure-Based Design and Synthesis of ASST Inhibitors: New Antibiotics against Urinary Tract Infections.*

SCS Fall Meeting, Zürich, Schweiz, 13. September 2012:

S. Tonazzi, G. Malojčić, R. Glockshuber, F. Diederich. *Structure-Based Design and Synthesis of Arylsulfate Sulfotransferase (ASST) Inhibitors: New Antimicrobial Compounds for Treatment of Urinary Tract Infections.*

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG	VII
PUBLIKATIONEN UND POSTER	XI
INHALTSVERZEICHNIS	XII
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	XIV
ZUSAMMENFASSUNG	XVII
ABSTRACT	XVIII
1 WIRKSTOFFENTWICKLUNG	2
2 ASST-PROJEKT (ANTIBIOTIKA GEGEN HARNWEGINFREKTIONEN)	10
2.1 EINFÜHRUNG	10
2.2 ASST ALS <i>TARGET</i>	11
2.3 UROPATHOGENER <i>E. COLI</i> -STAMM CFT073	11
2.4 HARNWEGINFREKTIONEN	12
2.5 MECHANISMUS	13
2.6 UNTERSCHIEDE ZWISCHEN PRO- UND EUKARYOTISCHER ASST	14
2.7 DIE KRISTALLSTRUKTUREN PROKARYOTISCHER ASST	16
2.8 BINDUNGSTASCHE PROKARYOTISCHER ASST	18
2.9 MODELLING	18
2.9.1 DOCKINGSTUDIEN	18
2.9.2 MÖGLICHE INHIBITOR-GERÜSTE FÜR ASST	19
2.9.3 INHIBITOR VERSUS SUBSTRAT	22
3 SHMT-PROJEKT (MEDIKAMENTE GEGEN MALARIA)	24
3.1 EINFÜHRUNG	24
3.2 MEDIKAMENTE GEGEN MALARIA	26
3.3 WISSENSTRANSFER VON EINEM HERBIZID- AUF EIN MALARIAPROJEKT	27
3.4 SHMT ALS <i>TARGET</i>	28
3.5 PYRAZOLOPYRANE ALS SHMT-INHIBITOREN	31
4 ZIELE DER DOKTORARBEIT	35
4.1 ASST-PROJEKT	35
4.2 SHMT-PROJEKT	36
5 THEORETISCH SYNTHETISCHER TEIL	39
5.1 ASST-PROJEKT	39
5.1.1 EINFÜHRUNG	39
5.1.2 SYNTHESE DER 1. GENERATION	40
5.1.3 SYNTHESE DER 2. GENERATION	44
5.1.4 SYNTHESE DER 3. GENERATION	56
5.1.5 SYNTHESE DER KONTROLLVERBINDUNG 105	62
5.1.6 BIOLOGISCHE RESULTATE UND DISKUSSION	63
5.2 SHMT-PROJEKT	68
5.2.1 RETROSYNTHETISCHE ANALYSE	68
5.2.2 SYNTHESE VON 3-BROM-5-ISOBUTYRYLBENZONITRIL (112)	71
5.2.3 SYNTHESE DES BENZYLESTERS 113	71
5.2.4 SYNTHESE DES SUZUKI-PRODUKTS 127	73
5.2.5 SYNTHESE DES KNOEVENAGEL-PRODUKTS 114	74
5.2.6 MICHAEL-ADDITION UND ZYKLISIERUNG	74
5.2.7 HYDROGENOLYSE DES BENZYLESTERS (\pm)-129	76
5.2.8 CDI-AKTIVESTERSYNTHESE UND DERIVATISIERUNG	77
5.2.9 SYNTHESE VON AMINOSÄURE-DERIVATEN	78

5.2.10	CHARAKTERISIERUNG, ENANTIOMERENTRENNUNG UND ZUWEISUNG DER ABSOLUTEN KONFIGURATION	79
5.2.11	BIOLOGISCHE RESULTATE UND DISKUSSION	84
6	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	88
6.1	ASST-PROJEKT	88
6.1.1	ZUSAMMENFASSUNG	88
6.1.2	AUSBLICK	90
6.2	SHMT-PROJEKT	92
6.2.1	ZUSAMMENFASSUNG	92
6.2.2	AUSBLICK	92
7	EXPERIMENTELLER TEIL	95
7.1	MATERIAL UND METHODEN	95
7.2	BIOLOGISCHE ARBEITSVORSCHRIFTEN	98
7.2.1	EXPRIMIERUNG VON ASST ^[73]	98
7.2.2	RELATIVE AKTIVITÄTSMESSUNG VON ASST (DR. THOMAS SPIRIG)	99
7.2.3	MESSUNG DER IC ₅₀ -WERTE	99
7.2.4	IN-VITRO-TEST FÜR ANTIMALARISCHE AKTIVITÄT	100
7.3	ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN	101
7.3.1	ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFT 1 (AAV1): BORYLIERUNG	101
7.3.2	ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFT 2 (AAV2): TCE-VERESTERUNG	101
7.3.3	ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFT (AAV3): TCE-ESTERSPALTUNG	101
7.4	SYNTHESEVORSCHRIFTEN UND CHARAKTERISIERUNG	102
7.4.1	SHMT-PROJEKT	102
7.4.2	ASST-PROJEKT	129
8	ANHANG	175
8.1	KRISTALLSTRUKTUREN	175
8.1.1	KRISTALLSTRUKTUR DER VERBINDUNG 43	175
8.1.2	KRISTALLSTRUKTUR DER VERBINDUNG 53	179
8.1.3	KRISTALLSTRUKTUR DER VERBINDUNG 54	183
8.1.4	KRISTALLSTRUKTUR DER VERBINDUNG 63	189
8.1.5	KRISTALLSTRUKTUR DER VERBINDUNG 83	197
8.1.6	KRISTALLSTRUKTUR DER VERBINDUNG 84	201
8.1.7	KRISTALLSTRUKTUR DER VERBINDUNG 92	204
8.1.8	KRISTALLSTRUKTUR DER VERBINDUNG 144	207
8.2	NMR-SPEKTREN (SHMT-ENDVERBINDUNGEN: AUFSTEIGENDE NUMMERIERUNG). 211	
8.3	NMR-SPEKTREN (ASST-ENDVERBINDUNGEN: AUFSTEIGENDE NUMMERIERUNG)... 239	
9	LITERATURVERZEICHNIS	250

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
3ELQ	Kokristallstruktur von ASST mit freiem Sulfat
3ETS	Kokristallstruktur von ASST mit MUS (3)
3ETT	Kokristallstruktur von ASST mit PNS (2)
3-HPA	3-Hydroxypicolinsäure
Å	Angström (10^{-10} m)
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolut (wasserfrei)
acac	Acetylaceton
Äq.	Äquivalent
arom.	aromatisch
ASST	Arylsulfat-Sulfotransferase
AT	Aussentemperatur
ber.	berechnet
br.	breit
BuLi	Butyllithium
bzw.	beziehungsweise
CDI	Carbonyldiimidazol
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
ClSO ₃ H	Chlorsulfonsäure
d	Dublett
d	Tag
d. h.	das heisst
Da	Dalton
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (Diazabicycloundecen)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DHB	2,5-Dihydroxybenzoesäure
DHF	Dihydrofolat
DHFR	Dihydrofolat-Reduktase
δ	chemische Verschiebung in ppm
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dTMP	Deoxythymidin-Monophosphat (24)
dUMP	Deoxyuridin-Monophosphat
<i>E.</i>	<i>Escherichia</i>
EA	Elementaranalyse
EC	<i>Enzyme-Commission</i> -Nummer
EI	Elektronenstoss-Ionisation
engl.	englisch
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et ₂ O	Diethylether
Et ₃ N	Triethylamin
EtOAc	Ethylacetat, Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
FC	Flashsäulenchromatographie

FPIX	Ferri-Protoporphyrin IX
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
Gew.-%	Gewichtsprozent
h	Stunde
hept	Heptett
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HR	<i>high resolution</i>
HTS	<i>high-throughput screening</i> (Hochdurchsatz-Screening)
HV	Hochvakuum
Hz	Hertz (s^{-1})
IC ₅₀	Inhibitorkonzentration, bei welcher man noch 50% der Enzymaktivität beobachtet
<i>i</i> PrOH	Isopropanol
IPTG	Isopropyl-D-thiogalactopyranosid
IR	Infrarot
IT	Innentemperatur
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Konz.	Konzentration
<i>K_m</i>	Michaeliskonstante
KT	Kopftemperatur (Destillation)
Lit.	Literatur
M.	Malaria
M	molar
m	Multipllett
m	mittel
<i>m/z</i>	Masse-zu-Ladungs-Verhältnis
<i>M⁺</i>	Molekülion
MALDI	<i>matrix assisted laser desorption/ionisation</i>
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
Mia.	Milliarden
min	Minute
Mio.	Millionen
mL	Milliliter
MPLC	<i>medium pressure liquid chromatography</i>
MS	Massenspektrometrie, Massenspektrum
MsCl	Mesylchlorid
MUS	4-Methylumbelliferylsulfat (3)
MW	Mikrowelle
n.b.	nicht bestimmt
nM	nanomolar
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> (Kernspinresonanz)
NP	Normalphase
ORD	<i>optical rotatory dispersion</i>
org.	organisch
p	<i>para</i>
PAPS	3'-Phosphoadenosin-5'-phosphosulfat
PDB	<i>Protein Data Bank (RCSB)</i>
Ph	Phenyl

PLP	Pyridoxal-5'-phosphat
pNP	<i>p</i> Nitrophenol
PNS	<i>p</i> Nitrophenolsulfat
ppm	<i>parts per million</i>
PSI	Paul-Scherrer-Institut
<i>p</i> TsOH	<i>p</i> Toluolsulfonsäure
q	Quadruplett
quint.	Quintett
R_f	Retentionsfaktor
RP	<i>reversed phase</i> (C18 modifiziertes Kieselgel)
RV	Rotationsverdampfer
s	Singulett
s	stark
SAB	Struktur-Aktivitätsbeziehung
Sek	Sekunden
sext.	Sextett
SHMT	Serin-Hydroxymethyltransferase
SiMe ₃	Trimethylsilyl
SLS	<i>Swiss Lightsource</i>
Smp.	Schmelzpunkt
t	<i>tert</i>
t	Triplet
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
THF	Tetrahydrofuran
THF	Tetrahydrofolat
TS	Thymidylatsynthase
TsCl	<i>p</i> Toluolsulfonsäurechlorid
Ts	<i>para</i> -Tosyl
μM	mikromolar
UPEC	Uropathogene <i>E. coli</i>
UV	ultraviolett
w	<i>weak</i> , schwach
WHO	<i>World Health Organization</i>
z. B.	zum Beispiel
Zers.	Zersetzung

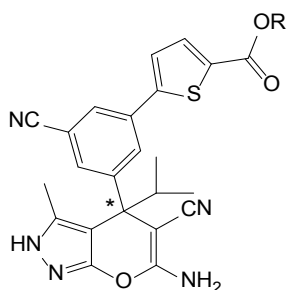
Für Aminosäuren wurde der Ein- oder Dreibuchstabencode verwendet.

Zusammenfassung

Harnwegsinfektionen werden durch uropathogene *E. coli* verursacht und stellen für viele Menschen (mehrheitlich Frauen) ein sehr schmerzhaftes Problem dar. Behandlungen mit Antibiotika sprechen immer weniger an, da Resistenzbildungen der *E. coli*-Stämme beobachtet werden. Mit der Entwicklung von Inhibitoren der Arylsulfat-Sulfotransferase (ASST) – einem Enzym mit sehr polarer Bindungstasche – können nicht nur neue Antibiotika gegen Harnwegsinfektionen gefunden, sondern auch wichtige Erkenntnisse in der Wirkstoffentwicklung im Falle polarer Bindungstaschen gewonnen werden. Mit diesem Ziel wurden, ausgehend von 200 *in-silico screening hits*, phenolische Sulfate als Leitstruktur definiert. Über ein *de-novo*-Design mit MOLOC wurde während 2.5 Jahren der Inhibitor **80** entwickelt, welcher mit einem IC₅₀-Wert von 4 nM eine interessante Basis für weitere Forschungsarbeiten darstellt.



Malaria ist in tropischen und subtropischen Gebieten weit verbreitet und wird über den Stich einer infizierten, weiblichen *Anopheles*-Stechmücke übertragen. Der Malariaerreger *Plasmodium falciparum* bildet immer mehr Resistenzen gegen vorhandene Malariamedikamente, was die Entwicklung neuer Wirkstoffe fordert.

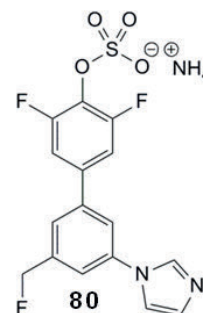


(±)-**30**: R= Me
(±)-**129**: R= Benzyl

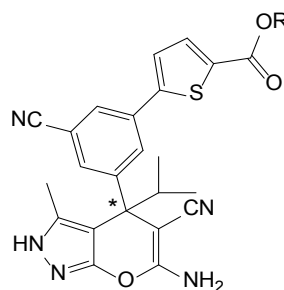
Synergien zwischen der Agro- und Medizinalchemie führten zur Identifizierung der sehr aktiven Pyrazolopyrane, welche das Enzym Serin-Hydroxymethyltransferase (SHMT) hemmen. SHMT ist ein Virulenzfaktor von *P. falciparum* und sollte die Entwicklung von Medikamenten mit neuem Wirkmechanismus ermöglichen. Kürzlich synthetisierte thiophenylphenyl- und isopropyl-substituierte Pyrazolopyrane (z.B. (±)-**30**) zeigten hervorragende *in-vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* und wurden als Ausgangspunkt für weitere Arbeiten genommen. Dabei sollte die Löslichkeit sowie die Zellpermeabilität der Inhibitoren durch Derivatisierung mit tertiären Aminoalkyl-Seitenketten zugunsten erhöhter *in-vivo*-Aktivität verbessert werden. Leider besaßen alle acht neu hergestellten Derivate keine der erhofften Eigenschaften. Eine signifikante Verbesserung der Ausbeute im Schlüsselschritt der Syntheseroute ermöglichte die Synthese von bis zu 400 mg der beiden sehr aktiven Verbindungen (±)-**30** (2.8 nM) und (±)-**129** (2.1 nM). Beide wurden in die Enantiomere aufgetrennt und für weitere *in-vitro*- und *in-vivo* (Maus)- Aktivitätsmessungen verwendet.

Abstract

Urinary tract infections (UTI) are caused by uropathogenic *E. coli* and pose a painful issue to many people, especially women. Treating UTIs becomes increasingly difficult due to the resistance of *E. coli* strains against present antibiotics. Developing inhibitors of arylsulfate sulfotransferase (ASST), an enzyme having a very polar active site, can lead to new antibiotics as well as further develop the knowledge of how to inhibit targets with polar active sites. This in turn proves valuable in the research of new drugs against cancer and obesity. *In-silico* screening afforded 200 hits of which phenolic sulfates were used as the starting lead structures. Using *de-novo* design with the modeling package MOLOC and iterative improvements over 2.5 years of research, the inhibitor **80** was obtained, achieving an IC_{50} value of 4 nM which represents a valuable basis for further developments.



Malaria is a severe infectious disease that is widespread in tropical and subtropical regions. The pathogen causing malaria is known to be *Plasmodium falciparum* and is usually trans-



(±)-**30**: R= Me

(±)-**129**: R= Benzyl

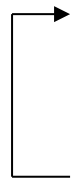
ferred by female mosquitos (*Anopheles*). Emerging antibiotic resistant strains of *P. falciparum* require the development of new drugs. Synergies between agro- and medicinal chemistry led to the identification of new lead structures such as pyrazolopyranes. They inhibit the enzyme serine hydroxymethyltransferase, a potential target with new mode of action. Recently synthesized thiophenylphenyl- and isopropyl substituted pyrazolopyranes such as (±)-**30** showed excellent *in vitro* activity against *P. falciparum* and were used as a starting point for further research. Aiming at increased solubility and cell permeability for enhanced *in vivo* activity, derivatization of the pyrazolopyranes with tertiary aminoalkyl sidechains was carried out. Unfortunately all eight newly synthesized inhibitors did not lead to the enhancement in IC_{50} we hoped for. Key steps of the synthesis were optimized in order to yield sufficient quantities (up to 400 mg) of (±)-**30** (2.8 nM) and (±)-**129** (2.1 nM), which belong to the most potent SHMT inhibitors available. Both were separated into the enantiomers and used for further *in vitro* and *in vivo* (mouse) measurements.

WIRKSTOFFENTWICKLUNG

1 Wirkstoffentwicklung

Bereits die Alchemisten waren auf der Suche nach einem Wundermittel, mit welchem sie jegliche Krankheiten heilen könnten. Leider hat sich bis jetzt gezeigt, dass ein solches Wundermittel nicht der Realität entspricht, da die Krankheitsbilder und deren Ursachen sehr unterschiedlich sind. Die heutige Vorgehensweise zur Suche eines neuen Wirkstoffs hat sich gegenüber damals gewandelt; nicht komplett, aber Fortschritte wurden erzielt. Auch heutige Versuche sind bei einem *high-throughput-screening*^[1] oder einem *in-silico-screening*^[2] noch durch Zufall geprägt, doch durch Einbeziehen naturwissenschaftlicher Erkenntnisse – auf die weiter unten eingegangen wird – kann der Prozess für die Medikamententwicklung zielgerichteter angegangen werden (strukturbasiertes Wirkstoffdesign). Trotzdem bleibt der ganze Prozess sehr kosten- und zeitintensiv, sodass die Forschung und Entwicklung von Medikamenten mehrheitlich der Pharmazeutischen Industrie vorbehalten ist.^[3] Die Entwicklung von neuen Medikamenten nimmt durchschnittlich bis zu 10 Jahre, unzählige Ressourcen, viel Arbeitszeit und Entwicklungskosten bis zu 2 Mia US\$ in Anspruch. Leider ist diese grosse Investition nicht Garant für eine erfolgreiche Markteinführung neuer Medikamente, da die Sicherheitsbestimmungen der Behörden ansteigen.^[4-7]

Zwischen der pharmazeutischen und akademischen Medizinalchemie gibt es grosse Unterschiede in den finanziellen Mitteln und den angestrebten Zielen. Währenddem das industrielle Hauptziel in der Markteinführung neuer Medikamente besteht, liegt jenes der akademischen Medizinalchemie in der Generierung neuen Wissens, welches wiederum im Zusammenhang mit der Medikamententwicklung in der Akademie als auch in der Industrie eingesetzt werden kann.^[8] In diesem Sinne erforscht und arbeitet die Gruppe von Prof. *Diederich* seit Jahren an Konzepten für die molekulare Erkennung in chemischen und biologischen Systemen, zum Beispiel mit Hilfe von Komplexierungsstudien an synthetischen Modellsystemen oder strukturbasiertem Design von neuen Enzym-Inhibitoren. Das Zweite entspricht einem iterativen, interdisziplinären Prozess bestehend aus folgenden Schritten:

- 
1. Analyse kristallographischer Daten
 2. *In-silico-screening* und/oder *in-silico*-Design potenzieller Inhibitoren
 3. Herstellung der Inhibitoren
 4. Durchführung biologischer Tests (Affinität, Kokristallstrukturbestimmung)

Durch das gründliche Studieren der jeweiligen Kristallstrukturen erlangte die Gruppe von Prof. *Diederich* ein wertvolles Wissen über zwischenmolekulare Wechselwirkungen, wie zum Beispiel:

- Orthogonale C–F···C=O Interaktionen^[9]
- Quantifizierung von Kationen– π Interaktionen in Protein–Ligand-Komplexen^[10, 11]
- 55%–Regel für die optimale Ausfüllung hydrophober Kavitäten^[12]
- Halogenbrücken^[13, 14]
- Energetik der Verdrängung von Wasser-*Cluster* in Enzymtaschen durch Ligandenteile^[15, 16]
- Wechselwirkung von Heteroaromaten mit Amidbindungen in Proteinen^[17]

Nebst solchen Erkenntnissen stellen auch empirische Konzepte eine gute Hilfestellung für die Wirkstoffentwicklung dar. So haben beispielsweise *Lipinski et al.* die damals auf dem US-Markt erhältlichen Wirkstoffe analysiert und daraus die „*Lipinski's rule of five*“ erstellt. Es zeigte sich, dass Verbindungen mit einem Molekulargewicht geringer als 500 Da, einem $\text{clog}P < 5$, weniger als 5 Wasserstoffbrückendonoren und weniger als 10 (2 x 5) Wasserstoffbrückenakzeptoren eine gute Absorption, Permeabilität und Löslichkeit in biologischen Systemen aufweisen.^[18-20] Zudem fand man heraus, dass Moleküle eine erhöhte Bioverfügbarkeit haben, sofern diese weniger als 10 frei rotierbare Bindungen, weniger als 12 Wasserstoffbrückenpartner und eine polare Oberfläche von maximal 140 Å² aufweisen.^[21] Um Entwicklungskosten zu sparen, sollen die soeben beschriebenen empirischen Konzepte sowie auch die gewonnenen Erkenntnisse zu zwischenmolekularen Interaktionen dabei helfen, Verbindungen frühzeitig zu identifizieren, welche als Wirkstoffe geeignet sind.^[22-24]

Die Wirkstoffe zielen auf sogenannte *Targets* ab, unter welchen man Biomoleküle versteht, die krankheitsbeeinflussende Funktionen ausführen. Ungefähr 500 verschiedene *Targets* sind bis heute bekannt und können mit Wirkstoffen angegriffen und beeinflusst werden. Dabei stellen Rezeptoren mit 45% und Enzyme mit 28% den Hauptteil der *Targets* dar (weitere therapeutische *Targets*: Hormone und Faktoren (11%), Ionenkanäle (5%), Kern-Rezeptoren (2%), Nukleinsäuren (2%), unbekannter Wirkmechanismus (7%)).^[25] Wird ein Wirkstoff anhand der dreidimensionalen Strukturdaten eines *Targets* mit einer geeigneten Software, wie zum Beispiel MOLOC^[26] entwickelt, nennt man dies rationelles oder strukturbasiertes Wirkstoffdesign.^[27] Dazu benötigt man eine möglichst genaue, räumliche Anordnung des *Targets*, um daraus komplementäre Verbindungen analog dem Schlüssel–Schloss-Prinzip von *Emil Fischer* kreieren zu können.^[28, 29] Wo möglich, kann man sich beim Inhibitorendesign an bereits bekannten Strukturen, wie zum Beispiel die natürlichen Substrate der entsprechenden Enzyme, orientieren. Hat man jedoch keinerlei strukturelle Anhaltspunkte in Form eines natürlichen oder kokristallisierten Liganden, so spricht man von *de-novo-Design*.^[30, 31] Das strukturbasierte Wirkstoffdesign wurde nur dank grosser Fortschritte in der räumlichen Struk-

turaufklärung von Biomolekülen mittels Röntgenkristallographie und NMR-Spektroskopie sowie der Veröffentlichung dieser Daten in Datenbanken wie zum Beispiel der *RCSB Protein Data Bank* (PDB) möglich.^[32-39]

Im Folgenden sollen die nichtkovalenten und reversiblen Wechselwirkungen besprochen werden, welche die Grundlage der molekularen Erkennung in biologischen Systemen darstellen.^[40, 41] Die wechselwirkenden Atome sollen dabei in solch einer Anordnung im Liganden vorliegen, dass die Oberflächenpolarität des Liganden möglichst komplementär zur Enzymoberflächenpolarität der aktiven Tasche ist, um eine gute Affinität zu ermöglichen.^[40]

Wasserstoffbrücken^[42-46] sind gerichtete, elektrostatische Wechselwirkungen zwischen einem positiv polarisierten Wasserstoffatom (N–H oder O–H) und einem nichtbindenden Elektronenpaar eines elektronegativen Atoms (N, O, S, Halogen). Die Stärke der Wasserstoffbrücke ist abhängig:

- von der Distanz zwischen dem Wasserstoffbrückendonator und –akzeptor (2.8–3.2 Å)¹. Da das Coulomb-Potenzial mit $1/r$ (r = Abstand zwischen Donor und Akzeptor) abnimmt, zählen Wasserstoffbrücken als weitreichende Wechselwirkungen.
- vom Winkel zwischen Donor und Akzeptor ($O/N_{\text{Akzeptor}} \cdots H-X_{\text{Donor}} > 150^\circ$, $X-H_{\text{Donor}} \cdots O=C$ ca. $100-180^\circ$).
- von der Azidität des interagierenden Protons. Je azider der Wasserstoffbrückendonator und je basischer der –akzeptor, desto stärker die Wechselwirkung.^[47]
- vom Medium (Lösungsmittel): Da in biologischen Systemen Wasser selbst starke H–Brücken zu Protein- und Ligandatomen ausbildet, wird der freie Enthalpiegewinn durch Protein–Ligand-Wasserstoffbrückenbindung in diesem Medium stark herabgesetzt.

Coulomb-Wechselwirkungen beschreiben die anziehenden oder abstossenden Interaktionen zwischen unterschiedlich bzw. gleich geladenen Teilchen. Sie gehören zu den weitreichendsten Wechselwirkungen und die Stärke dieser Wechselwirkungen ist sehr von der Polarität des umgebenden Mediums abhängig. Die Coulomb-Wechselwirkung (Ionenpaarung) ist oft entropisch begünstigt, da die geordnete Solvathülle ums Ion herum unterbrochen wird und die Wassermoleküle ins Umgebungswasser abgegeben werden. Aufgrund der starken Solvation

¹ Distanz der Heteroatome

ionischer Zentren in wässrigen Systemen (Dielektrizitätskonstante $\epsilon = 80$; das Coulomb-Potenzial ist proportional zu $\frac{1}{\epsilon}$)^[48] ist die Stärke einer Ionenpaarung reduziert, sodass ΔG -Werte von 0.4–1.2 kcal mol⁻¹ gemessen werden.^[49, 50] Im Innern eines Proteins kann die Dielektrizitätskonstante aufgrund unterschiedlicher Lösungsmittelposition stark variieren, sodass eine Coulomb-Wechselwirkung mit $\Delta G \approx 0.2\text{--}5$ kcal mol⁻¹ zur Proteinstrukturstabilisierung beitragen kann.^[51]

Van-der-Waals-Wechselwirkungen (Dispersionswechselwirkungen) beschreiben anziehende Interaktionen zwischen zwei unpolaren Molekülen.^[52] Da die Elektronendichte in einem Molekül variiert, entstehen fluktuierende Dipole, welche zu anziehenden Wechselwirkungen führen. *Van-der-Waals-Wechselwirkungen* sind nur schwach ($\Delta G \approx 0.1\text{--}0.3$ kcal mol⁻¹) und nehmen mit $1/r^6$ ab (r = Abstand zweier Moleküle); sind also nur über sehr kurze Distanzen bemerkbar.^[53]

Hydrophobe Wechselwirkungen führen zur Minimierung der Kontaktfläche zwischen unpolaren Molekülen und ihrer polaren Hydrathülle.^[53] Der hydrophobe Effekt beschreibt beispielsweise eine Teilkomponente der Proteinfaltung in wässriger Lösung. Proteine liegen in Wasser nicht linear, sondern in einer gefalteten/verklumpten Form vor, sodass die ungünstige Wechselwirkung von apolaren Gruppen mit dem polaren Umgebungswasser reduziert werden kann. In der Proteinfaltung führt das normalerweise dazu, dass apolare Seitenketten nach innen und entsprechend polare Seitenketten nach aussen zeigen.

In der Medizinalchemie trägt der hydrophobe Effekt auch zur Inhibitorbindung bei. Dabei ist der Beitrag entweder entropie- oder enthalpiebegünstigt (Abb. 1.1). Im ersteren Fall füllt der Inhibitor die grosse aktive Tasche nicht vollständig aus (*loose association*), jedoch werden Wassermoleküle aus der aktiven Tasche und der Solvathülle des Liganden freigesetzt und somit besteht der Energiegewinn der Inhibitorbindung mehrheitlich aus der gewonnenen Translationsentropie der freigesetzten Wassermoleküle. Im letzteren Fall wechselwirkt der Ligand in der engen aktiven Tasche stark über Wasserstoffbrücken, Dispersion und ionische sowie dipolare Kräfte, was dazu führt, dass die Bindung nunmehr enthalpisch begünstigt ist.^[25, 53]

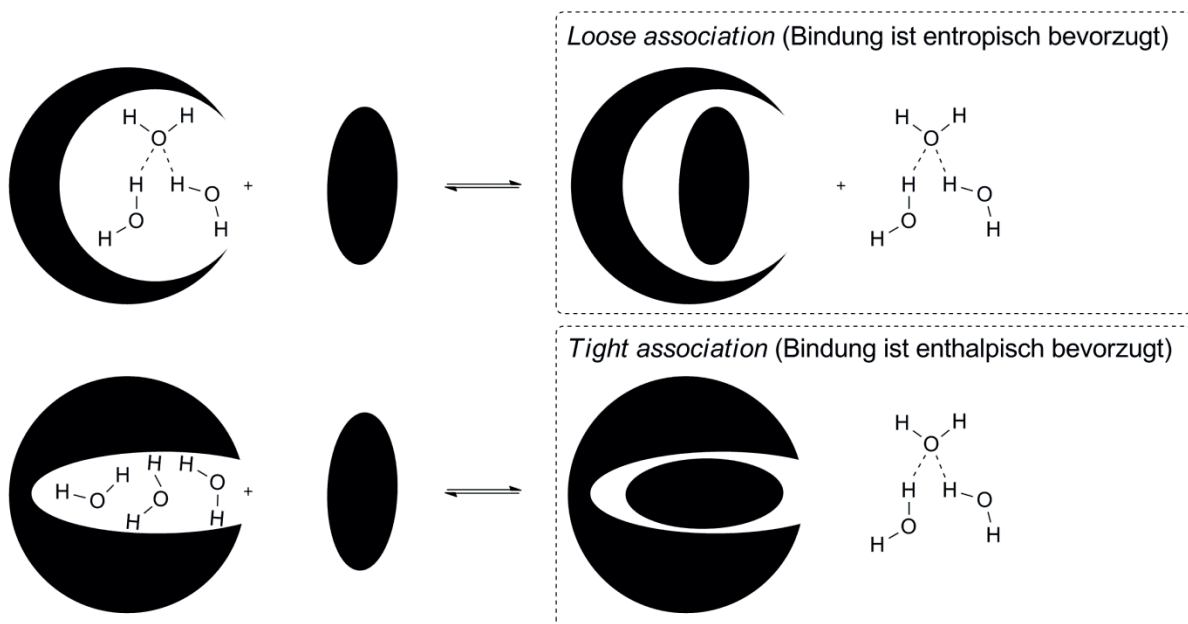


Abb. 1.1: Visualisierung zur entropie- und enthalpiebegünstigten Bindung durch den hydrophoben Effekt.

Eine Auswahl nichtkovalenter Wechselwirkungen mit aromatischen Ringen ist in der unteren Übersicht gezeigt:

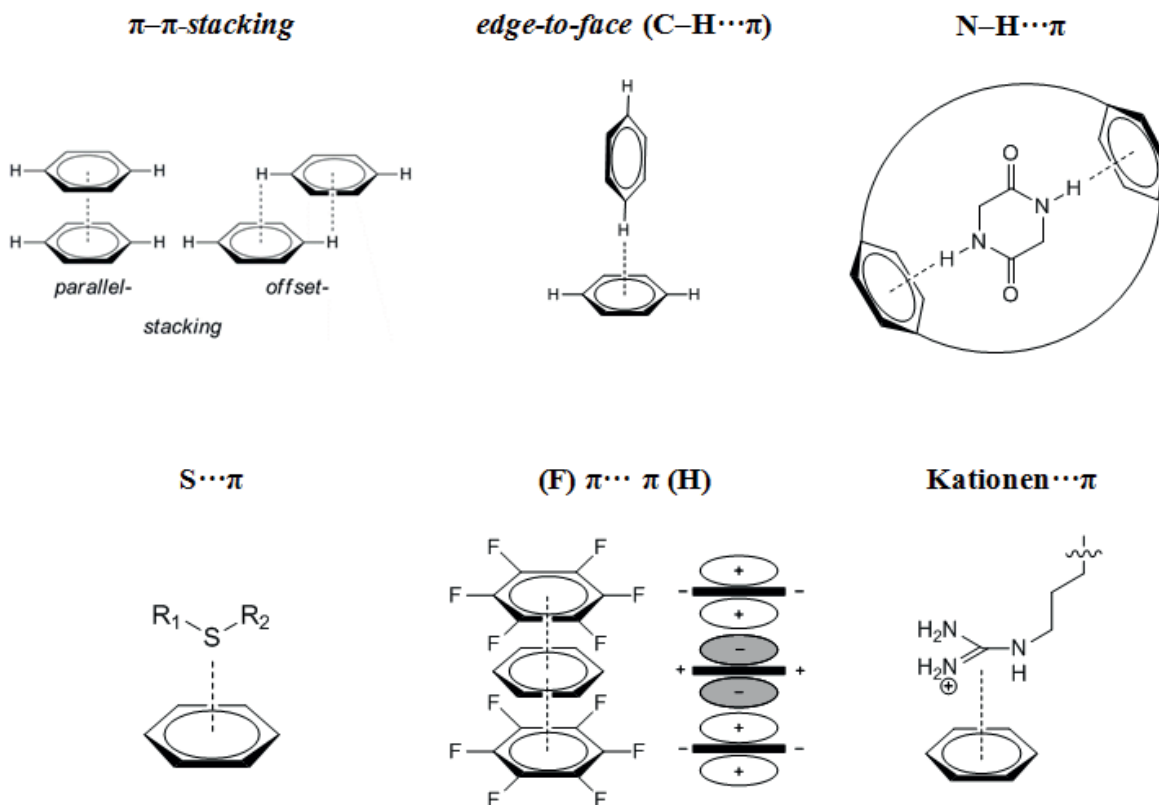


Abb. 1.2: Übersicht zu nichtkovalenten Wechselwirkungen mit aromatischen Ringen.

Ob in einem System die π - π -Stapelung (π - π -stacking) oder die edge-to-face-Anordnung bevorzugt ist, hängt von der Grösse der interagierenden Aromaten ab. Je grösser diese sind,

desto bevorzugter ist die verschobene π - π -Stapelung (*offset stacking*), da zwischen den grossen Oberflächen Dispersionskräfte auftreten (Bsp.: Coronen, Kekulen).^[54]

Aromatische Systeme können auch mit Protonen wechselwirken, welche an einen Stickstoff gebunden sind. Im Vergleich zu $C-H \cdots \pi$ sind $N-H \cdots \pi$ Interaktionen stärker, da das Proton eine höhere positive Partialladung aufweist und mit der negativen Elektronenwolke des Aromaten stärker wechselwirkt. Untersuchungen zeigten, dass die $N-H \cdots \pi$ Interaktion zu einem Energiegewinn von ca. $1.1 \pm 0.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ führt und somit bestätigt stärker als die $C-H \cdots \pi$ -Interaktion ist, welche zu ca. $0.35 \pm 0.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ stabilisiert.^[55]

Die Wechselwirkung von Schwefel mit arylischen Systemen ($S \cdots \pi$) hat elektrostatische und dispersive Anteile (abhängig von der geometrischen Anordnung) und zeigt in der *van-der-Waals*-Distanz von ca. 4 Å eine Stabilisierung von 1–2 kcal mol^{-1} (in der Gasphase) oder 0.5–0.8 kcal mol^{-1} in biologischen Systemen. Die Ursachen der Wechselwirkung sowie ihre geometrischen Anforderungen sind noch nicht vollständig erforscht.^[56-58]

Stark fluorierte Aromaten weisen ein entgegengesetztes Quadrupol-Moment gegenüber den nicht-fluorierten Aromaten auf. Somit entsteht zwischen fluorierten und nicht-fluorierten Aromaten bei einer π - π -Stapelung eine stabilisierende Wechselwirkung, welche kürzlich in einem biologischen System für $R-C_6H_5 \cdots F_5C_6-R$ (R = „Enzym“) von $\Delta\Delta G \sim 1 \text{ kcal mol}^{-1}$ bestätigt wurde.^[59, 60]

Kationen $\cdots\pi$ -Interaktionen sind elektrostatische Wechselwirkungen und treten zwischen positiv geladenen Molekülen und aromatischen Systemen auf.^[61] In der Gruppe von *Prof. Diederich* konnte diese Interaktion in biologischen Systemen quantifiziert werden, sodass man für eine Onium $\cdots\pi$ -Wechselwirkung (Phe, Tyr oder Trp Seitenkette) eine Stabilisierung von $\Delta\Delta G \sim 0.8\text{--}0.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ messen konnte, wobei davon ausgegangen wird, dass die Anziehung auf zwei Komponenten zurückzuführen ist: 1) eine $C-H \cdots \pi$ -Anziehung aufgrund der polarisierten C-H-Bindung in der Nähe der positiven Ladung und 2) eine elektrostatische Anziehung der positiven Ladung mit der aromatischen Elektronenwolke.^[10, 58, 62, 63]

Orthogonale-dipolare Wechselwirkungen sind schwache Interaktionen ($0.2\text{--}0.3\text{ kcal mol}^{-1}$) zwischen $\text{C}=\text{O}$ und senkrecht dazu orientierten Dipolen wie beispielsweise C-F , C-Cl , C-Br und C-I , wobei die Stärke der Interaktion mit der Grösse des Dipols korreliert. Fluor kann in biologischen Systemen also orthogonal zur Amidbindung dipolare Interaktionen eingehen ($\text{C-F}\cdots(\text{CO})\text{NH}$). Zusätzlich findet man Interaktionen von Organofluor zum NH-Rückgrat von Peptiden ($\text{C-F}\cdots\text{HN}(\text{CO})$), wobei diese Interaktion gemäss einer kürzlich publizierten IUPAC-Definition als Wasserstoffbrücke benannt wird.^[42, 43] Peptidbindungen gehen mit Organofluor multipolare Interaktionen wie $\text{C-F}\cdots\text{H-N}$, $\text{C-F}\cdots\text{C}=\text{O}$ und $\text{C-F}\cdots\text{H-C}_\alpha$ ein, weshalb Peptidbindungen in der Literatur auch als „*fluorophilic environment*“ erwähnt sind.^[64-66]

Als **Halogenbrücke** bezeichnet man Wechselwirkungen zwischen Nucleophilen (z.B. Carbonylgruppe) und halogenierten Verbindungen ($\text{C-X}\cdots\text{Nu}$; $\text{X} = \text{I, Br, Cl}$) in einem bevorzugten Winkel von 180° und einer Distanz der interagierenden Atome unterhalb der Summe der jeweiligen *van-der-Waals*-Radien. Dabei interagieren die nicht-bindenden Elektronen des Nucleophils mit dem „*sigma hole*“ des entsprechenden Halogens, wobei die Stärke der Wechselwirkung mit der Grösse/Polarisierbarkeit des Halogens abnimmt ($\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$) und für Fluor aufgrund des fehlenden *sigma hole* nicht mehr messbar ist. Interessanterweise hat sich gezeigt, dass in kompetitiven Kokristallisationsstudien die Halogenbrücke gegenüber der Wasserstoffbrücke bevorzugt ist.^[13, 14, 67-69]

ASST-PROJEKT (ANTIBIOTIKA GEGEN
HARNWEGINFEKTIONEN)

2 ASST-Projekt (Antibiotika gegen Harnwegsinfektionen)

2.1 Einführung

Das primäre Ziel dieser Doktorarbeit ist die Entwicklung von Inhibitoren für Enzyme mit stark polaren Bindungstaschen, was in dieser Arbeit am Beispiel der Arylsulfat-Sulfotransferase (ASST) versucht werden soll. Man erhofft sich, gewonnene Erkenntnisse über ASST in einem späteren Verlauf erfolgreich auf die Inhibition von Phosphatasen übertragen zu können, da beide (Phosphatasen und Sulfatasen) polare Bindungstaschen besitzen. Die Phosphatasen sind interessante *Targets* in der Medikament-Entwicklung gegen Krebs und Übergewicht.^[70-72]

An der ETH Zürich konnte Dr. *Goran Malojčić* (ehemaliger PostDoc von Prof. *R. Glockshuber*) ASST des uropathogenen *E. coli* (UPEC)-Stammes CFT073 kristallisieren und die Struktur mittels Röntgenkristallstrukturanalyse lösen.^[73] Die rigide Struktur von ASST im Kristall offeriert Möglichkeiten für rationales Wirkstoffdesign, sodass ASST als Modell für unsere Fragestellungen verwendet werden kann.

Die Sulfotransferase gehört einer weit verbreiteten Enzymklasse an, welche in zahlreichen physiologischen Prozessen involviert ist und den Sulfat-Transfer von einem Donor auf einen Akzeptor katalysiert.



Abb. 2.1: Schematische Darstellung zur Sulfatübertragung katalysiert durch ASST.

Dieser Vorgang ist für Prozesse wie den Schwefelstoffwechsel, Leberentgiftung, Signaltransduktion, Hormonregulierung sowie die molekulare Erkennung in biologischen Systemen von Bedeutung. Zur Katalyse verwendet die eukaryotische Sulfatase 3'-Phosphoadenosin-5'-phosphosulfat (**1**, PAPS, Abb. 2.2) als universellen Sulfatdonor. Der natürliche Sulfatdonor der prokaryotischen Sulfatase ist noch nicht bekannt, aber es wurde gezeigt, dass die prokaryotische Sulfatase nicht auf PAPS (**1**) als Sulfatdonor zurückgreift und somit PAPS-unabhängig ist.^[74-79]

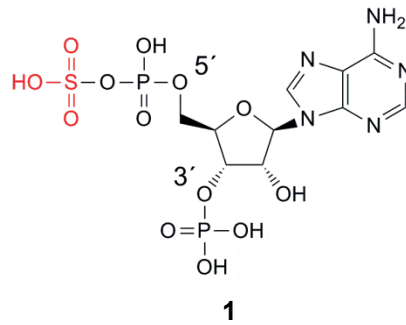


Abb. 2.2: 3'-Phosphoadenosin-5'-phosphosulfat (PAPS, **1**) als eukaryotischer Sulfat-Donor.

Die beiden Modellreaktionen, an welchen die Gruppe von Prof. *Glockshuber* (ETH) kinetische Experimente durchführte, sind in Abb. 2.3 gezeigt. Dabei wirken entweder *para*-Nitrophenolsulfat (PNS, **2**) oder 4-Methylumbelliferylsulfat (MUS, **3**) als Sulfatdonoren und Phenol (**4**) jeweils als Sulfatakzeptor.

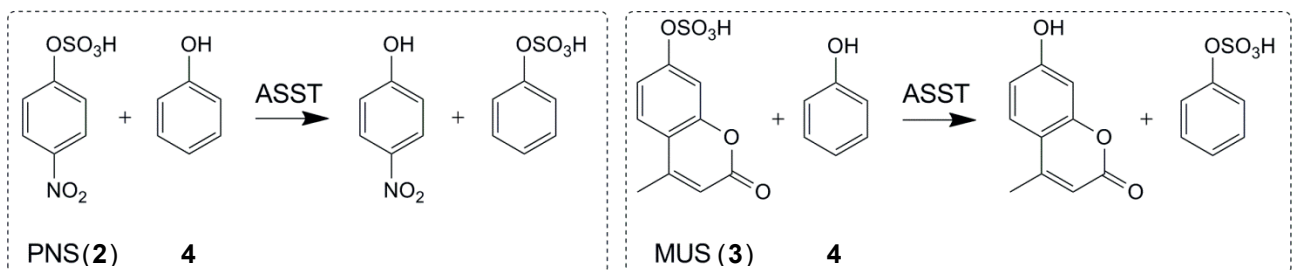


Abb. 2.3: Modellreaktionen mit PNS (**2**) bzw. MUS (**3**) zur Aufklärung des Sulfattransfer-Mechanismus von ASST.

2.2 ASST als *Target*

Von einer weiblichen Patientin, welche an einer Harnwegsinfektion (Niereninfektion) erkrankt war, wurde ein uropathogener *E. coli*-Stamm (UPEC) mit der Bezeichnung CFT073 isoliert. Biologische Tests (noch nicht publiziert) haben gezeigt, dass ASST für das Überleben des Bakteriums CFT073 relevant ist und das Enzym somit einen Virulenzfaktor darstellt. Der biologische Test beinhaltete die Infizierung von Mäusen mit einem *E. coli*-*Knock-out*-Stamm, bei dem ASST als Gen ausgeschaltet war. Es müssen jedoch noch weitere, umfangreichere Tests durchgeführt werden, um eine signifikantere Datenreihe zu erhalten.^[73]

2.3 Uropathogener *E. coli*-Stamm CFT073

Das Bakterium *Escherichia coli* ist eines der am besten untersuchten Organismen und gehört zu einer bemerkenswert diversifizierten Spezies. *E. coli* ist ein wichtiger Bestandteil der Darmflora, da sich *E. coli* etwa alle 20 Minuten teilt und mit seinem starken Wachstum andere – möglicherweise pathogene Erreger – an der Ausbreitung hindert, indem es durch das rasche Wachstum den Nahrungs- und Platzüberschuss aufbraucht.^[80] *E. coli* Stämme leben also in harmonischer Symbiose mit der tierischen Darmflora, können aber – besonders ausserhalb

des Darmtraktes – ernsthafte Pathogene darstellen. Als solchen ist beispielsweise der uropathogene *E. coli*-Stamm CFT073 zu erwähnen, welcher Harnwegsinfektionen auslösen kann.^[81]

2.4 Harnwegsinfektionen

Sobald der Erreger CFT073 den Weg über die Harnröhre in die Blase oder Niere findet, kann eine Infektion ausgelöst werden. Da UPEC über ein spezielles System verfügt, um an Eisen (Fe^{3+}) zu gelangen, kann UPEC auch in eisenarmen Nischen wie Urin überleben.^[81] Die Infektion der Niere (Pyelonephritis) ist einiges schwerwiegender als die Infektion der Blase (Cystitis), tritt aber seltener auf. UPEC ist verantwortlich für 70–90% der 7 Millionen akuten Cystitis- sowie 250'000 Pyelonephritis-Fälle, welche jährlich in den USA verzeichnet werden.^[80] Andere Quellen erwähnen sogar die Erkrankung von mehr als 11 Millionen Frauen pro Jahr alleine in den USA, wobei jährliche Kosten von mehr als 1.6 Milliarden US-Dollar verursacht werden.^[82]

Zu den Symptomen der Cystitis zählen unter anderem vermehrter Harndrang, Schmerzen beim Wasserlassen und Blut im Urin, welches jedoch oft nicht von blossen Auge erkannt werden kann. Eine Infektion der Niere zeigt sich durch Symptome wie die soeben beschriebenen und den zusätzlichen Anzeichen wie starke Bauchschmerzen, übermässiger Durst, Fieber und regelmässiges Übergeben.^[83]

Standardmässig werden Harnwegsinfektionen durch Verabreichung von Antibiotika behandelt, doch zeigen sich immer mehr Resistenzen gegen das Wirkstoffgemisch Trimethoprim (5)-Sulfamethoxazol (6), sodass vermehrt auf Fluorochinolone (z.B. Ciprofloxazin (7)) ausgewichen werden musste. Eine andere Möglichkeit zur Behandlung der Harnwegsinfektionen waren sogenannte *low-dose antibiotic regimes*, bei denen Antibiotika über einen längeren Zeitraum in geringen Konzentrationen verabreicht wurden. Leider führte diese Strategie zu noch mehr Resistenzen, weswegen auch die Industrie die Entwicklung neuer Antibiotika nur widerwillig finanzierte. Eine alternative „Behandlungsmethode“ ist zum Beispiel der Konsum von Preiselbeer-Saft, welcher zwar keinen Einfluss auf das bakterielle Wachstum hat aber die Adhäsion von UPEC an Epithelzellen unterdrücken kann. Die Adhäsion an Epithelzellen ist ein wichtiger Virulenzfaktor von CFT073, damit sich der Erreger überhaupt gegen den Urinstrom in die Blase / Niere fortbewegen kann.^[82]

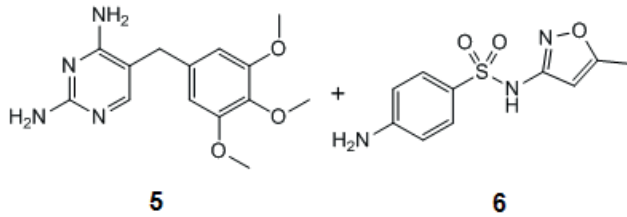


Abb. 2.4: Trimethoprim (5) und Sulfamethoxazol (6) als binäres Antibiotikagemisch gegen Hamweginfektionen.

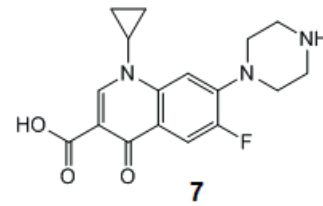


Abb. 2.5: Ciprofloxacin (7) als Antibiotika gegen Hamweginfektionen.

2.5 Mechanismus

Anhand struktureller und biochemischer Untersuchungen konnte der PAPS-unabhängige Sulfuryltransfer von ASST besser verstanden werden. Im Besonderen wurden zwei Sulfo-ASST Intermediate mittels Kristallstruktur nachgewiesen, was einen Einblick in den mechanistischen Vorgang ermöglichte. Aufgrund dieser Untersuchungen konnte ein Ping-Pong-Mechanismus (Abb. 2.6) vorgeschlagen werden, wobei im entstehenden Intermediat das His436 der ASST Bindungstasche sulfuryliert wird; eine bis anhin unbekannte kovalente Proteinmodifikation.^[73]

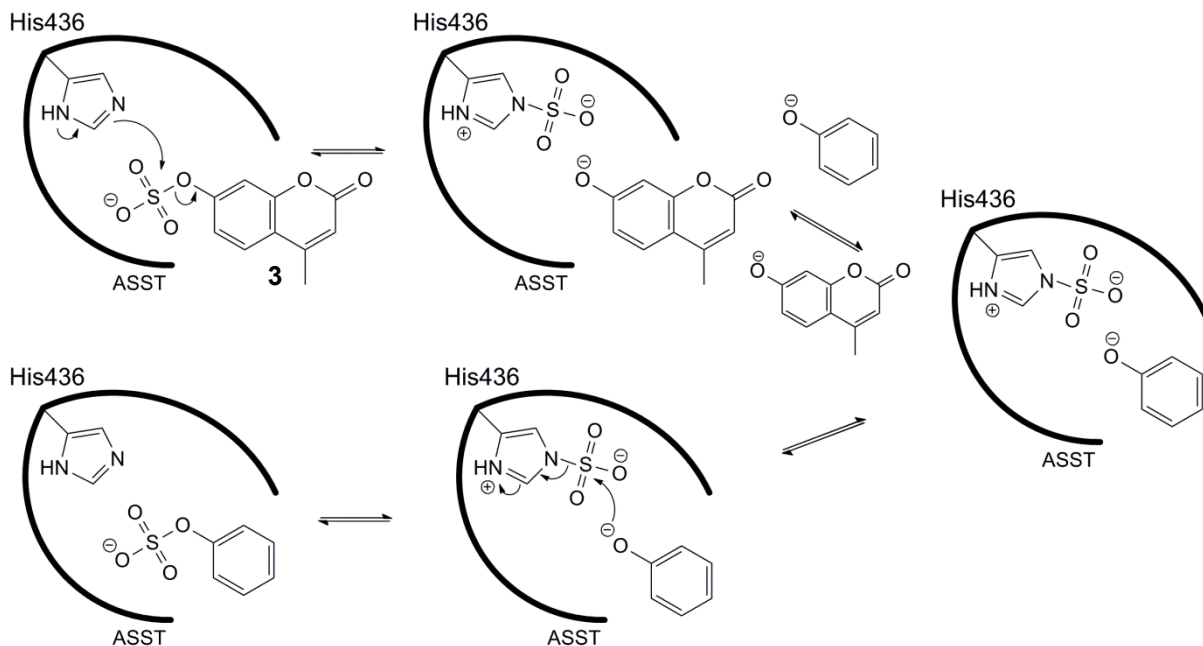


Abb. 2.6: Ping-Pong-Mechanismus am Beispiel von MUS (3) in ASST. Während dem katalytischen Vorgang bindet His436 das zu übertragende Sulfat kovalent.

Der Ping-Pong-Mechanismus ist für Transferasen ein gängiger Mechanismus, sofern nur eine Bindungstasche für den Donor und den Akzeptor vorhanden ist. MUS (3) bindet in ASST und nach einem nukleophilen Angriff von His436 wird die Sulfatgruppe von 3 auf His436 von ASST übertragen. Es erfolgt ein Austausch des Sulfatdonors mit dem Akzeptor, welcher das kovalent gebundene Sulfohistidin nukleophil angreifen kann und His436 wieder freisetzt.

In Abb. 2.7 ist eine Kokristallstruktur gezeigt, welche das kovalent gebundene Sulfohistidin sowie den desulfurylierten Donor in der aktiven Tasche von ASST darstellt. Die geladenen Zwischenprodukte in der Bindungstasche werden dabei von Arg374, His356 und His252 durch Wasserstoffbrücken stabilisiert.^[73]

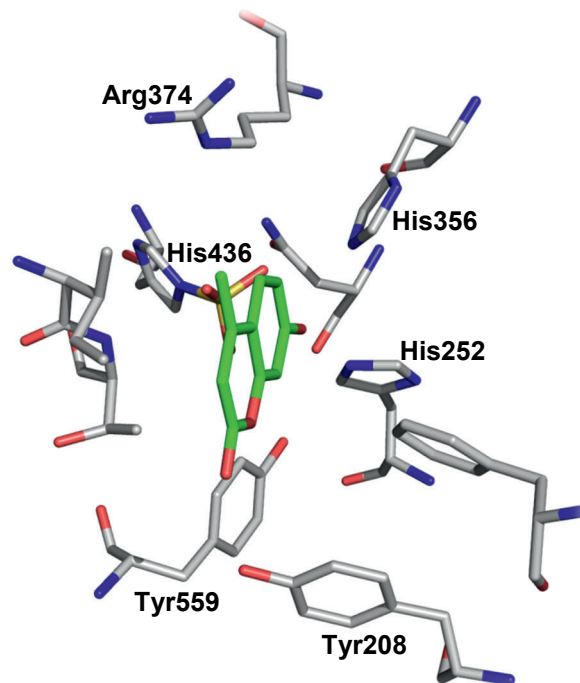


Abb. 2.7: Bindungstasche von ASST (3ETS): Das Sulfat aus 4-Methylumbelliferylsulfat (**3**) wurde an His436 übertragen und bildet die beschriebene, kovalente Proteinmodifikation: die entstehenden negativen Zwischenprodukte werden von Arg374, His356 und His252 durch H-Brücken stabilisiert.

Für Aktivitätsstudien wurden Punktmutationen von ASST mit dem Wildtyp verglichen und es zeigte sich, dass jeweils der Ersatz von Arg374, His252 oder His356 mit Leucin zu einem dramatischen Einbruch der ASST Aktivität (auf 0.1%, 4.0% bzw. 0.06% der Grundaktivität) führte. Dies lässt darauf schliessen, dass es sich bei den soeben genannten Aminosäuren um katalytisch relevante Reste handelt. Im Gegensatz dazu wurde festgestellt, dass der Austausch von Tyr208 bzw. Tyr559 mit Phenylalanin nicht zu einer relevanten Aktivitätseinbusse führte und diese beiden Reste somit katalytisch nicht von grosser Bedeutung sind.^[73]

2.6 Unterschiede zwischen pro- und eukaryotischer ASST

Das Analogon zur prokaryotischen Sulfotransferase (ASST) ist die aus Mäusen isolierte, eukaryotische, cytosolische Sulfotransferase mSULT1D1, welche eine grosse Vielfalt an phenolischen Molekülen sulfuryliert. Im Gegensatz zu ASST ist der Sulfatdonor der eukaryotischen Sulfotransferase bekannt; dieser wurde – wie in Abschnitt 2.1 beschrieben – als PAPS (**1**) identifiziert.^[84] Es konnten Kristallstrukturen von mSULT1D1-Co-Komplexen zusammen

mit verschiedenen Sulfatazeptoren und PAPS (**1**) erhalten werden. Diese ermöglichten Einblicke in den Mechanismus des Sulfattransfers in Eukaryoten.

Die eukaryotischen und prokaryotischen Sulfotransferasen unterscheiden sich beträchtlich in ihrer allgemeinen Grösse und Kristallstruktur. Trotz ähnlicher Anordnung der katalytisch wirksamen Reste weisen die beiden Bindungstaschen stark unterschiedliche Formen auf, was auch zu unterschiedlichen Mechanismen des Sulfattransfers führt.^[85] Im Falle von mSULT1D1 besitzt die Bindungstasche eine L-Form (grüne Linien in Abb. 2.8), welche genug Platz bietet für PAPS (**1**) als Donor und *para*-Nitrophenol (**8**) als Akzeptor (Abb. 2.8). Für die Sulfatübertragung wurde ein direkter nukleophiler S_N2-Angriff des Akzeptors auf PAPS (**1**) aufgezeigt, wobei der *in-line* Angriff in einem Winkel von 166° erfolgt.^[86]

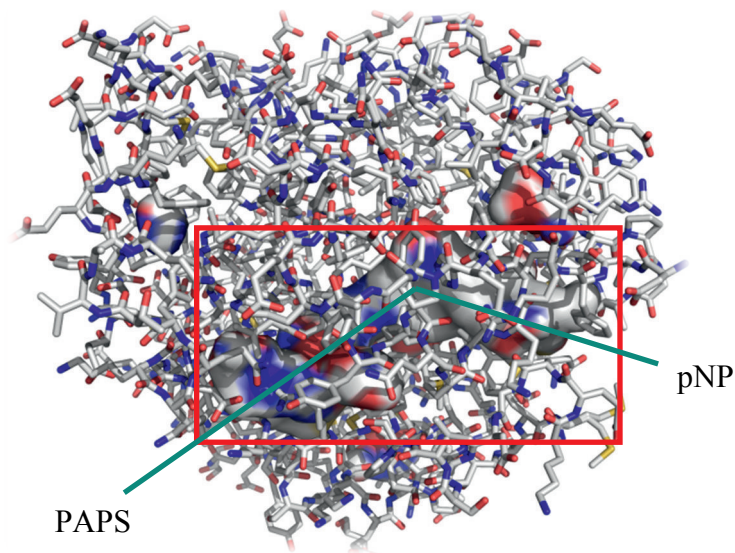


Abb. 2.8: Kokristallstruktur von mSULT1D1 mit PAPS und pNP. Die L-förmige Bindungstasche, welche links von PAPS und rechts von pNP (**8**) besetzt wird, ist als Kavitätsoberfläche gezeigt (rot umrahmt). PDB-Code: 2ZYY.^[86]

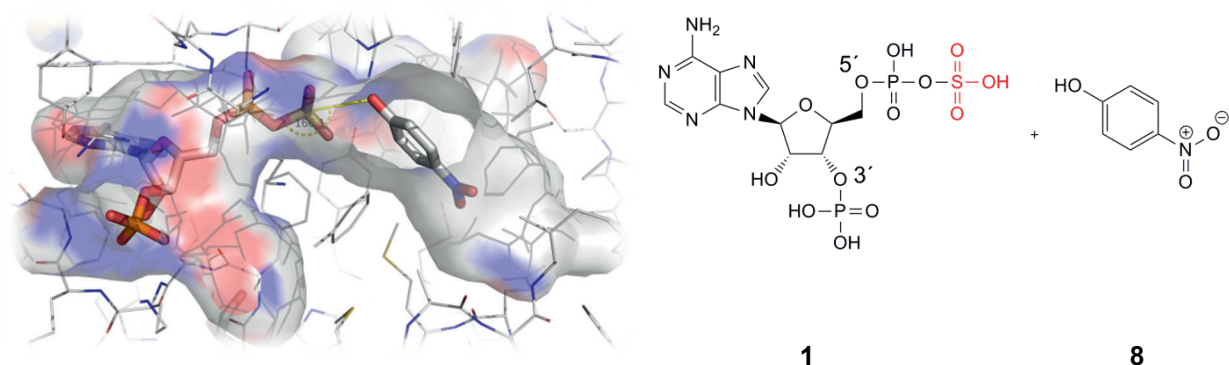


Abb. 2.9: Die Vergrößerung des rot umrahmten Bereichs (Abb. 2.8) stellt den möglichen Michaelis-Menten-Komplex dar, bei welchem PAPS (**1**) S_N2-artig von pNP (**8**) als Nukleophil in einem Winkel von 166° angegriffen wird.^[86]

Die Bindungstasche von ASST hingegen lässt den direkten Sulfattransfer nicht zu, sondern ermöglicht einen Ping-Pong-Mechanismus, welcher in Abschnitt 2.5 beschrieben wurde.^[73]

Aufgrund der eben erwähnten Unterschiede kann davon ausgegangen werden, dass ein ASST-Inhibitor auf die eukaryotischen Sulfotransferasen keine Wirkung zeigen sollte und somit ASST für die Entwicklung neuer Antibiotika gegen Harnwegsinfektionen ein mögliches *Target* darstellt.

2.7 Die Kristallstrukturen prokaryotischer ASST

Von ASST wurden drei Kokristallstrukturen publiziert, welche mit Hilfe der *sitting drop vapour diffusion method* aus 1.8 M Li_2SO_4 in 100 mM Dimethylarsinsäure / NaOH (pH 6.5) erhalten wurden.^[73] Dabei handelt es sich um die Enzymkomplexe mit den PDB-Codes 3ELQ (2.0 Å), 3ETT (2.1 Å) und 3ETS (2.4 Å), deren Bindungstaschen zusammen mit den entsprechenden Kokristallisaten (8–10) schematisch in Abb. 2.10 dargestellt sind.

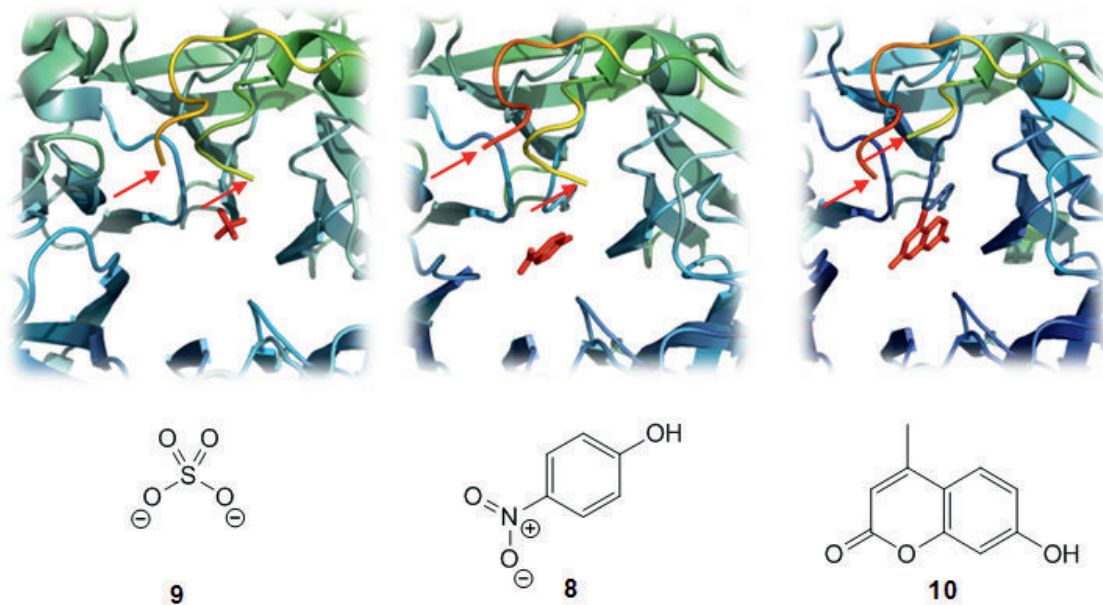


Abb. 2.10: Ausschnitte der Bindungstaschen von ASST mit b-Faktor-Färbung. Je röter die Färbung, desto beweglicher ist der entsprechende enzymatische Abschnitt: 3ELQ (links), 3ETT (mitte) und 3ETS (rechts). Die roten Pfeile markieren eine unterbrochene *Loop* Sequenz.

In der Nähe der Bindungstasche ist ein flexibler *Loop* (Val321–Leu327) vorhanden, welcher aufgrund tiefer Elektronendichte in der Röntgenkristallstrukturanalyse örtlich nicht definiert ist, was zu einem Unterbruch der *Loop*-Sequenz in der Kristallstruktur führt (Abb. 2.10: rote Pfeile).^[73] Es wird angenommen, dass dieser *Loop* die Bindungstasche flankiert und diese für die Substratbindung freigibt, worauf dieses in den aktiven Kanal eintreten kann (Abb. 2.10). Die *Loop*-Sequenz konnte identifiziert werden und setzt sich aus den Aminosäuren –Ala–Val₃₂₁–Cys–Val–Asn–Val–Asp–Leu₃₂₇–Ala– zusammen, welche mehrheitlich apolaren Charakter aufweisen.

Die drei Kristallstrukturausschnitte in Abb. 2.10 ermöglichen einen schematischen Einblick in die entsprechenden Bindungstaschen der prokaryotischen, PAPS unabhängigen ASST. Die *Loop*-Sequenz ist je nach Inhibitor anders definiert und unterstreicht die These „*The guest organizes its host*“.^[87] In Abb. 2.10 (rechts) kann erkannt werden, dass der rechte Teil der *Loop*-Kette durch die Anwesenheit von **10** weniger gut definiert ist als in den beiden anderen Inhibitionen mit **9** bzw. **8**. Dies lässt vermuten, dass dieser Teil der *Loop*-Kette durch die Methylgruppe in **10** gestört wird. Durch das Wegklappen des *Loops* an dieser Stelle öffnet sich eine tiefe Bindungstasche (*Loop-Pocket*, Abb. 2.11), welche bei Bedarf in Folgeprojekten adressiert werden kann. Für die Modellierungstudien, welche im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurden, orientierte man sich jedoch zuerst an der Kristallstruktur 3ELQ mit geschlossener *Loop-Pocket*.

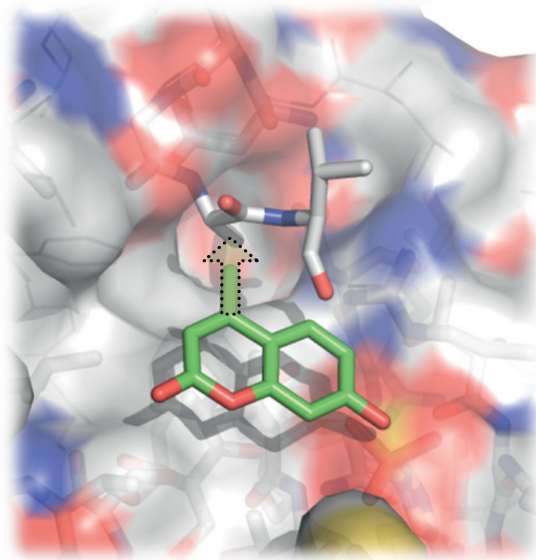


Abb. 2.11: Die Abbildung zeigt einen Ausschnitt von zwei überlagerten Kristallstrukturen. Die gezeigte Oberfläche stammt aus der Kristallstruktur 3ETS mit MUS (**3**, grün) als Substrat; das hervorstehende Valin stammt aus der anderen Kristallstruktur mit freiem Sulfat (3ELQ): Der Val321-Rest blockiert die *Loop-Pocket*. Die Methylgruppe des umgesetzten MUS (**3**, grün) scheint Valin verdrängen zu können, sodass die *Loop-Pocket* zugänglich wird.

2.8 Bindungstasche prokaryotischer ASST

ASST gehört zu den grössten periplasmatischen Enzymen und seine Struktur (Abb. 2.12) unterscheidet sich fundamental von anderen, charakterisierten Sulfotransferasen. ASST wird durch zwei 63.8 kDa schwere Untereinheiten (Homodimere) gebildet, welche jeweils aus einer *6-bladed- β -propeller*- und aus einer *β -sandwich*- Domäne bestehen. Die sechs propellerartig orientierten β -Faltblattstrukturen (Abb. 2.12, schwarz umrahmt) bilden einen konischen Kanal, in welchem das aktive Zentrum von ASST lokalisiert ist.

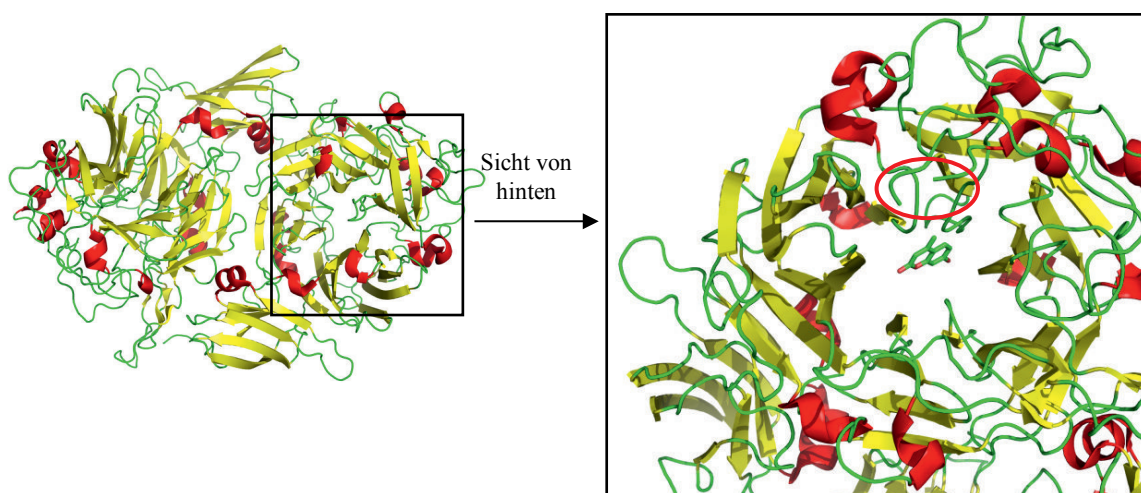


Abb. 2.12: Prokaryotische ASST (CFT073, 3ETS) dargestellt mit Rotfärbung für α -Helix-, Gelbfärbung für β -Faltblatt- und Grünfärbung für *Random-Coil*-Strukturen.

Abb. 2.13: Gezeigt ist Verbindung **10** (grün) in der aktiven Tasche von ASST. Die aktive Tasche wird durch sechs β -Faltblattstrukturen geformt. Die unterbrochene *Loop*-Sequenz ist rot umkreist.

2.9 Modellierung

2.9.1 Dockingstudien

An der *University of California* in San Francisco wurden von Dr. *Oliv Eidam* Dockingstudien an ASST durchgeführt, wobei zu Untersuchungszwecken die Kristallstruktur mit dem PDB-Code 3ELQ verwendet wurde (Bindungstasche enthält freies Sulfat; Studie wurde an der B-Kette durchgeführt, wobei His436 an ND1 protoniert wurde).^[88] Die Dockingstudien mit der KEGG-Datenbank^[89] (enthält 12'000 natürliche Verbindungen) zeigte auf, dass mehr als 30% aller sulfurylierten Verbindungen der Datenbank unter den besten 10% der *Hits* waren. Dieses Resultat hat an Glaubwürdigkeit gewonnen, nachdem das *in-silico* gedockte *para*-Nitrophenolsulfat (PNS, **2**) sehr gut mit der wirklichen Kristallstruktur von PNS in ASST übereinstimmte. Bei allen Hits der KEGG-Datenbank waren eine negative Ladung (Phosphat-, Sulfat- oder Carbonylgruppe) sowie hydrophobe Elemente grundlegende Motive der

gedockten Moleküle. Aus dieser Dockingstudie ging zudem hervor, dass phenolische Sulfate *in-silico* am besten waren, weshalb in einem nächsten Schritt die ZINC-Datenbank^[90] nach Phenolsulfat-Strukturanaloga durchsucht wurde. Von insgesamt 1995 gefundenen phenolischen Sulfaten haben deren 267 Stück bessere Ergebnisse als das beste Prozent der KEGG-Datenbank geliefert.

Zusammenfassend zeigte die Dockingstudie mit der KEGG-Datenbank auf, dass ASST spezifisch Sulfate bindet. Eine sulfatspezifische ZINC-Datenbanksuche zeigte, dass ASST *in-silico* bevorzugt phenolische Sulfate bindet, worauf hin ca. 200 Strukturen zur Nachverfolgung vorgeschlagen wurden. Im Speziellen soll erwähnt werden, dass drei Grundgerüste der 200 Strukturen schon bekannte ASST Substrate sind, namentlich Flavone (**11**, Antibiotikum), Picosulfate (**12**, Abführmittel) und Paraben (**13**, antimikrobielle und fungizide Wirkung).^[88]

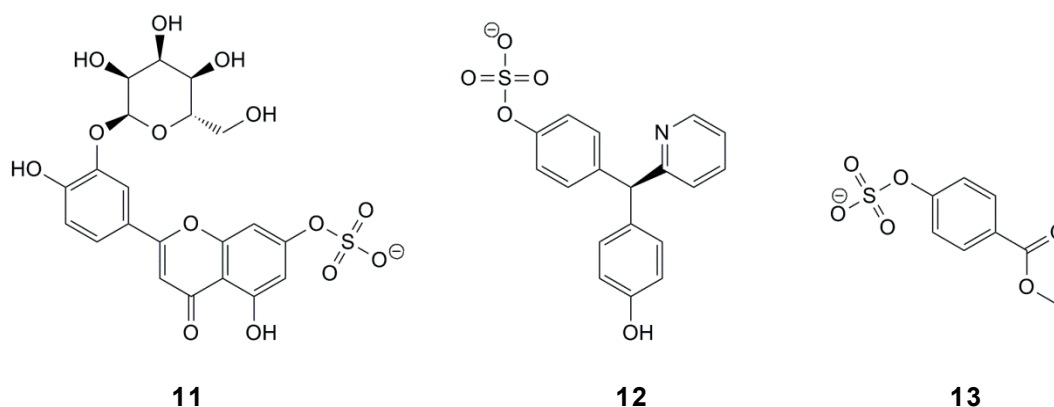


Abb. 2.14: Bereits bekannte ASST Substrate 11–13.

Die erwähnten Resultate der Dockingstudie wurden als Ausgangspunkt für das strukturbasierte Wirkstoffdesign mit MOLOC verwendet.

2.9.2 Mögliche Inhibitor-Gerüste für ASST

Beim Modellierung wurden zuerst Kohlenstoffgerüste gesucht, mit welchen die Enzymtasche gut ausgefüllt werden konnte. Danach wurden funktionelle Gruppen so in das Kohlenstoffgerüst eingefügt, dass Wechselwirkungen mit der aktiven Tasche möglichst vollständig abgesättigt wurden. In der folgenden Abbildung sind mögliche Inhibitor-Gerüste **14–17** für ASST gezeigt, welche zur Inspiration nachfolgender Inhibitorgenerationen dienen können. Im Rahmen dieser Arbeit wurde auf Inhibitoren mit dem biarylischen Grundgerüst (**17**) fokussiert, da diese Struktur über Suzuki-Kreuzkupplungen als erste Inhibitorgeneration am einfachsten modulierbar ist.

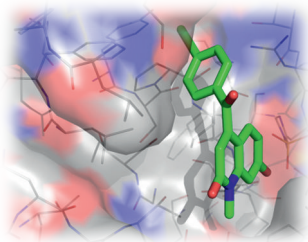
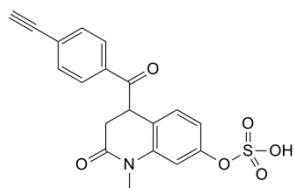


Abb. 2.15: Inhibitor **14** in der Bindungstasche von 3ETS.



14

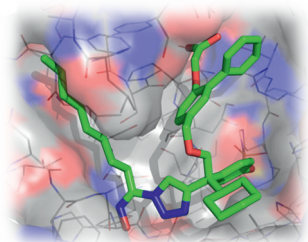
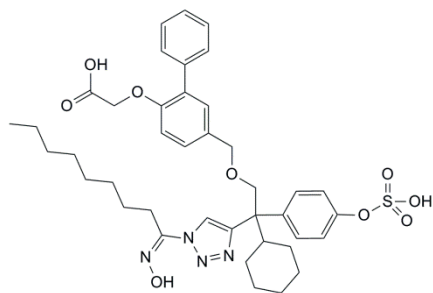


Abb. 2.16: Inhibitor **15** in der Bindungstasche von 3ETS.



15

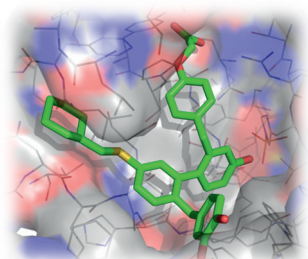
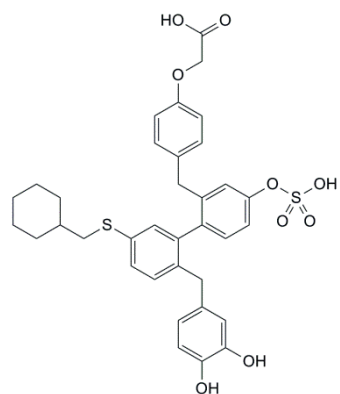


Abb. 2.17: Inhibitor **16** in der Bindungstasche von 3ETS.



16

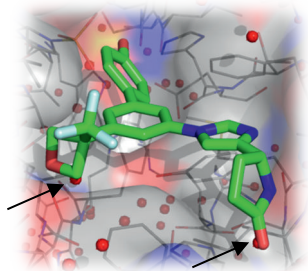
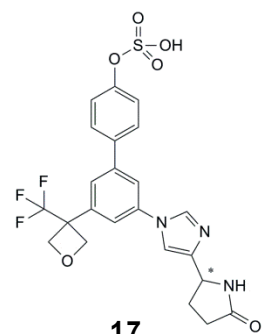


Abb. 2.18: Inhibitor **17** und Kristallwasser (rot) in der Bindungstasche von 3ELQ: **17** verdrängt zwei Kristallwasser (schwarze Pfeile).



17

In Abb. 2.19 ist der von MOLOC vorgeschlagene Bindungsmodus des Inhibitors **17** in der aktiven Tasche von ASST (3ELQ) gezeigt.

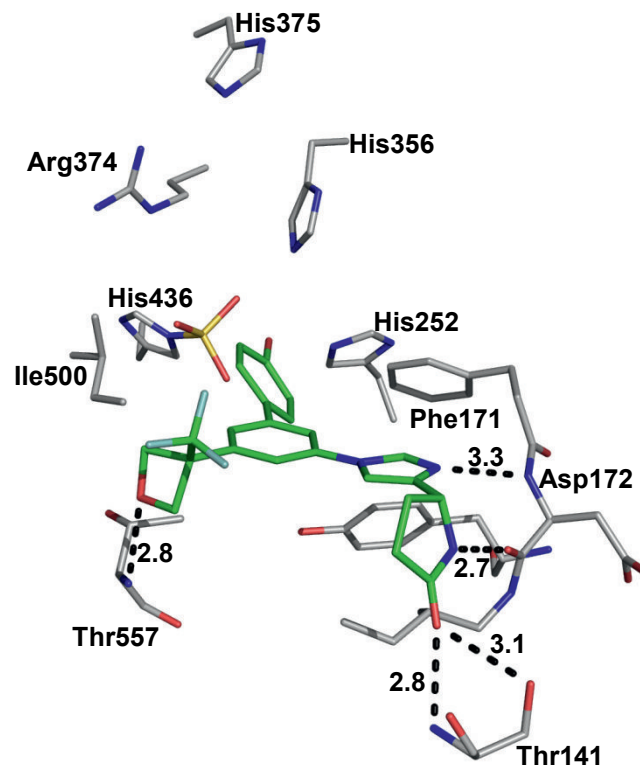
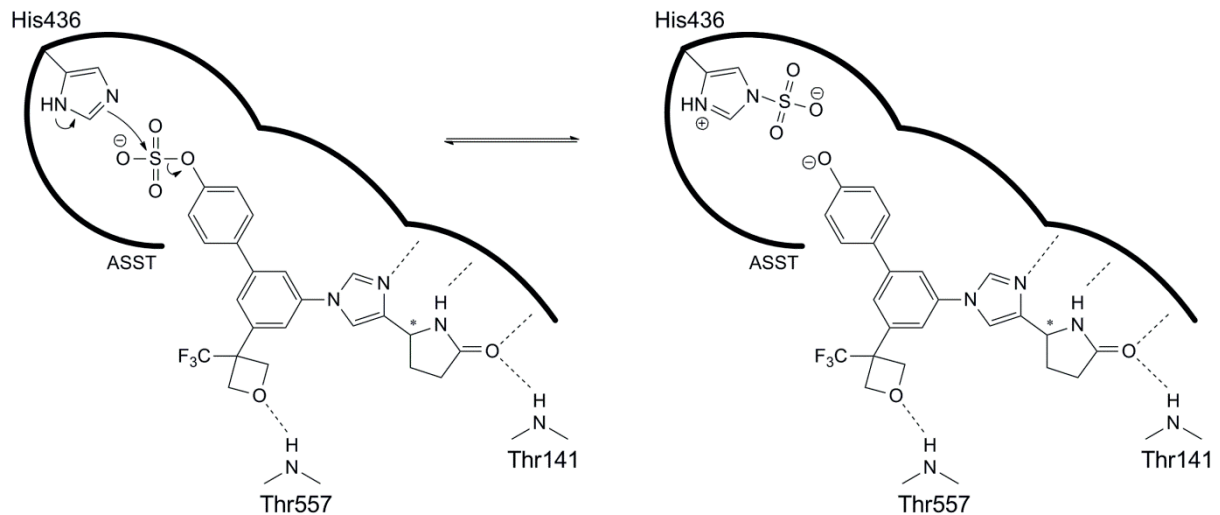


Abb. 2.19: Von MOLOC vorgeschlagene Bindung von **17** in der modifizierten aktiven Tasche von ASST (3ELQ). Die Modifikation besteht in der kovalenten Bindung des zuvor freien Sulfats an His436 analog den Kristallstrukturen 3ETT bzw. 3ETS.

Die Phenolgruppe zeigt in die Tasche hinein und bildet eine Wasserstoffbrücke mit His436–SO₃⁻ aus. Ein weiterer Ankerpunkt auf der linken Seite der aktiven Tasche wird erreicht durch eine Wasserstoffbrücke des Oxetansauerstoffs mit dem NH-Rückgrat von Thr557 (2.8 Å) und auf der rechten Seite durch eine Wasserstoffbrücke der Imidazoleinheit mit dem NH-Rückgrat von Asp172 (3.3 Å): mit diesen zwei weiteren Ankerpunkten sollte das Substrat gut in der Bindungstasche orientiert werden. Weitere intermolekulare Wechselwirkungen bestehen aus *van-der-Waals*-Wechselwirkungen mit der Enzymoberfläche und drei weiteren Wasserstoffbrücken, bestehend aus jener der Lactamcarbonylgruppe mit dem NH-Rückgrat von Thr141 (2.8 Å) und mit der Seitenkette von Thr141 (3.1 Å) sowie der Wasserstoffbrücke des Lactam-NH mit der Carbonylgruppe von Asp172. Die Affinität von **17** in ASST sollte durch die Tatsache unterstützt werden, dass zwei Kristallwassereinheiten aus der Bindungstasche verdrängt werden und somit Translationsentropie gewonnen wird.

2.9.3 Inhibitor versus Substrat

Die Inhibitoren auf dem neuen ASST-Projekt waren so ausgelegt, dass sie als phenolische Sulfate in die aktive Tasche von ASST diffundieren, von ASST umgesetzt werden (Sulfat wird vom Inhibitor auf das katalytisch wirksame His436 übertragen), durch anziehende Wechselwirkungen in der aktiven Tasche bleiben und so als ASST-Inhibitoren wirken.



Schema 2.1: Vorausgesetzte Wirkungsweise der ASST-Inhibitoren.

Exakterweise sind solche Verbindungen als Substrate zu nennen, da sie vom Enzym umgesetzt werden. Es war jedoch geplant, die Phenolsulfat-Kopfgruppe zuerst beizubehalten und nachdem ein brauchbares Inhibitorgerüst gefunden wurde, das Sulfat mit anderen Kopfgruppen zu ersetzen. In diesem Bericht sind die Inhibitoren also nicht mit den freien Phenolen, sondern mit den phenolischen Sulfaten gleichzusetzen, obwohl diese streng genommen als Substrate wirken.

SHMT-PROJEKT (MEDIKAMENTE GE-
GEN MALARIA)

3 SHMT-Projekt (Medikamente gegen Malaria)

3.1 Einführung

Malaria ist eine der weitverbreitetsten Infektionskrankheiten die ca. 300–500 Mio Menschen auf der ganzen Welt betrifft. Ungefähr 40% der Weltbevölkerung wohnen in Malaria-gefährdeten Gebieten (Abb. 3.1), welche sich rund um den Globus in subtropischen und tropischen Zonen befinden.^[91, 92] Die jährliche Sterberate beträgt weltweit ca. 1.1 Mio Menschen, von denen mehrheitlich schwangere Frauen und Kinder unter 5 Jahren betroffen sind.^[92]

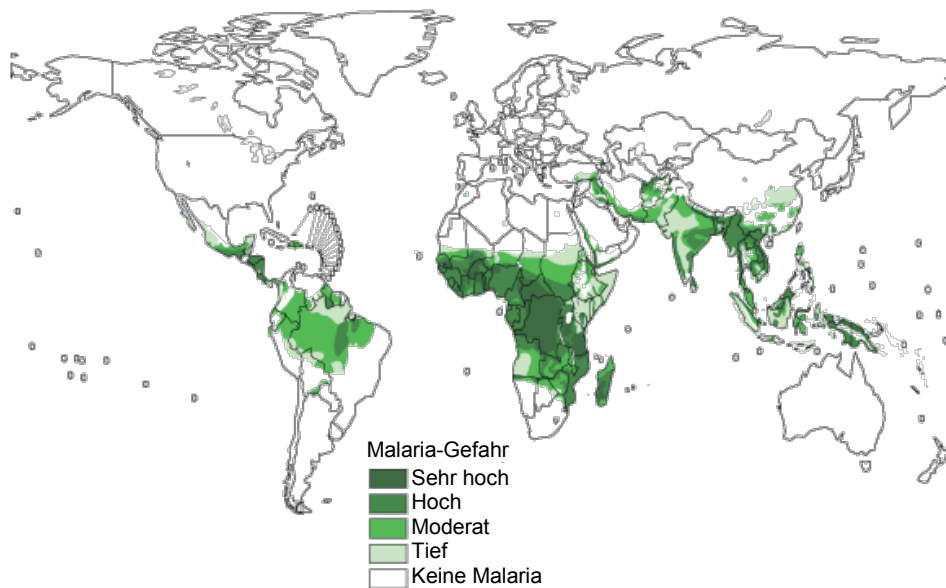


Abb. 3.1: Gebiete mit endemischer Malaria-Gefahr.^[93]

Malaria wird durch den Einzellerparasit *Plasmodium* verursacht, welcher sich über Stechmücken (*Anopheles*) in den menschlichen Körper einschleust, sich danach in der Leber vermehrt und anschliessend die roten Blutkörperchen angreift, welche in ihrer Funktion degenerieren und somit der Sauerstofftransport in lebenswichtige Organe zu Schaden kommt. Der Krankheitsverlauf von Malaria beginnt normalerweise 10–15 Tage nach dem Stich und der Blutmahlzeit einer infizierten, weiblichen *Anopheles* Stechmücke mit Grippe-artigen Symptomen wie Kopf- und Gliederschmerzen, Schüttelfrost, Krämpfe, Fieberschübe, Brechen und Durchfall, welches durch den hohen Salz- und Wasserverlust tödlich sein kann.^[94-96]

Es gibt fünf verschiedene human-pathogene Malaria Parasiten, welche unterschiedliche Krankheitsbilder hervorrufen:

- *Plasmodium falciparum* (verursacht die schlimmste Form von Malaria: Tropische M.)
- *Plasmodium vivax*
- *Plasmodium malariae*
- *Plasmodium ovale*
- *Plasmodium knowlesi*

Der Lebenszyklus aller Malariaerreger ist unterteilt in einen sexuellen- und einen asexuellen Teil, wobei der sexuelle Zyklus in der *Anopheles* Stechmücke (Wirt) und der asexuelle Zyklus im menschlichen Körper (Zwischenwirt) stattfindet (Abb. 3.2).

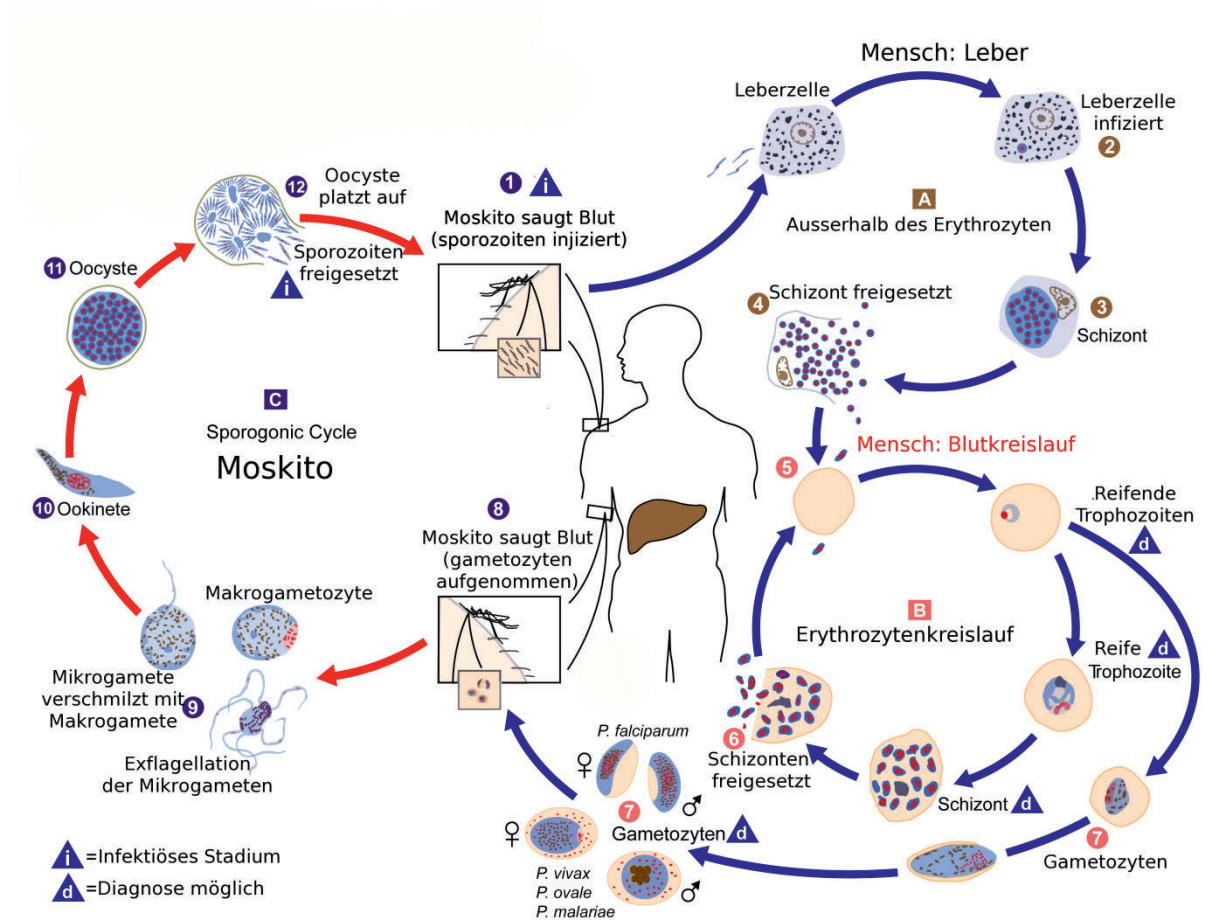


Abb. 3.2: Lebenszyklus der Malariaerreger (Plasmodien).^[97]

Mit dem Stich einer infizierten *Anopheles* Stechmücke dringen Sporozoiten in den menschlichen Körper ein (Abb. 3.2: Nr. 1) und gelangen über den Blutstrom zur Leber, wo sie entweder ungeteilt als Hypnozoit während Jahren vom Immunsystem unentdeckt in der Leber persistieren können (*Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale*) oder zum Leberschizont (Schizont: Vielkernige Zelle) heranreifen (Abb. 3.2; Nr. 3). Der Schizont vervielfacht sich in der Leberzelle zu einer Unzahl von Merozoiten, welche in den menschlichen Blutkreislauf abgegeben werden (Abb. 3.2; Nr. 4, 5). In der Blutbahn heften sie sich an die roten Blutkörperchen an und dringen in diese ein, wobei die Merozoiten zu einem Trophozoiten heranwachsen (ab diesem Stadium wird eine Diagnosestellung von Malaria erst möglich). Die Trophozoiten reifen unter Glukose- und Hämoglobinaufnahme weiter zu einem Schizont, welcher das rote Blutkörperchen aufgrund Raummangels zum Platzen bringt, somit die Merozoiten wieder im Blutkreislauf verteilt werden und der asexuelle Zyklus wieder von vorne beginnt. Da der Erythrozytenkreislauf (Abb. 3.2; B) ca. 2–3 Tage dauert, folgen nach der Freisetzung der

Merozoiten in den Blutkreislauf (Abb. 3.2; Nr. 6) die für Malaria charakteristischen, regelmässigen Fieberschübe.^[98, 99]

3.2 Medikamente gegen Malaria

In Abb. 3.3 ist eine Auswahl von Malariamedikamenten **18–20** gezeigt, bei welchen der genaue Wirkmechanismus zwar noch immer diskutiert wird, aber man davon ausgeht, dass **18–20** im Häm-Metabolismus des Parasiten intervenieren.^[99]

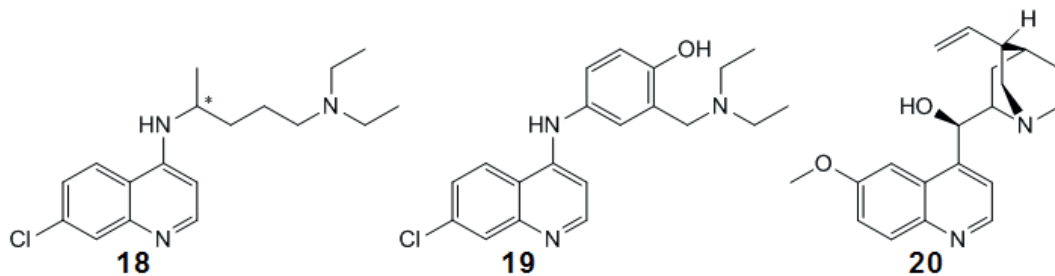


Abb. 3.3: Eine Auswahl an Malaria-Medikamenten: Chloroquin (**18**), Amodiaquin (**19**) und Chinin (**20**).

Während der Wachstumsphase im Erythrozytenkreislauf (Abb. 3.4) benötigen die Merozoiten grosse Mengen Hämoglobin und Glukose, wobei unter anderem das Abfallprodukt Häm mit gebundenem Fe(II) entsteht, welches in der Zelle akkumuliert. Sobald Fe(II) zu Fe(III) oxidiert und das sogenannte Ferri-Protoporphyrin IX (FPIX) entsteht, können in der Zelle toxische Oxidationsprozesse stattfinden. Um dies zu umgehen, kristallisiert der Parasit FPIX in einem supramolekularen Komplex (Hemozoin) aus, welcher schliesslich ungiftig für die Zelle ist.^[98, 100-103]

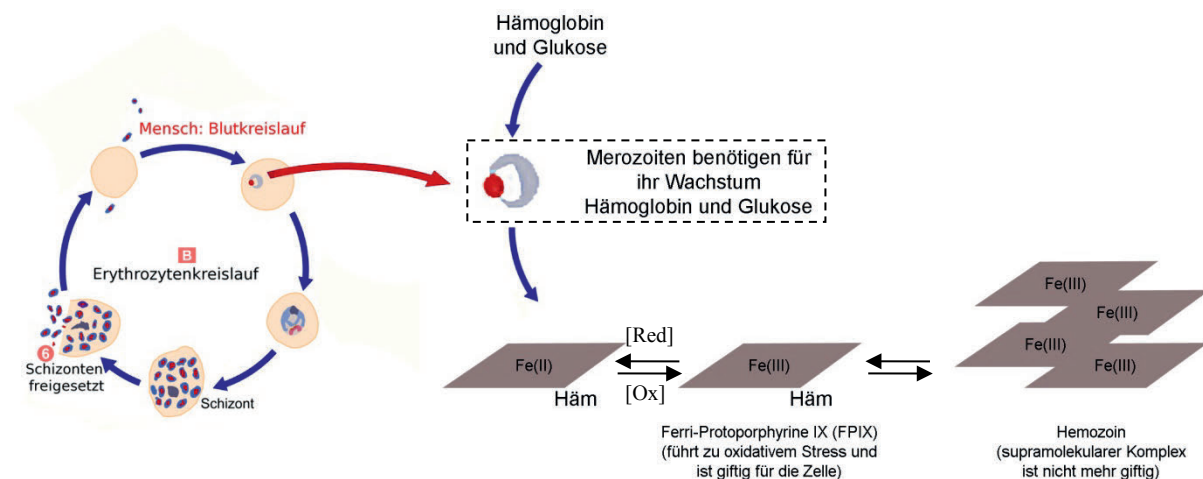


Abb. 3.4: Darstellung der Vorgänge während der Wachstumsphase der Merozoiten. In Anlehnung an^[97, 104].

Der oben gezeigte Chinolin-Wirkstoff Chloroquin (**18**) wirkt als Biokristallisations-Inhibitor und bildet mit FPIX stabile Komplexe. Somit erhöht sich die nicht-aggregierte Anzahl von FPIX in der Zelle, was für den Parasiten toxisch ist und schliesslich zu dessen Tod führt.^[105]

In Abb. 3.5 ist die Bildung des supramolekularen Hemozoin-Komplex auf atomarer Ebene gezeigt, wobei Eisen von der ersten freien Carbonsäure komplexiert wird und die zweite Carbonsäure die Dimere über eine Wasserstoffbrücke miteinander verbindet.^[104]

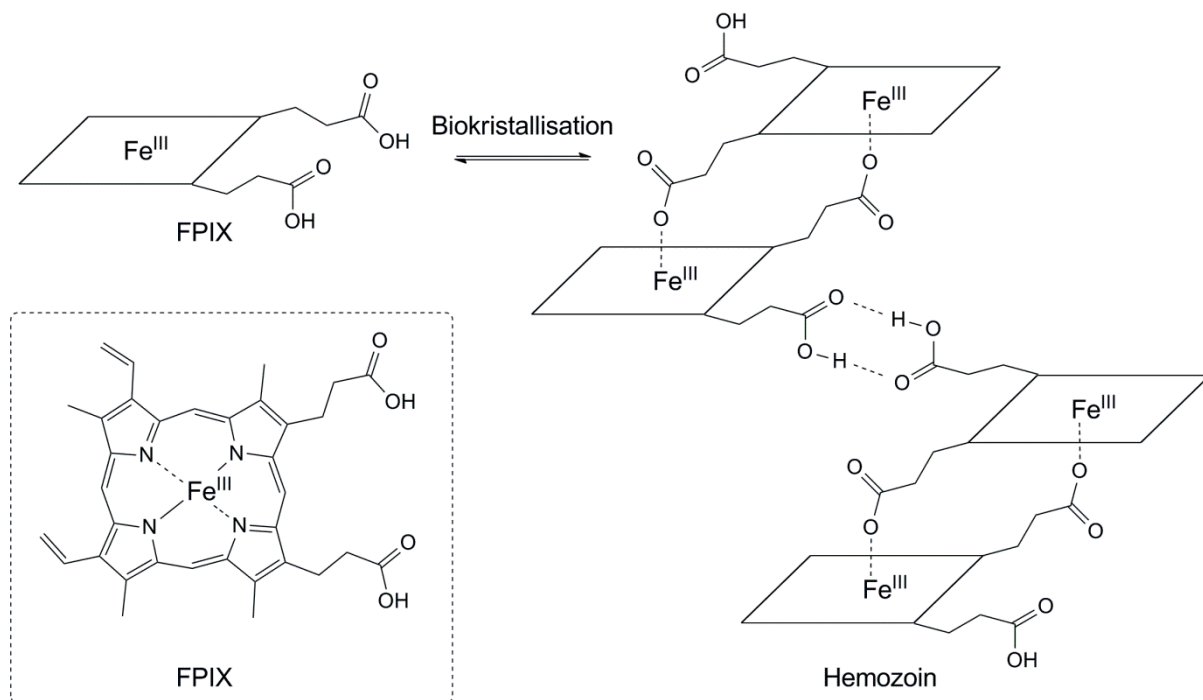


Abb. 3.5: Biokristallisation als Vorgang in *Plasmodium* zur Detoxifizierung von FPIX zu Hemozoin.

Das Hauptproblem im Kampf gegen Malaria besteht in der wachsenden Resistenzbildung der Plasmodien gegen praktisch alle vorhandenen Medikamente, welche zurzeit auf dem Markt sind.^[106, 107] Aus diesem Grund ist das Erforschen neuer Malariawirkstoffe mit neuen Wirkmechanismen unabdingbar und stellt momentan wohl die grösste Herausforderung dar.^[108]

3.3 Wissenstransfer von einem Herbizid- auf ein Malariaprojekt

Durch die Abspaltung der Agrochemiesparte aus Pharmafirmen vor einigen Jahren wurden viele, potenzielle Wirkstoffe für Pharmaprojekte nicht mehr in Betracht gezogen, obwohl Agrochemikalien auch strenge toxikologische Bedingungen erfüllen müssen und somit geringe Nebenwirkungen für den Menschen aufweisen sollten. Im Jahre 2004 wurde von BASF ein Herbizidprojekt gestartet, welches auf die Inhibierung des im Folatezyklus essentiellen Enzyms SHMT mit neuem Wirkstoffmechanismus abzielte. Nach intensiver Forschungsarbeit musste das Projekt sieben Jahre später dennoch gestoppt werden, da man zwar sehr aktive Verbindungen entwickeln konnte (sub-nM IC₅₀-Werte) aber die erwünschte Feldanwendung aufgrund schlechter ADME-Eigenschaften nie erreicht wurde. Bis zu diesem Punkt hat BASF sehr wertvolle strukturelle und pharmakologische Daten (Kristallstrukturen, Struktur-Aktivitäts-Beziehungen, Toxikologische Tests, etc.) auf SHMT der Pflanze *Arabidopsis*

thaliana (Acker-Schmalwand; Unkraut) sammeln können. Um diese Ressourcen trotz des gestoppten Herbizidprojekts nutzen zu können, wurden die dort erarbeiteten Verbindungen mittels *high-throughput screening* auf SHMT des Malaria-Erregers *P. falciparum* getestet, da auch im Kampf gegen Malaria neue Wirkmechanismen aufgrund steigender Resistenzen wichtig sind. Tatsächlich wurden sehr interessante *hits* gegen Malaria gefunden, welche zurzeit klinisch evaluiert werden.^[109-114] Beispielsweise zeigten 10 der von BASF getesteten Verbindungen sowohl eine hervorragende *in-vitro*-Aktivität auf *Plasmodium falciparum* mit IC₅₀-Werten von 8.3–223 nM als auch *in-vivo* (Maus)-Aktivität.^[115, 116] Die gefundenen Strukturen gehören zur Klasse der Pyrazolopyrane und werden in Abschnitt 3.5 (S. 31) genauer besprochen. Das SHMT-Projekt konnte somit erfolgreich von *A. thaliana* auf *P. falciparum* übertragen werden, obwohl zu diesem Zeitpunkt noch keine strukturellen Daten und auch keine Bindungsdaten für SHMT aus *P. falciparum* vorhanden waren. Überlagerungen der beiden SHMT-Primärstrukturen (*A. thaliana*, *P. falciparum*) zeigten jedoch eine hohe Übereinstimmung, sodass von Thomas Mietzner (BASF) ein Homologiemodell mit der PfSHMT Sequenz und der AtSHMT Kristallstruktur gemacht werden konnte^[115] und somit Möglichkeiten für strukturbasiertes Wirkstoffdesign auf dem neuen SHMT-Malariaprojekt vorhanden sind.

3.4 SHMT als *Target*

Zwischen dem späten Trophoziten- und Schizontenstadium (Abb. 3.2; Erythrozytenkreislauf) benötigt *Plasmodium* für die Replikation eine grosse Menge an Folat (**21**) und Nukleotiden.^[117] In diesem Stadium ist eine erhöhte Expression des SHMT-Gens in *Plasmodium* messbar.^[117] SHMT ist Teil des Folatzyklus (Abb. 3.6) und transferiert ein Methylenäquivalent (CH₂) von Serin (**22**) auf Tetrahydrofolat (THF, **23**), welches in einem späteren Zeitpunkt des Folatzyklus die Synthese von Deoxythymidin-Monophosphat (dTMP, **24**) ermöglicht, was als Nukleotid-Vorgänger für die DNA-Synthese gebraucht wird. Dies bestärkt die wichtige Rolle dieses Enzyms im Stoffwechsel von *Plasmodium* und bestätigt SHMT als Wirkstoff-*Target* für potenzielle Malariamedikamente.^[117-120] SHMT reguliert Zellfunktionen wie den C1-Transfer in Methionin und Serin, die Synthese von Glycin und DNA-Basen sowie den Histidin- und Formiatabbau. THF (**23**) wirkt im Folatzyklus als zentrales Molekül (Träger des Methylenäquivalents) und ist für Säugetiere essentiell (Aufnahme von Folat (**21**, Vitamin B9)) während Bakterien, Pflanzen und Protozoen (wie z.B. *Plasmodium falciparum*) THF (**23**) aus der Biosynthese gewinnen.^[121, 122]

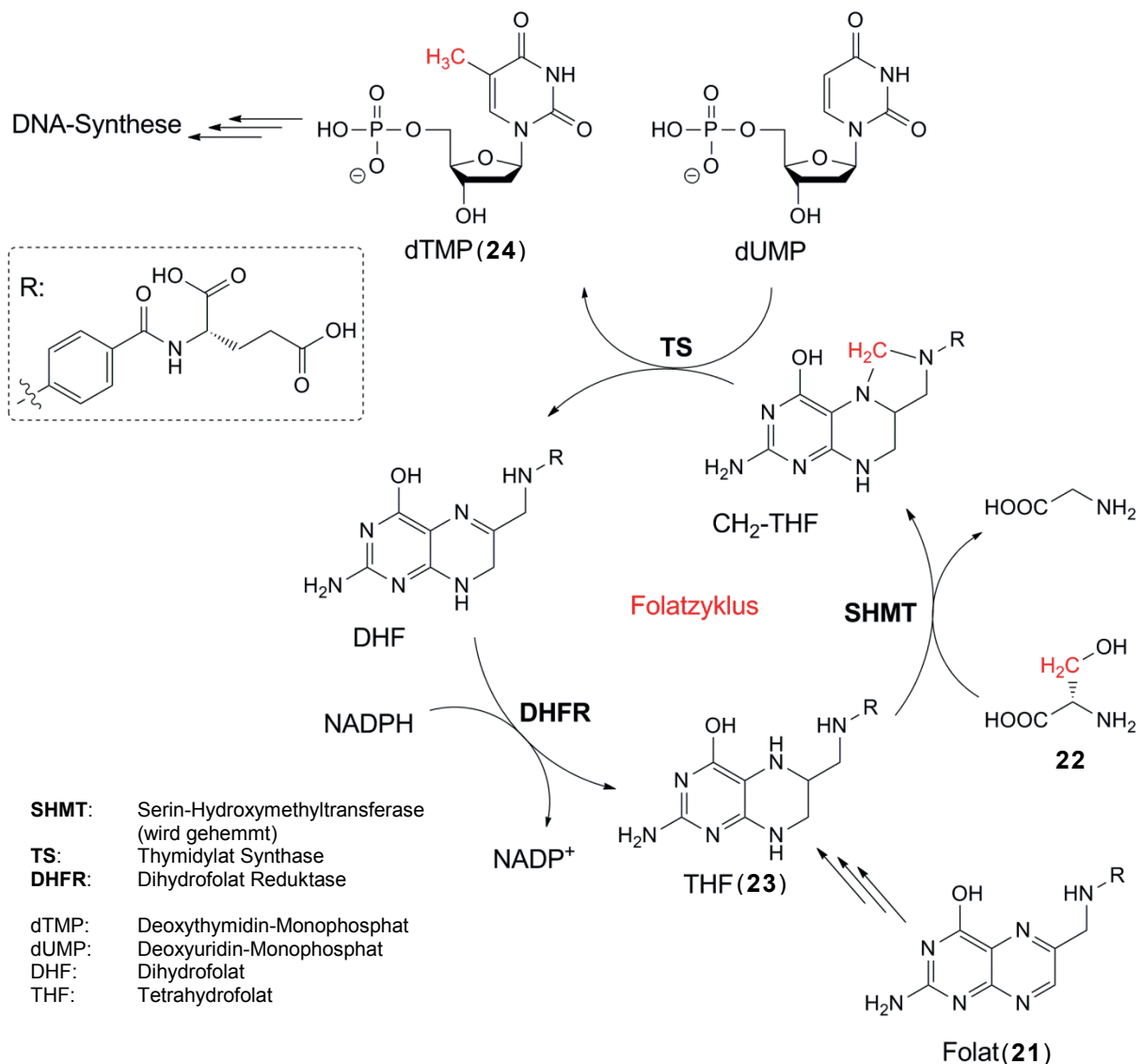


Abb. 3.6: Folatzyklus: SHMT ist als integraler Bestandteil des Folatzyklus wichtig für die Synthese von DNA-Bausteinen; THF (23) fungiert dabei als Träger des Methylenäquivalents (CH₂).^[121, 122]

In Abb. 3.7 ist ein Ausschnitt aus dem Folatzyklus gezeigt, der von SHMT katalysiert wird. Der Methylen-Transfer von Serin (22) auf THF (23) benötigt Pyridoxal-5'-phosphat (25, PLP, Vitamin B6) als Kofaktor, welcher die entsprechenden Aminosäuren Serin (22) und Glycin (26) über das Imin-Ion aktiviert. Der Vorgang ist zwar reversibel aber zur Vereinfachung wird hier nur die Umsetzung von THF (23) zu CH₂-THF besprochen. In einem ersten Schritt wird Serin (22) durch Iminierung mit PLP (25) aktiviert. Danach folgt eine Deprotonierung am C α des gebundenen Serins sowie eine Wasserabspaltung. Als nächster Schritt wird der Methylenkohlenstoff von Serin kovalent an THF (23) gebunden, sodass nach entsprechenden Umprotonierungen Glycin (26) und CH₂-THF als Produkte dieses Zyklus erhalten werden.^[123-125] In der Mitte von Abb. 3.7 ist ein mit Pymol generiertes Bild (Kristallstruktur: 1EJI von SHMT einer Maus) dargestellt,^[126] welches die Anordnung von PLP (25) und THF (23) in der aktiven Tasche illustriert.

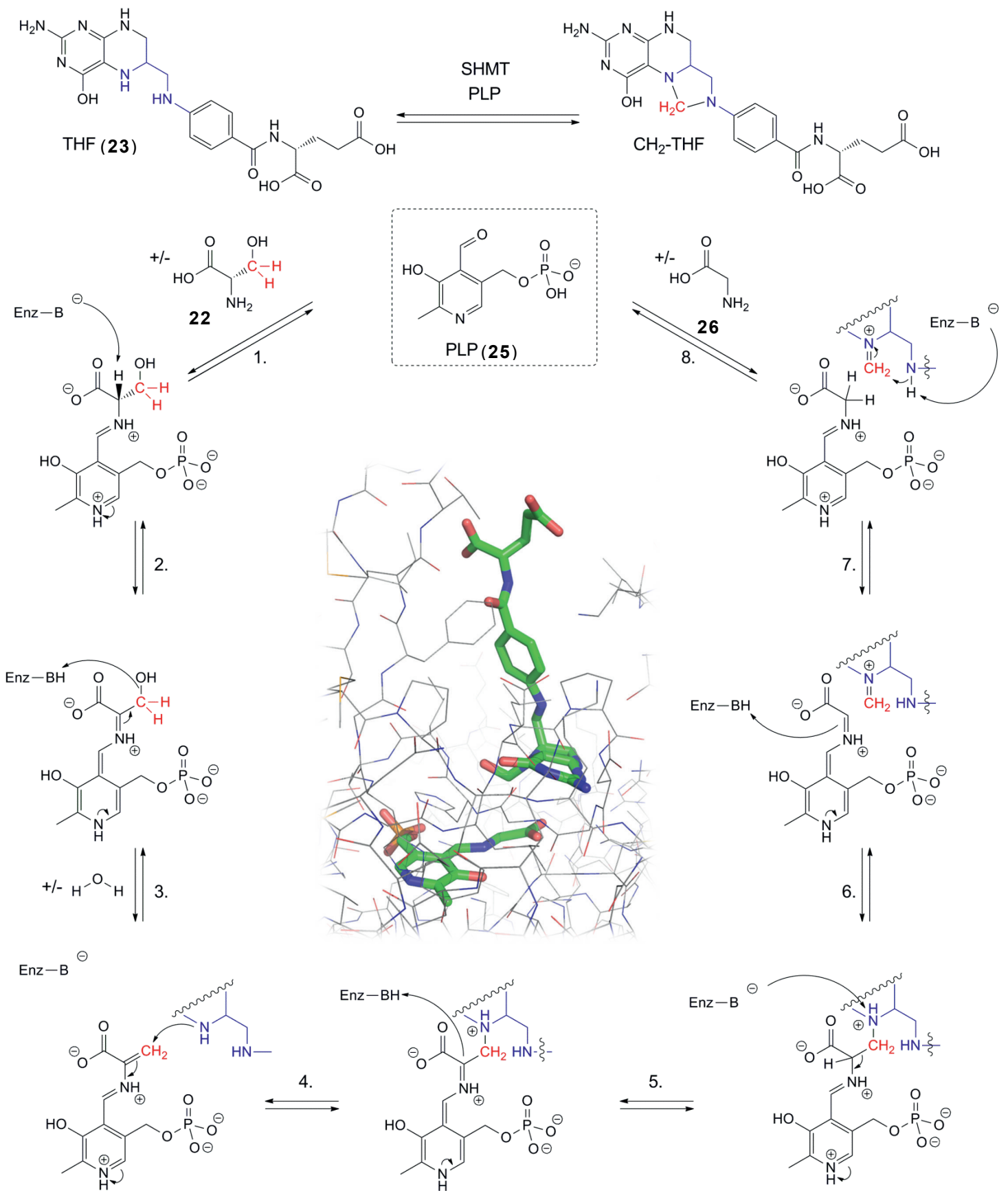


Abb. 3.7: Katalytischer SHMT-Zyklus mit PLP (25) als Kofaktor.^[123] In der Seitenmitte ist ein Ausschnitt (mit Pymol gemachtes Bild) der Kristallstruktur (PDB-Code: 1EJI, 2.9 Å) mit PLP (25) und THF (23) in SHMT (Maus), was dem Schritt 6→7 entspricht.

3.5 Pyrazolopyrane als SHMT-Inhibitoren

Während der siebenjährigen Forschungsarbeit auf dem erwähnten Herbizid-Projekt bei BASF konnte die Aktivität der ersten *screening hits* (z.B. Verbindung (±)-**27**) von mikromolaren zu sub-nanomolaren IC₅₀-Werten (z.B. Verbindung (±)-**28**) verbessert werden (Abb. 3.8).

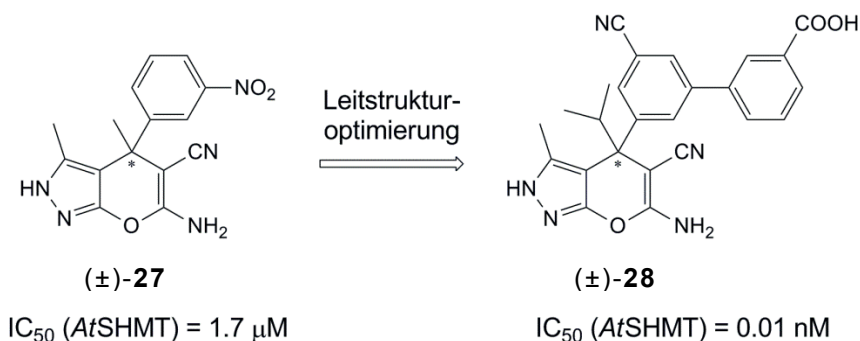


Abb. 3.8: Leitstrukturoptimierung der Pyrazolopyrane vom HTS *hit* (±)-**27** zu (±)-**28**.

Untersuchungen zur Struktur-Aktivitätsbeziehung (SAB) von BASF auf den Pyrazolopyran-Derivaten sind im Folgenden kurz zusammengefasst (Abb. 3.9): Änderungen am Pyrazolopyran-Gerüst führten stets zu einem signifikanten Verlust an Aktivität, weshalb dieses beibehalten werden muss. Zudem ist die Aktivität am besten, wenn der Rest (R¹) auf dem Pyrazolring eine Methylgruppe und der Rest (R²) am stereogenen Zentrum eine Isopropylgruppe ist. Die Positionen R³ und X bieten Spielraum für strukturelle Anpassungen und weitere SAB-Untersuchungen. Ein Vergleich der beiden Enantiomere (R/S am Chiralitätszentrum) hat gezeigt, dass grosse Unterschiede mit >50 fach erhöhter Aktivität messbar sind. Bis zu diesem Zeitpunkt war es aber noch nicht möglich, die absolute Konfiguration des aktiveren Enantiomers zu bestimmen.

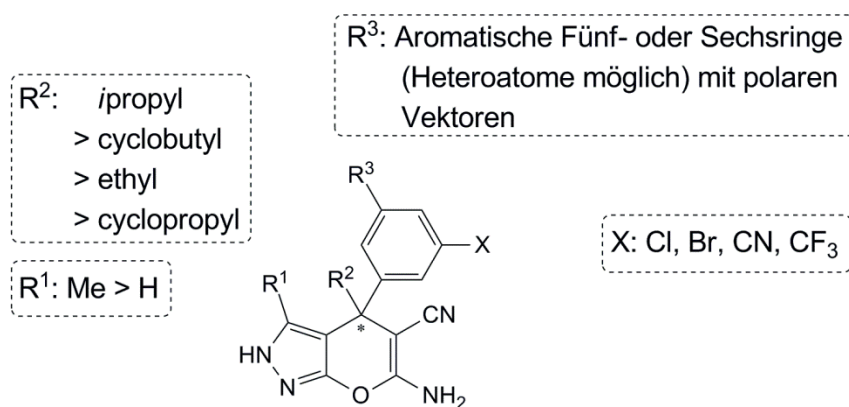


Abb. 3.9: Struktur-Aktivitätsbeziehung der Pyrazolopyrane.

Während des Optimierungsprozesses wurden insgesamt sechs Kokristallstrukturen von Pyrazolopyran-Derivaten mit *At*SHMT erhalten. Anhand dieser Daten wurde ersichtlich, dass Pyrazolopyrane wie z.B. Verbindung (*S*)-**29** (Abb. 3.10, grün) in der THF (**23**)-Tasche binden und so in den SHMT-Zyklus eingreifen (Abb. 3.10, Mitte).

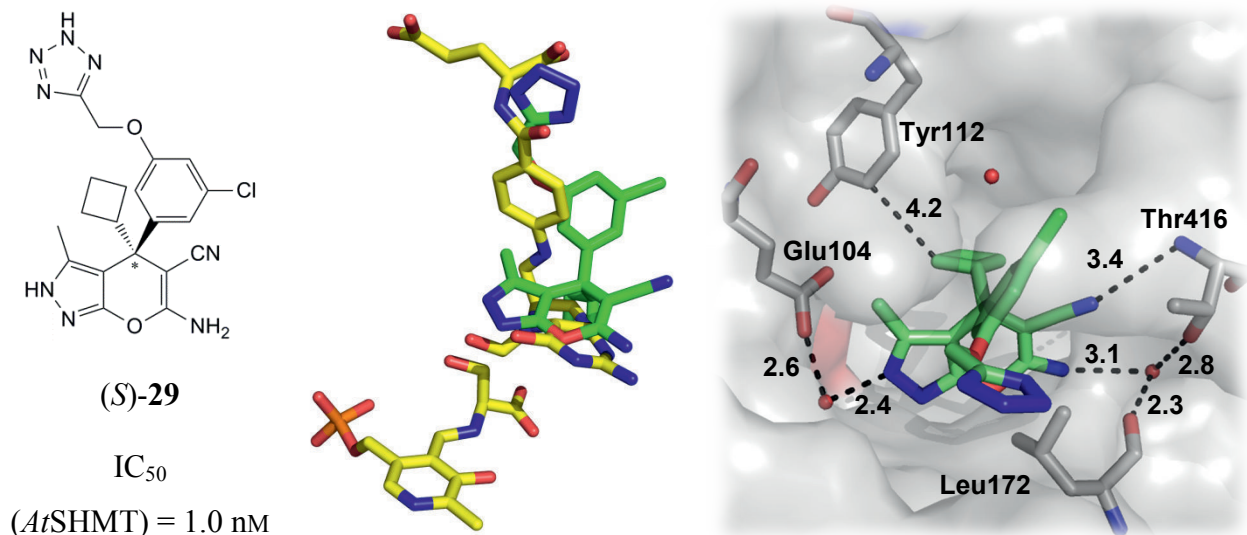


Abb. 3.10: Links: Nanomolarer Inhibitor (*S*)-**29** aus der BASF-Herbizid-Forschung. Mitte: Kokristallstruktur von (*S*)-**29** (grün) und PLP (**25**, gelb) gebunden in *At*SHMT und überlagert mit THF (**23**, gelb) aus der Kristallstruktur 1EJ1. Rechts: (*S*)-**29** in der aktiven Tasche von *At*SHMT (Distanzen sind in Å angegeben).

In Abb. 3.10 (rechts) ist die Kristallstruktur von (*S*)-**29** gezeigt, wobei sich der Bindungsmodus der Pyrazolopyrane in *At*SHMT offenbart. Tief in der aktiven Tasche bildet das Pyrazolopyrangerüst ein ausgedehntes Wasserstoffbrückennetzwerk aus. Die Nitrilgruppe wirkt als Akzeptor (H-Brücke mit NH von Thr416) und die exozyklische Aminogruppe sowie der Pyrazolring stellen Donoren in einer Kristallwasser-überbrückten Wasserstoffbrücke dar. Der Methylrest auf dem Pyrazolring sowie der Cyclobutylrest am Chiralitätszentrum zeigen in apolare Regionen der Bindungstasche und tragen mittels *van-der-Waals*-Kontakten zur Bindungsaffinität bei. Der Tetrazolomethoxy-Rest (= R³ in Abb. 3.9) zeigt aus der engen Tasche an die oberflächenexponierte Stelle und kann entsprechend variiert werden.

Nach dem Erhalt der *At*SHMT-Kristallstrukturen wurde der Bindungsmodus der Pyrazolopyrane auf dem *Pf*SHMT-Homologiemodell mittels *Molecular Modeling* untersucht und angepasst, womit rationales Wirkstoffdesign auf SHMT des Malaria-Erregers *Plasmodium falciparum* möglich wurde. Der Bindungsmodus der Pyrazolopyrane in *Pf*SHMT ist dem des pflanzlichen Enzyms sehr ähnlich. Das Grundgerüst der Pyrazolopyrane ist wiederum in einem ausgedehnten Wasserstoffbrücken-Netzwerk involviert. Die Nitrilgruppe wirkt als Wasserstoffbrückendonator (zu NH von Thr357), die exozyklische Aminogruppe sowie auch der Pyrazolring sind Akzeptoren Kristallwasser-verbrückter Wasserstoffbrücken zu Glu56 resp.

Cys125/Thr357 und der Sauerstoff des Pyranrings wirkt als Akzeptor einer Wasserstoffbrücke zu Thr183.

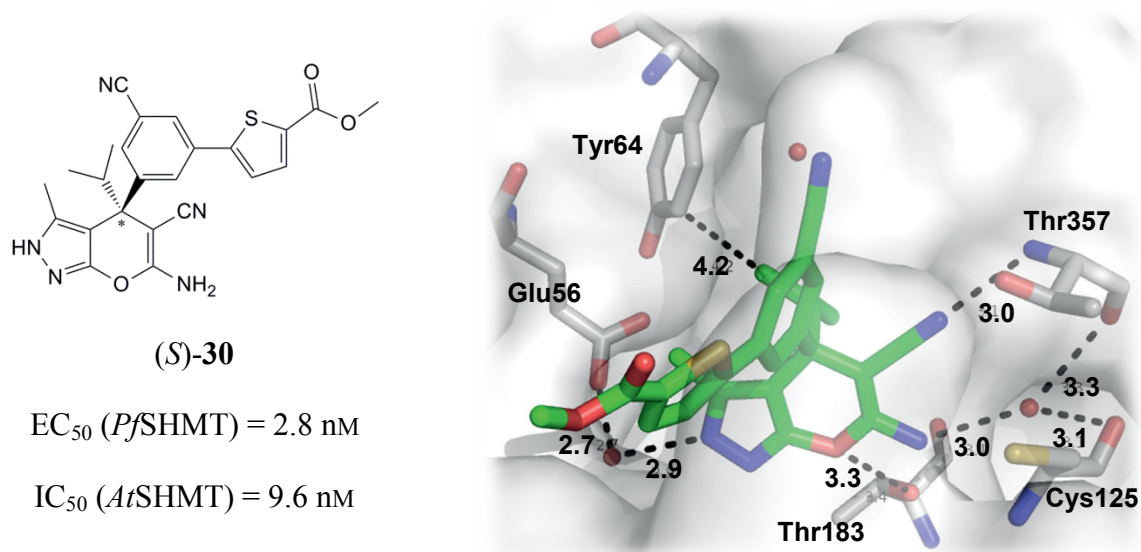


Abb. 3.11: Vorgeschlagener Bindungsmodus von (S)-30 im *Pf*SHMT Homologiemodell (Distanzen sind in Å angegeben).

Als letztes Beispiel ist der von MOLOC vorgeschlagene Bindungsmodus für die Zielverbindung **31** des SHMT-Projekts dieser Arbeit gezeigt, wobei das Pyrazolopyran-Grundgerüst erneut stark über Wasserstoffbrücken verankert ist (nicht mehr detailliert erwähnt). Der Methoxycarbonyl-Substituent (Abb. 3.11) wurde durch einen Alkylaminocarbonyl-Substituenten (Chlorquin-Seitenkette, Abb. 3.12) ausgetauscht, um die Löslichkeit in wässrigen Systemen zu erhöhen und somit verbesserte *in-vivo*-Aktivität anzustreben.

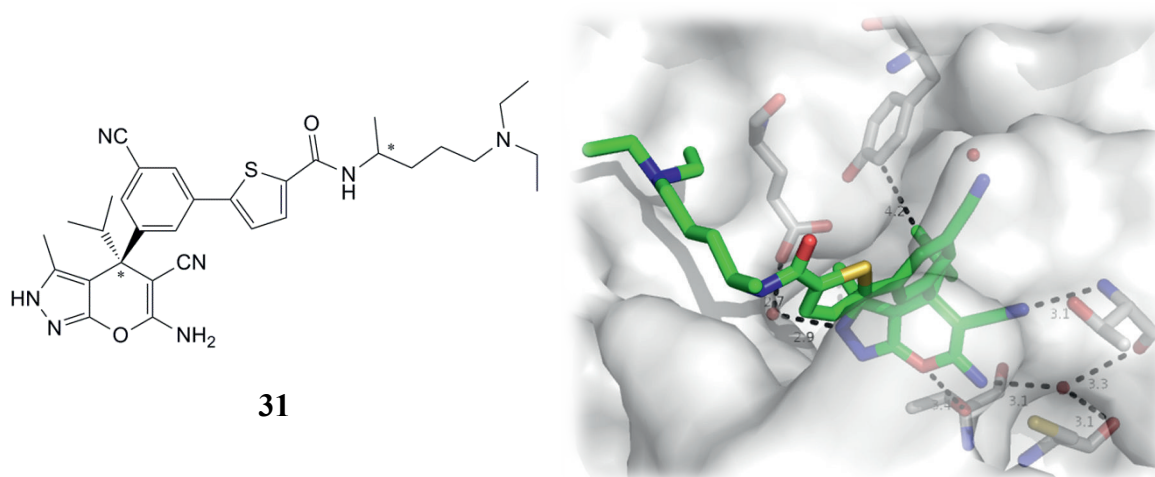


Abb. 3.12: Mit MOLOC modellierter, potenzieller Inhibitor **31**.

ZIELE DER DOKTORARBEIT

4 Ziele der Doktorarbeit

4.1 ASST-Projekt

Die drei Hauptfragen, welche im Zusammenhang mit dem ASST-Projekt stehen, sind:

1. Wie können polare, aktive Bindungstaschen erfolgreich inhibiert werden?
2. Wieso muss das ASST-Substrat aromatisch sein (Phenol vs. Alkohol)?
3. Was für Sulfat-Surrogate können sonst noch verwendet werden?

Die erste Fragestellung ist in Abb. 4.1 illustriert und es zeigt die unterschiedliche Inhibitoraffinität im apolaren (Abb. 4.1, oben) oder polaren (Abb. 4.1, unten) Fall. Während dem ein apolarer Inhibitor (schwarz) im Körper von Wasser (rote Punkte) umgeben ist, erfährt dieser eine nicht bevorzugte Wechselwirkung, welche jedoch wegfällt, sobald der unpolare Inhibitor in die unpolare aktive Tasche bindet. Die aus der aktiven Tasche verdrängten Wassermoleküle gewinnen im apolaren Fall (oben) nicht nur Translationsentropie sondern auch Enthalpie durch das Ausbilden möglicher Wasserstoffbrücken im Umgebungswasser. Zusammen mit der apolaren *van-der-Waals*-Wechselwirkung zwischen Enzym und Inhibitor bilden diese drei wichtigen Faktoren den Ursprung der Treibkraft für die apolare Inhibitorbindung.

Im Gegensatz zum apolaren Fall sind ein polarer Inhibitor (Abb. 4.1, orange) sowie eine polare aktive Tasche (Abb. 4.1, rosa) gerne von Wasser umgeben, sodass die Treibkraft für den *van-der-Waals*-Kontakt zwischen Inhibitor und aktiver Tasche bereits reduziert ist. Zudem entfällt der Enthalpiegewinn der Wassermoleküle mit dem Umgebungswasser, da die Wassermoleküle in der polaren aktiven Tasche bereits Wasserstoffbrücken ausbilden können.

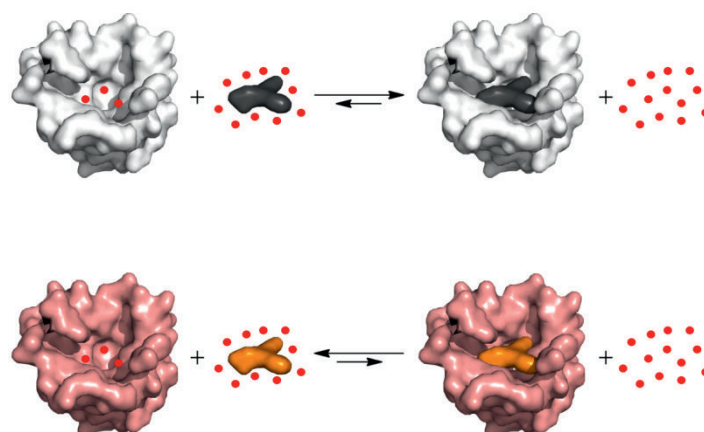


Abb. 4.1: Affinität von apolaren (schwarz) bzw. polaren (orange) Inhibitoren zu apolaren (hellgrau) bzw. polaren (rosa) enzymatischen Bindungstaschen: Im polaren Fall (unten) erfährt der Inhibitor Konkurrenz durch die Hydratation der Bindungstasche und der damit verbundenen Enthalpie (rote Punkte stellen Wassermoleküle dar).

Die zweite Fragestellung kann mit elektronischen oder sterischen Einflüssen beantwortet werden: Ist der Grund für die Präferenz von ASST, phenolische Sulfate bevorzugt umzusetzen, eine Frage der Anionstabilisierung und somit abhängig vom pK_a -Wert der jeweiligen Verbindung oder liegt der Grund im geringeren sterischen Anspruch von Phenolen gegenüber den entsprechenden Cyclohexanolen?

Die dritte Fragestellung soll das chemische Repertoire für die polaren Kopfgruppen (phenolisches Sulfat) erweitern und Sulfat-Surrogate hervor bringen.

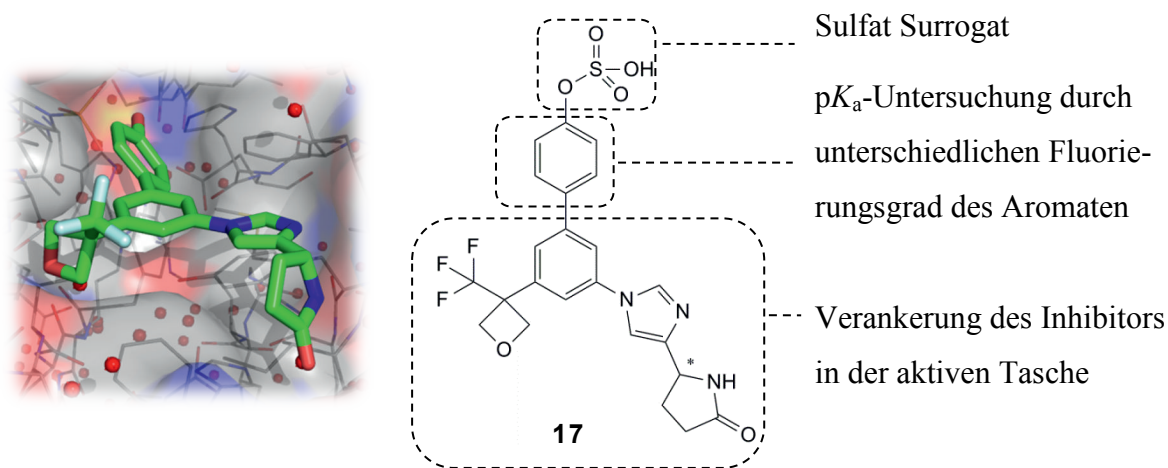


Abb. 4.2: Übersicht und Erklärungen zum geplanten Inhibitor-Design am Beispiel von **17**.

4.2 SHMT-Projekt

In vorgängigen Arbeiten – durchgeführt von Dr. *Michael Seet* – konnte ein potentieller SHMT Inhibitor (**30**, $EC_{50} = 2.8$ nM auf *P. falciparum* NF54) mit vielversprechender *in-vitro*-Aktivität synthetisiert werden.

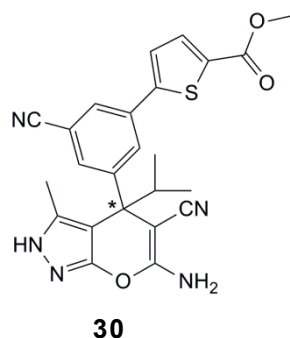
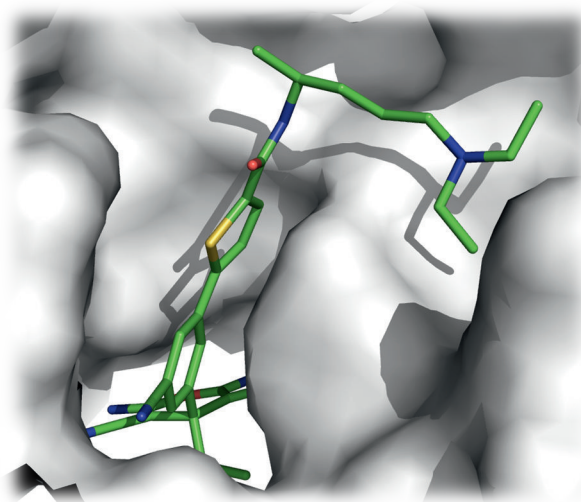
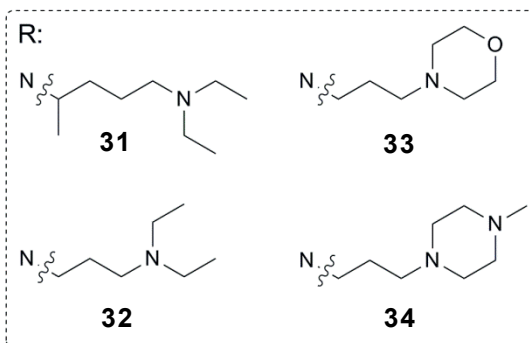
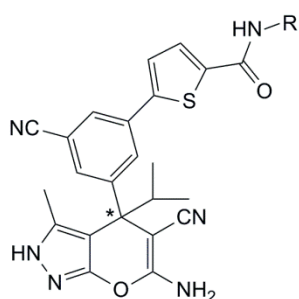


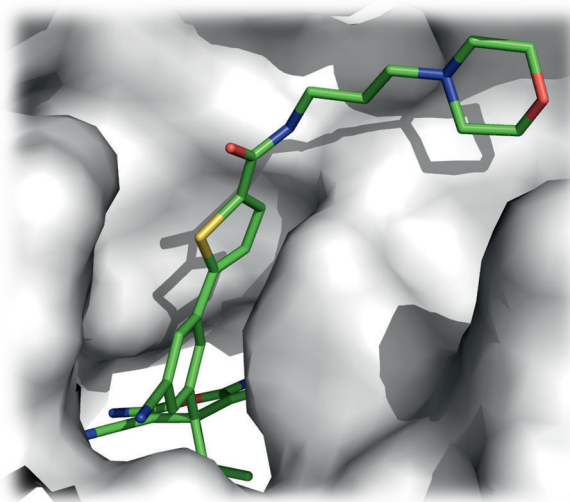
Abb. 4.3: Potenzieller SHMT-Inhibitor (**30**) mit hervorragender *in-vitro*-Aktivität ($EC_{50} = 2.8$ nM auf *P.f.* NF54).

Das SHMT-Projekt ist eine Zusammenarbeit mit der Industrie und es beinhaltet die Synthese von neuen SHMT-Inhibitoren sowie die Aufreinigung und Charakterisierung bereits vorhandener Derivate von BASF. Die neuen Inhibitoren sollen eine erhöhte Löslichkeit sowie eine verbesserte Zellpermeabilität haben, um auch eine bessere *in-vivo*-Aktivität anzustreben. Für

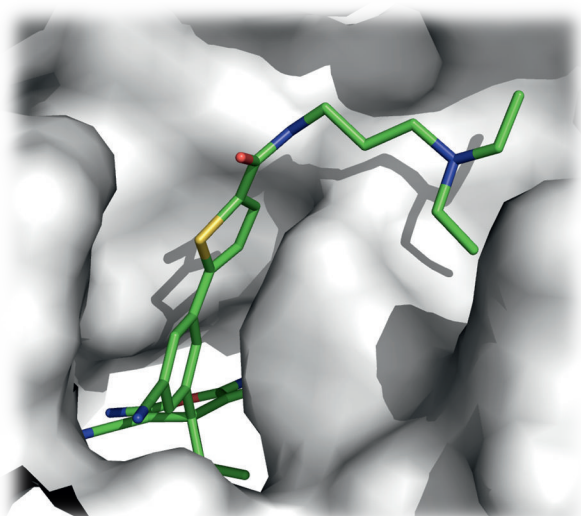
diesen Zweck soll der im Inhibitor–Enzym-Komplex oberflächen-exponierte Teil der Inhibitoren mit polaren oder protonierbaren Gruppen ausgestattet werden, was zu den neuen Derivaten **31–34** führt.



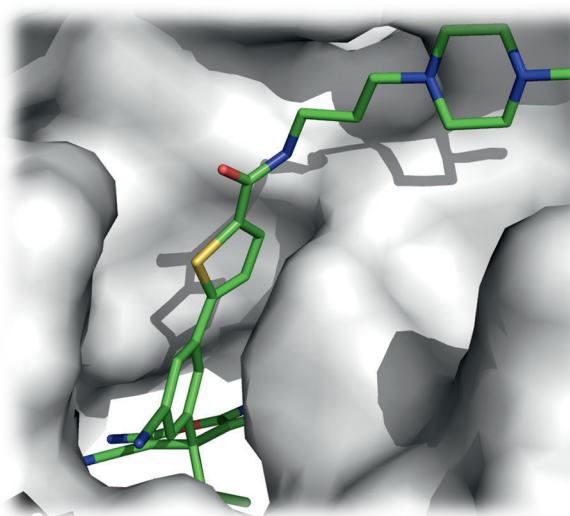
31



33



32



34

THEORETISCH SYNTHETISCHER TEIL

5 Theoretisch synthetischer Teil

5.1 ASST-Projekt

Das ASST-Projekt wurde durch folgende Personen tatkräftig unterstützt:

Prof. Dr. *François Diederich (modeling)*, Prof. Dr. *Rudi Glockshuber* (Kollaboration auf biologischer Seite), Dr. *Goran Malojčić* und *Hiang Dreher-Teo* (Hilfe zur Einarbeitung in ASST-Expression, -Reinigung, -Kristallisation und -soaking, Durchführung erster Kokristallstrukturmessungen am PSI), Dr. *Stefan Warmuth* (Untersuchung der ersten Kokristalldaten (Inhibitoren 1. Generation), Dr. *Thomas Spirig* (ASST-Expression, -Reinigung und -Kristallisation, Durchführung kinetischer Tests ab 2. Inhibitorgeneration), Dr. *Martin Schärer* (ASST-Kristallisation, -soaking, -Kokristallisation und Durchführung zahlreicher Kokristallstrukturmessungen am PSI sowie Auswertung der Daten (Auffinden des Sulfohistidin-Komplex stammend von ASST-Inhibitoren), Dr. *Bernd Schweizer*, Dr. *Nils Trapp* und *Michael Solar* (Kristallstrukturmessungen), *Oliver Dumele* (DFT-Berechnungen), *Arman Nilforoushan* (Semester- und Masterarbeit: Hilfe in der Synthese der Inhibitoren 2. und 3. Generation), *Michael Lerch* (Semesterarbeit: Hilfe in der Ausarbeitung der Sulfatierungsmethode), *Andrea Marti* (Hilfe in der Synthese von Oxetan-3-on im Rahmen des OCP-II), *Thomas Schwander* (Hilfe in der Synthese des monofluorierten Bausteins der Inhibitoren 3. Generation im Rahmen des OCP-II), *Federica Richina* (Hilfe in der Synthese des Acetonitril-Bausteins der Inhibitoren 3. Generation im Rahmen des OCP-II).

5.1.1 Einführung

Das ASST-Projekt war ein völlig neues Projekt, bei dem weder auf chemische noch biologische Erfahrungen zurückgegriffen werden konnte. Die Hauptschwierigkeiten vom ASST-Projekt lagen im Fehlen von Leitstrukturen und Inhibitor–Enzym-Kokristallkomplexen, einem frühen Wegzug der Kollaborationsperson und dem damit verbundenen *know how*-Verlust auf biologischer Seite, dem Lösen biologischer Probleme (ASST-Expression, kinetischer *Assay*), der herausfordernden Oxetan- und Sulfatsynthesechemie sowie der Instabilität der Produkte. Trotz allem konnten vielversprechende Resultate erhalten werden, was auf eine Weiterführung dieses Projekts hoffen lässt.

Aufbauend auf den Resultaten eines *in-silico screenings* (Abschnitt 2.9.1, Seite 18) wurde **17** in Abb. 5.1 als potenzieller ASST-Hemmer der ersten Generation in einem *de-novo*-Design mit MOLOC vorgeschlagen. Im Laufe dieses Projekts führten chemische sowie biologische Erkenntnisse zur Anpassung und Entwicklung der zweiten und dritten Inhibitorgeneration. Merkmale der zweiten Generation sind unterschiedlich fluoriierte Phenole, Ammoniumstabilisierte phenolische Sulfate sowie Vereinfachungen im unteren Teil des Moleküls. In der dritten Generation wurde Oxetan durch andere Wasserstoffbrückenakzeptoren wie $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$ und $-\text{F}$ ausgetauscht, was in Abb. 5.1 dargestellt ist:

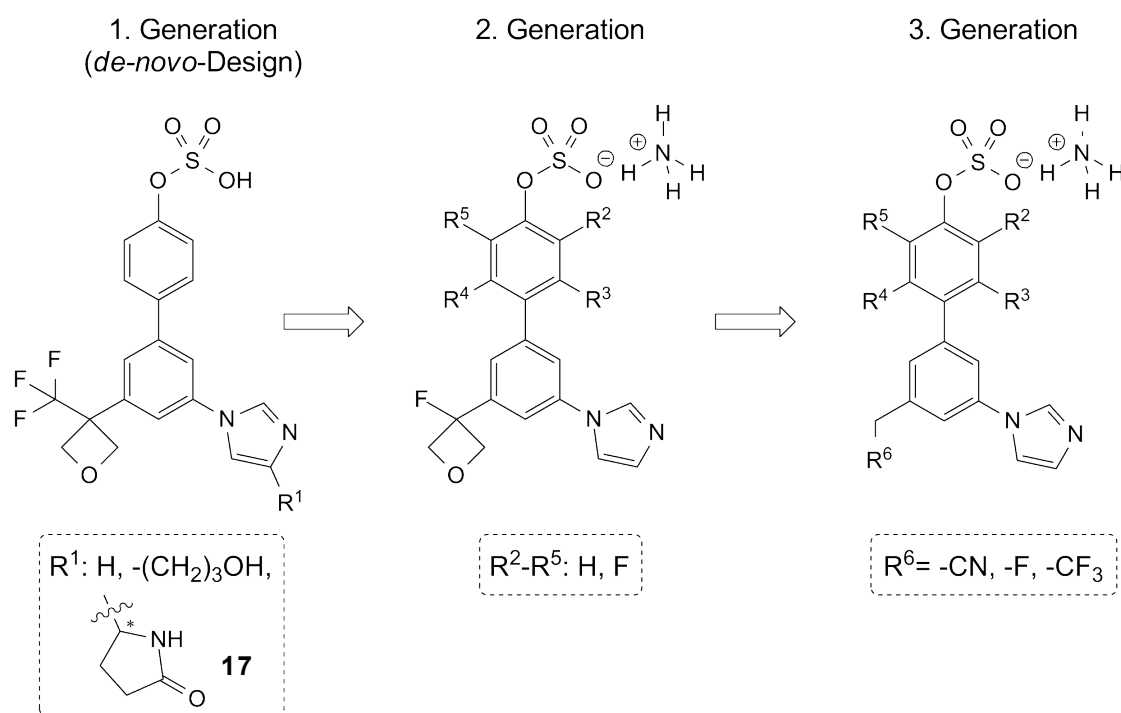
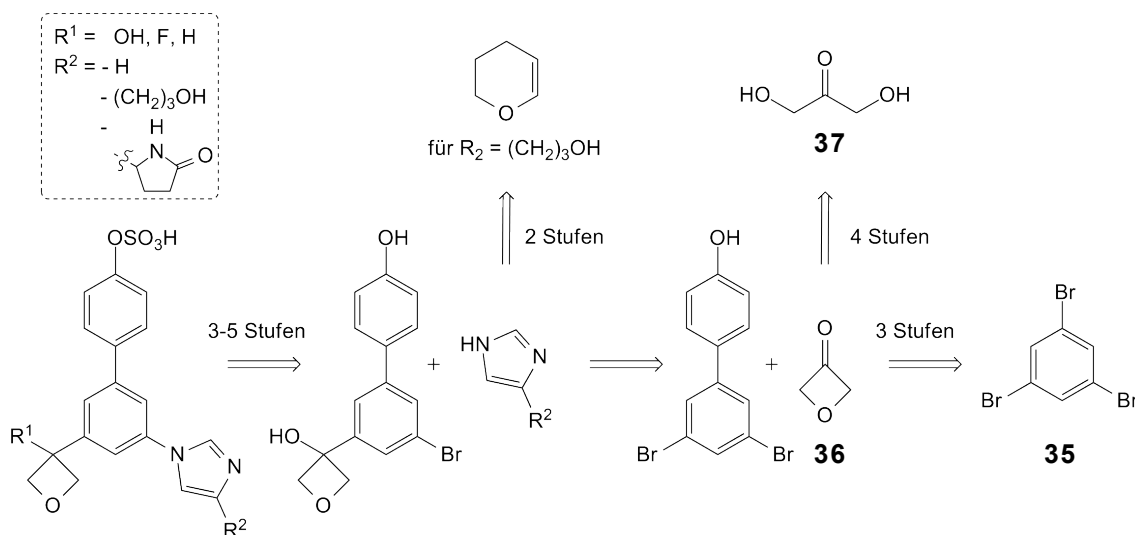


Abb. 5.1: Übersicht zur chronologischen Entwicklung der ASST-Hemmer.

5.1.2 Synthese der 1. Generation

Die Synthese der Inhibitoren 1. Generation ist ausgehend von 1,3,5-Tribrombenzol (**35**) möglich. Dafür sind insgesamt 10–12 Stufen nötig, was für ein erstes Inhibitor-Design eher zu aufwändig war, da noch keine Erfahrungen bezüglich Enzymaffinität vorhanden waren. Diese Syntheseroute beinhaltete unter anderem die aufwändige Herstellung von Oxetan-3-on (**36**).^[127] Obwohl **36** sehr teuer war, wurde die Oxetanaddition vor der *N*-Arylierung durchgeführt, da Imidazolderivate in Vorversuchen stets am Imidazol-C(2)-Kohlenstoff oxetanyliert wurden. Im Laufe der Zeit sank der Preis von kommerziell erhältlichem **36** stark, worauf hin wir nach Anfrage 20 g dieses wichtigen Bausteins von Roche geschenkt bekommen haben und sich so der synthetische Aufwand reduzierte.

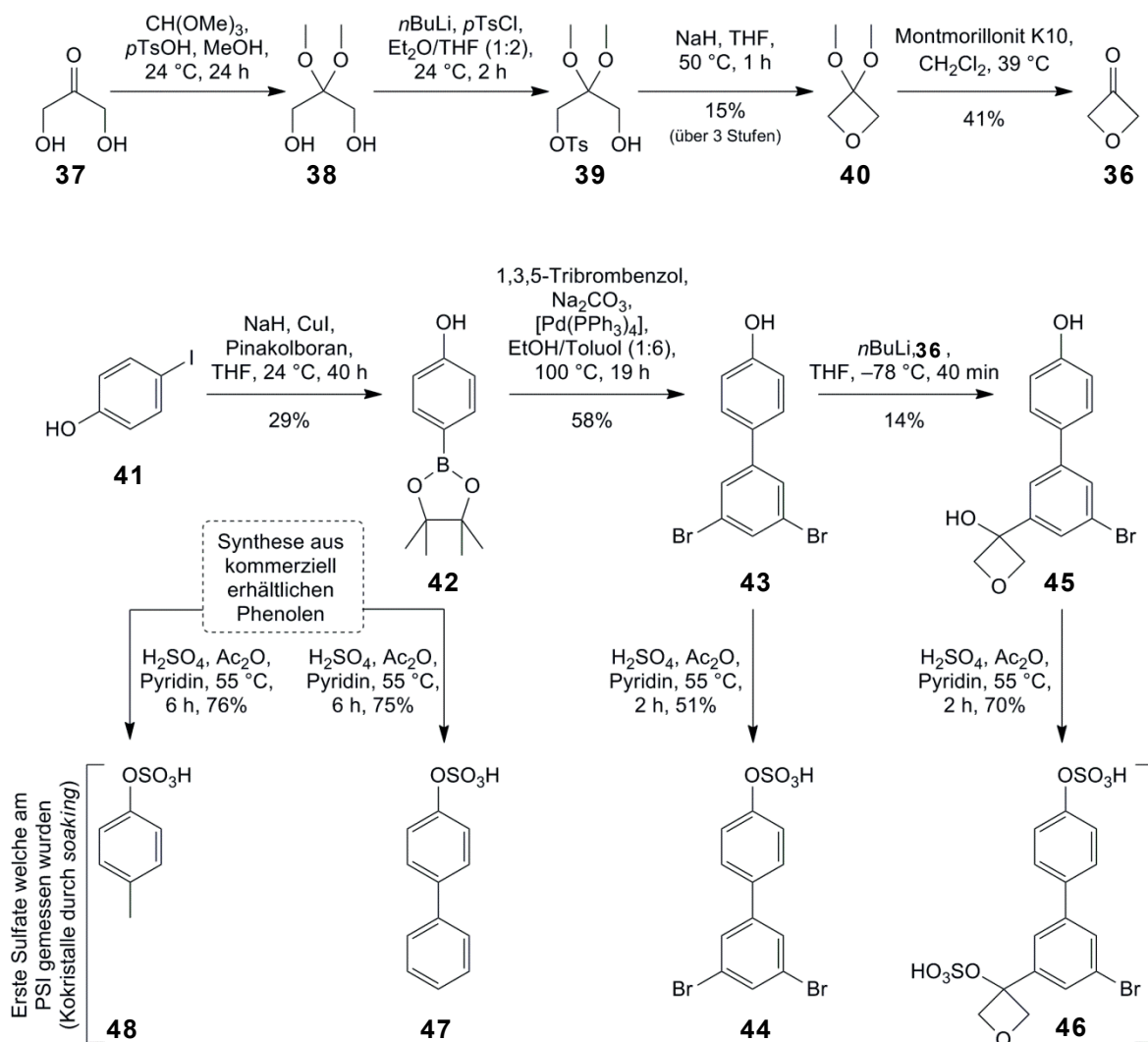


Schema 5.1: Retrosynthese der Inhibitoren 1. Generation.

Die ersten Synthesen auf dem ASST-Projekt sind in Schema 5.2 gezeigt. Oxetan-3-on (**36**) wurde nach Protokollen der Gruppe von Prof. *Carreira* (ETHZ) über vier Stufen ausgehend von 1,3-Dihydroxyaceton (**37**) synthetisiert, indem **37** zuerst mit MeOH acetalisiert und das geschützte Diol **38** direkt mit *p*TsCl zu **39** monotosyliert wurde. Eine intramolekulare Substitution ergab **40**, welches mittels Destillation gereinigt und über drei Stufen mit einer Ausbeute von 15% erhalten wurde (Vorsicht: **40** ist sehr CH_2Cl_2 -flüchtig). Im nächsten Schritt folgt die säurekatalysierte Entschützung von **40** mit Montmorillonit K10 (Feststoffsäure), was Oxetan-3-on (**36**) nach einer Destillation in 41% Ausbeute ergab (Vorsicht: **36** ist sehr CH_2Cl_2 -flüchtig).

Das Biphenylgerüst wurde erhalten, indem *p*Iodphenol (**41**) Cu-katalysiert in den Pinakolboronsäureester **42** und mittels Suzuki-Kreuzkupplung zu **43** überführt wurde. Durch Sulfatierung von **43** mit H_2SO_4 und Ac_2O in Pyridin wurde **44** als erste Kontrollverbindung erhalten, welche aufgrund der Br-Schweratome für den Erhalt einer Kokristallstruktur gedacht war.

Die Oxetanylierung von **43** zu **45** war zuerst nur in tiefen Ausbeuten von 14% möglich. Alle Versuche zur Verbesserung dieser Ausbeute, wie z.B. die Verwendung verschiedener Reagenzien zur Herstellung des Arylanions von **43** (*n*BuLi, *s*BuLi, *t*BuLi, Mg, *i*PrMgCl) sowie unterschiedliche Zutropfzeiten oder Konzentrationen bei der Zugabe von **36** schlugen fehl. Erst während der Synthese der Inhibitoren 2. Generation wurde herausgefunden, dass der tertiäre Alkohol des gebildeten Oxetans bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ auf Wasser gegeben werden muss, damit gute und reproduzierbare Ausbeuten von 78% erhalten werden. Sulfatierung von **45** ergab das Disulfat **46**, welches trotz doppelter Sulfatierung am Paul-Scherrer-Institut (PSI) für die Lösung erster Kokristallstrukturen verwendet wurde. Die beiden Kontrollverbindungen **47** und **48** konnten aus den käuflichen Phenolderivaten erhalten werden.



Schema 5.2: Synthese der Inhibitoren 1. Generation.

Insgesamt wurden vier Verbindungen (**44**, **46–48**) synthetisiert, mit selbst exprimierter ASST kokristallisiert und am PSI (*Swiss Lightsource*: SLS) röntgenkristallographisch untersucht. Bei der Auswertung der Daten konnte jedoch kein Inhibitor in der aktiven Tasche von ASST gefunden werden. Mögliche Erklärung dazu waren einerseits der hohe Li_2SO_4 -Gehalt (1.8 M) in der Kokristallisationslösung oder ein zu hoher pK_s der phenolischen Abgangsgruppe von **44** und **46–48**, sodass die Sulfate zu schlecht auf ASST übertragen werden. Um diese Frage zu klären, wurden die Inhibitoren 2. Generation (**49–52**) mit unterschiedlich fluorierten Phenolen entwickelt und die Syntheseroute entsprechend angepasst (siehe Abschnitt 5.1.3). Die pK_s -Werte (Phenoleinheit) der Substrate **2** und **3**, welche Dr. *Goran Malojčić* mit ASST kokristallisieren konnte, lagen ca. im Bereich von 7–8 (Abb. 5.2, oben links).

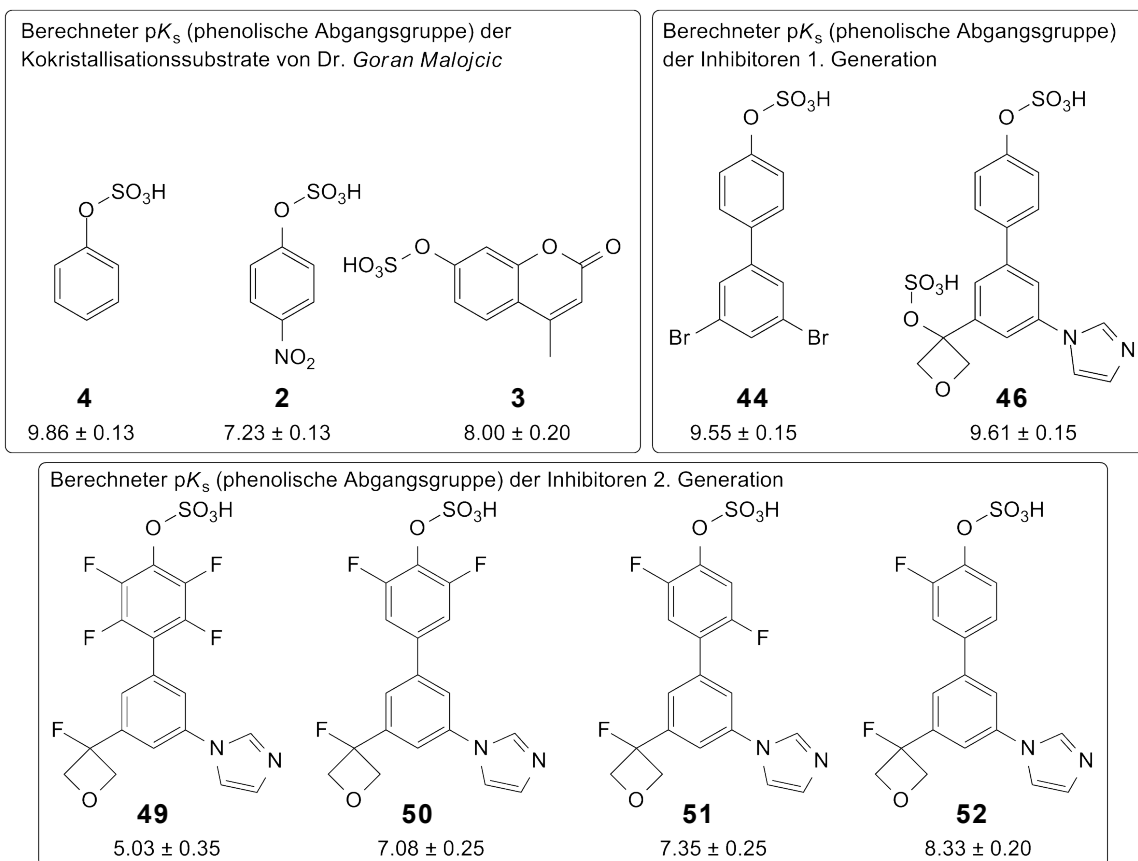
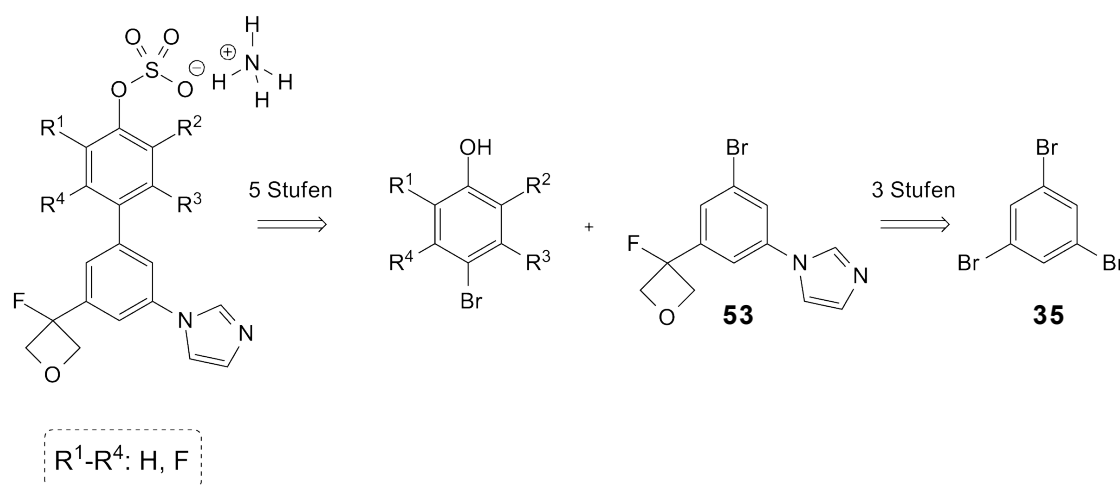


Abb. 5.2: Berechnete pK_s -Werte (ACD- pK_s -Software; Phenol-Abgangsgruppe) der mit ASST kokristallisierten phenolischen Sulfate (o. links), der Inhibitoren 1. Generation (o. rechts) und der Inhibitoren 2. Generation (unten).

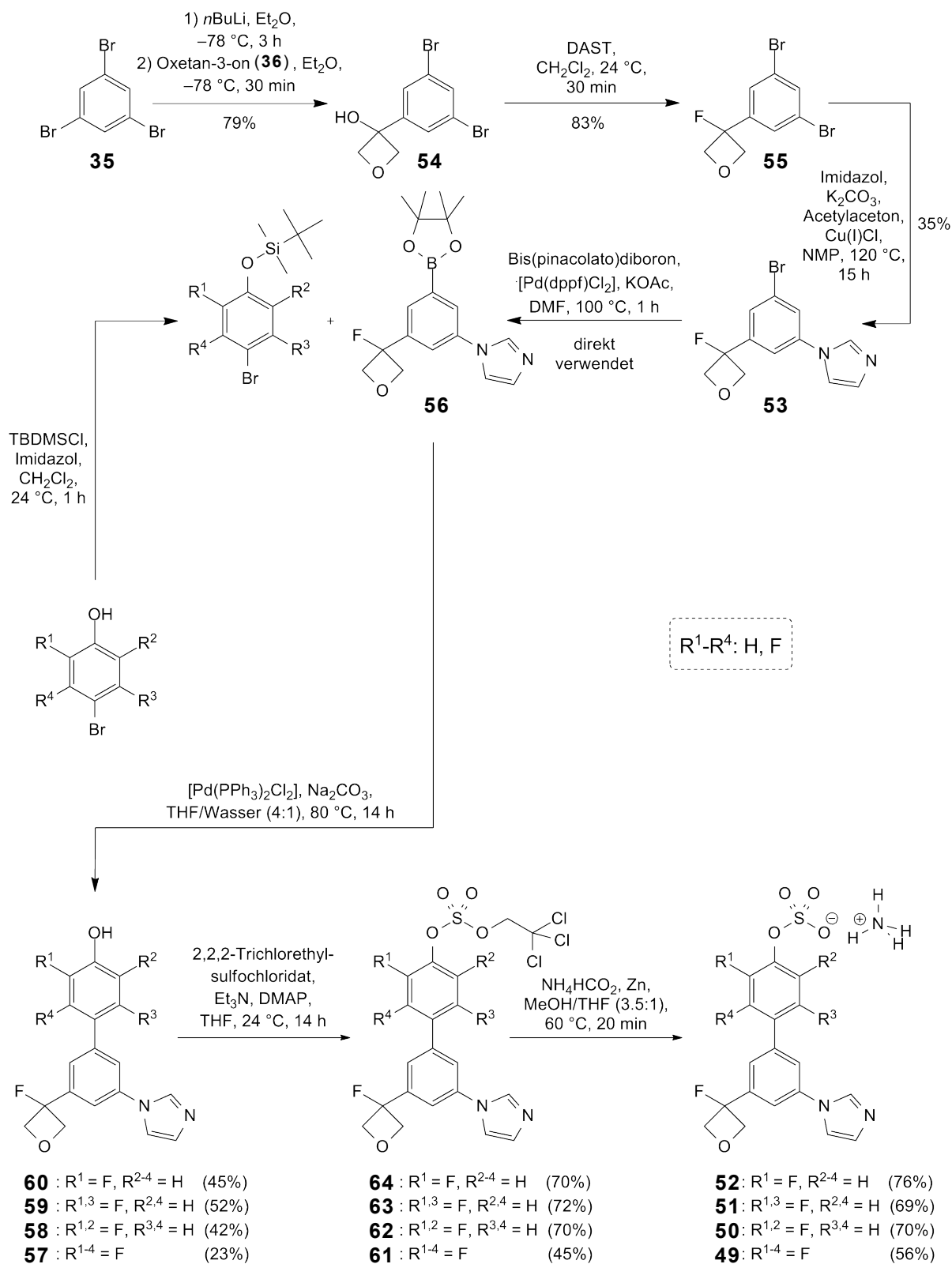
5.1.3 Synthese der 2. Generation

Um den pK_s -Wert der Phenoleinheit bei sonst gleichbleibendem Gerüst einfach ändern zu können, war eine möglichst späte Derivatisierung wünschenswert. Deshalb wurden die Inhibitoren der zweiten Generation ausgehend von 1,3,5-Tribrombenzol (**35**) über den Boronsäureester des Zwischenprodukts **53** und die kommerziell erhältlichen Phenole in einer achtstufigen Synthese hergestellt. Somit war eine möglichst späte Derivatisierung mit unterschiedlich fluorierten Phenolen in der Syntheseroute gegeben (Schema 5.3). Um einerseits Stabilitätsprobleme mit dem Oxetanring und andererseits doppelte Sulfatierung wie bei **46** zu vermeiden, wurde die tertiäre Hydroxygruppe am Oxetan durch Fluor ersetzt.



Schema 5.3: Retrosynthese der ASST-Inhibitoren zweiter Generation.

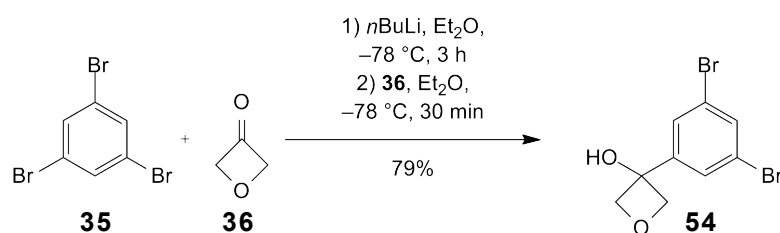
Die detaillierte Syntheseroute ist auf der nächsten Seite in Schema 5.4 gezeigt und wird in den Folgeabschnitten danach erklärt. Nach der Reaktion von 1,3,5-Tribrombenzol (**35**) mit *n*BuLi zu (3,5-Dibromphenyl)lithium folgt eine nukleophile Addition an Oxetan-3-on (**36**). Der so erhaltene tertiäre Alkohol **54** wurde mit DAST zu **55** fluoriert und mittels Cu-katalysierter *N*-Arylierung in das wichtige Zwischenprodukt **53** umgesetzt. Das Arylbromid **53** wurde anschliessend unter Miyaura-Borylierungsbedingungen mit [Pd(dppf)Cl₂] und Bis(pinacolato)diboron zum Boronsäureester **56** umgesetzt, welcher ohne Aufreinigung direkt mit unterschiedlich fluorierten, vorgängig TBDMS-geschützten 4-Bromphenolderivaten unter Suzuki-Bedingungen zu den entsprechenden Phenolen **57–60** derivatisiert wurde. Die freien Phenole wurden über die stabilen Sulfat-Diester **61–64** unter milden Bedingungen mit Zn und NH₄HCO₂ zu Ammonium-stabilisierten, phenolischen Sulfaten **49–52** reduziert (Details dazu in Abschnitt „Sulfatierung“ auf Seite 49).



Schema 5.4: Detaillierte Syntheseroute der ASST-Inhibitoren zweiter Generation.

5.1.3.1 Oxetanylierung

Für die Oxetanylierung musste käufliches 1,3,5-Tribrombenzol (**35**) zuerst vollständig getrocknet werden, da unterschiedliche Chargen von **35** jeweils einen Wassergehalt von bis zu 40 mol% aufwiesen (NMR-Bestimmung). Nach zweifacher Azeotrop-Destillation einer Lösung von **35** in Toluol wurde der Feststoff mit nur noch 3 mol% Wassergehalt als Lösung in Et₂O über Molekularsieb (4 Å) getrocknet. In ersten Versuchen wurde das mittels *Grignard*-Bedingungen erhaltene Arylanion von **35** an **36** addiert, womit sehr variable Ausbeuten von maximal 33% erhalten wurden. Später wurde das Arylanion von **35** bei -78 °C durch vorsichtige Zugabe einer 1.6 M Lösung *n*BuLi in Hexan hergestellt, was auch stark variierende Ausbeuten lieferte. Es wurde jedoch erkannt, dass das tertiäre Oxetanyloxy-Intermediat bei tiefer Temperatur protoniert werden muss, um den gespannten Ring nicht zu öffnen. Deshalb wurde die -78 °C kalte Lösung auf Wasser gegeben, was schliesslich reproduzierbare Ausbeuten von 79% ergab.



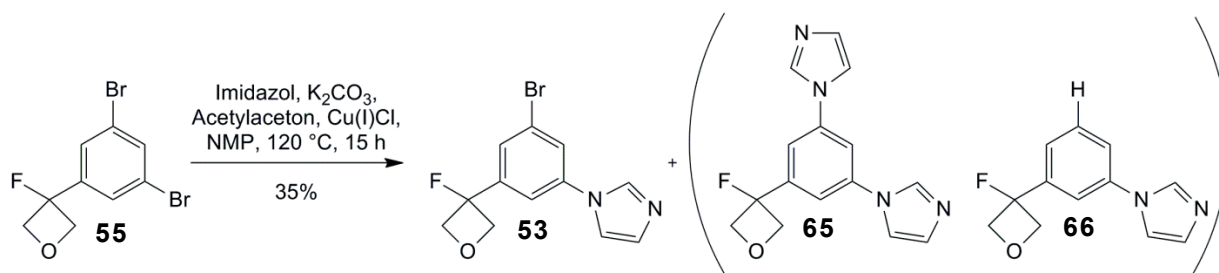
Schema 5.5: Optimierte Oxetanylierung von 1,3,5-Tribrombenzol (**35**): es ist wichtig, die -78 °C kalte Reaktionslösung zur Aufarbeitung auf Wasser zu geben, damit der Oxetanring beim Erwärmen auf 24 °C nicht öffnet.

5.1.3.2 Fluorierung

Die Fluorierung mit DAST (3 Äq.) verlief bis auf die chromatographische Reinigung der UV-absorptionsschwachen Verbindung **55** problemlos, welche in einer Ausbeute von 83% erhalten wurde.

5.1.3.3 *N*-Arylierung

Die in Schema 5.6 dargestellte *N*-Arylierung wurde mit Imidazol, K₂CO₃, Acetylaceton und CuCl in *N*-Methylpyrrolidon (NMP) durchgeführt und ergab das wichtige Zwischenprodukt **53** in einer Ausbeute von 35%. Übliche Nebenprodukte der *N*-Arylierung waren **65** und **66**, welche jedoch nicht quantifiziert wurden. Die Extraktion des polaren Produkts **53** aus NMP, eine schlechte Löslichkeit von **53** in den gängigen Lösungsmitteln und die chromatographische Reinigung stellten zu Beginn Probleme dar. Trotzdem wurde **53** rein erhalten, sodass nach Kristallisierung aus Cyclohexan/CHCl₃ (1:1) bei 24 °C über Nacht eine Kristallstruktur erhalten wurde. In der Kristallstruktur von **53** ist zu erkennen, dass die Oxetaneinheit *in plane* mit der Aromatenebene ist und der Torsionswinkel 7° beträgt (Abb. 5.3).



Schema 5.6: *N*-Arylierung zum wichtigen Zwischenprodukt **53** mit den gebildeten (nicht quantifizierten) Nebenprodukte **65** und **66**.

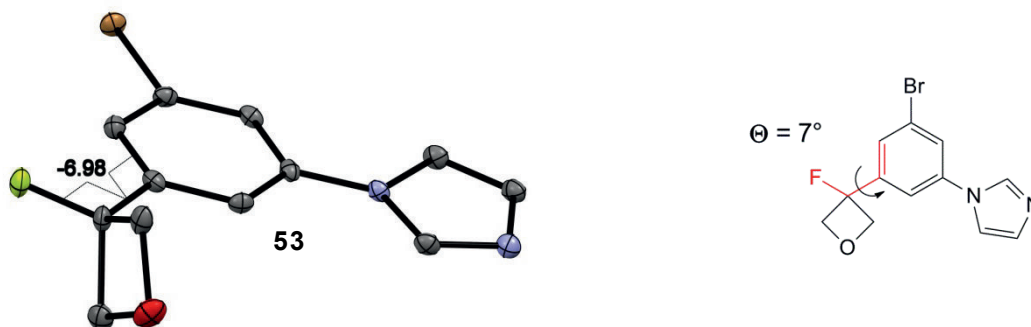
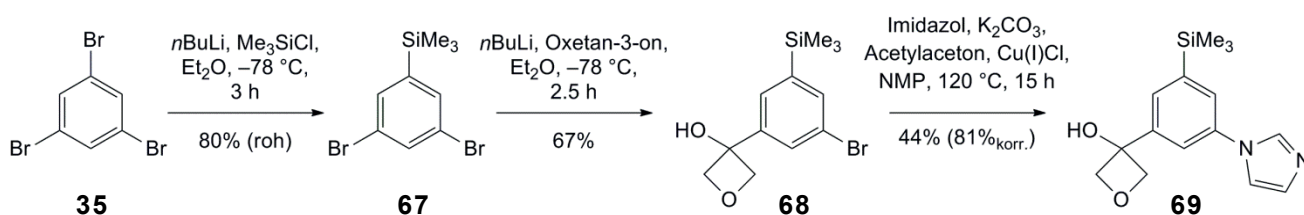


Abb. 5.3: Kristallstruktur von **53** nach Kristallisation aus Cyclohexan/ $CHCl_3$ (1:1) bei $24\text{ }^\circ\text{C}$.

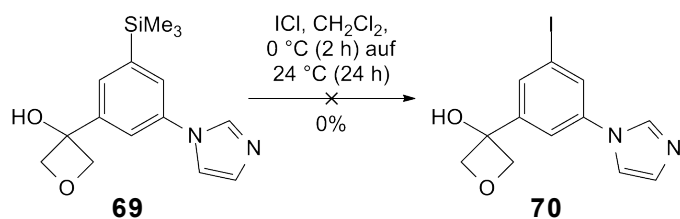
Raumgruppe $P2_1/c$.

Die Verwendung anderer Katalysatoren ($CuOAc$ oder CuI) oder die Durchführung der Reaktion in der Mikrowelle führten nicht zu besseren Ausbeuten der *N*-Arylierung. Die bis jetzt signifikanteste Verbesserung wurde durch Maskierung eines Brom-Atoms erreicht, indem 1,3,5-Tribrombenzol (**35**) vorgängig zu **67** silyliert und zu **68** oxetanyliert wurde und somit die Möglichkeit zur doppelten Imidazolsubstitution als Nebenreaktion der *N*-Arylierung vermieden werden konnte (Schema 5.7).



Schema 5.7: Maskierung von Brom mit $-SiMe_3$ führt zu erhöhter Löslichkeit von **69** sowie einer besseren Ausbeute der *N*-Arylierung.

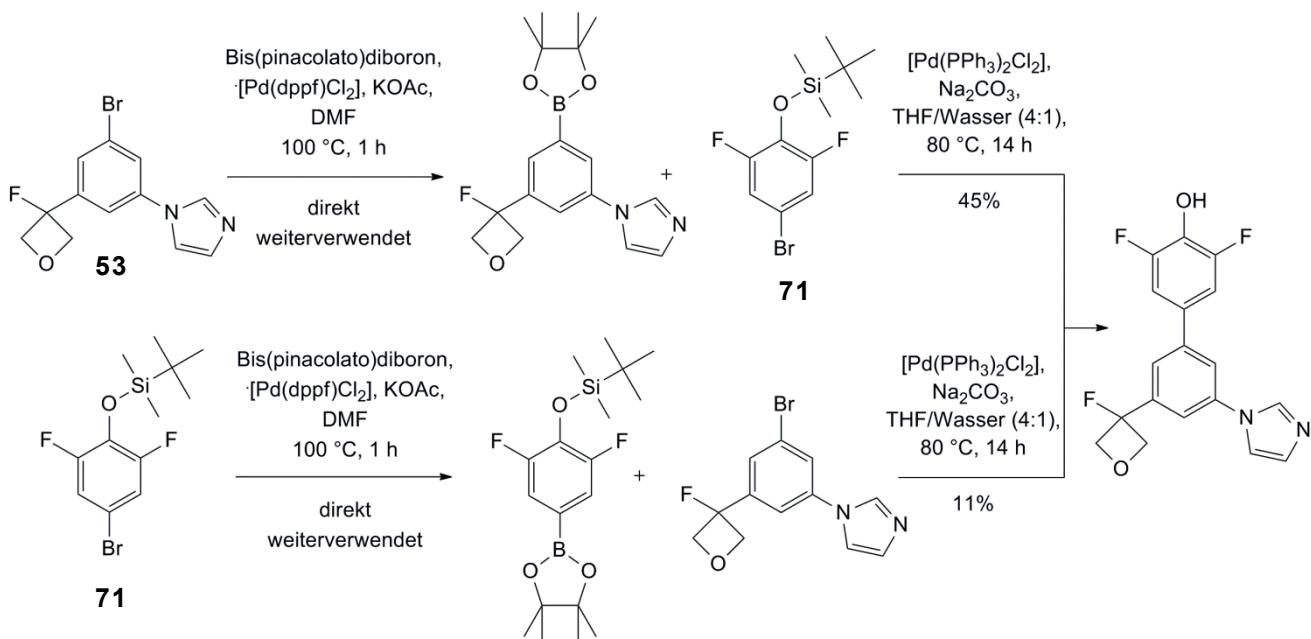
Leider liess sich die silylierte Verbindung **69** (Schema 5.8) nicht ins Iodid **70** (Vorstufe der Suzuki-Kupplung) überführen, weshalb die *N*-Arylierungsbedingungen von **53** beibehalten wurden.



Schema 5.8: Elektrophile aromatische Substitution mit Iodmonochlorid (ICl) als Vorstufe der Suzuki-Kreuzkupplung.

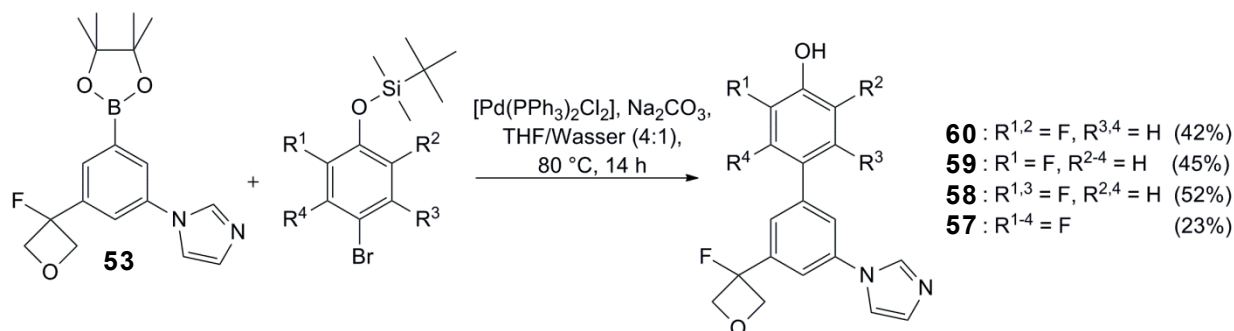
5.1.3.4 Borylierung und Suzuki-Kreuzkupplung

Zwecks Ausbeutevergleich der Suzuki-Kreuzkupplung^[128-130] wurden zu Beginn zwei Varianten getestet: entweder wurde **53** oder **71** boryliert und mit dem entsprechenden Bromid gekuppelt. Die Bedingungen und Ausbeuten sind in Schema 5.9 ersichtlich und bestätigen die Theorie,^[131] dass die elektronenärmere Verbindung (hier das fluoriierte Arylbromid **71**) für die oxidative Addition der Suzuki-Reaktion begünstigt ist.



Schema 5.9: Untersuchungen zur Suzuki-Kupplung.

Somit wurden alle folgenden Miyaura-Borylierungen^[132, 133] am Zwischenprodukt **53** mit $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$, KOAc und Bis(pinacolato)diboron in DMF bei 100 °C durchgeführt und nach wässriger Aufarbeitung direkt für die Suzuki-Kreuzkupplung eingesetzt, was die vier interessanten, unterschiedlich fluorierten Phenole **57–60** ergab (Schema 5.10):

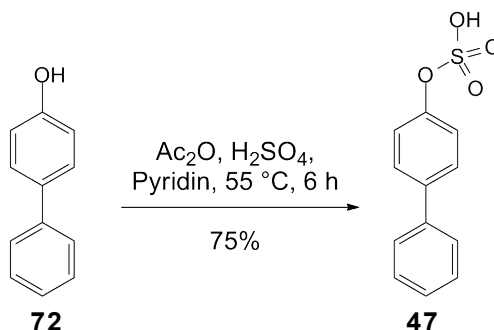


Schema 5.10: Suzuki-Kupplung.

Die chromatographische Reinigung der freien Phenole war schwierig, da die Löslichkeit dieser Verbindungen sehr schlecht ist und sie auf unmodifiziertem Kieselgel stark „schmier“en. Unter den gängigen Lösungsmitteln sind die freien Phenole **57–60** nur in DMSO, DMF und heissem Methanol löslich. Folglich wurden diese Verbindungen in heissem Methanol gelöst, auf Kieselgel adsorbiert, eingedampft und trocken auf die Flashsäule aufgetragen; ein Eluent von 2–5% Methanol in CH₂Cl₂ erzielte üblicherweise die besten Trennungen.

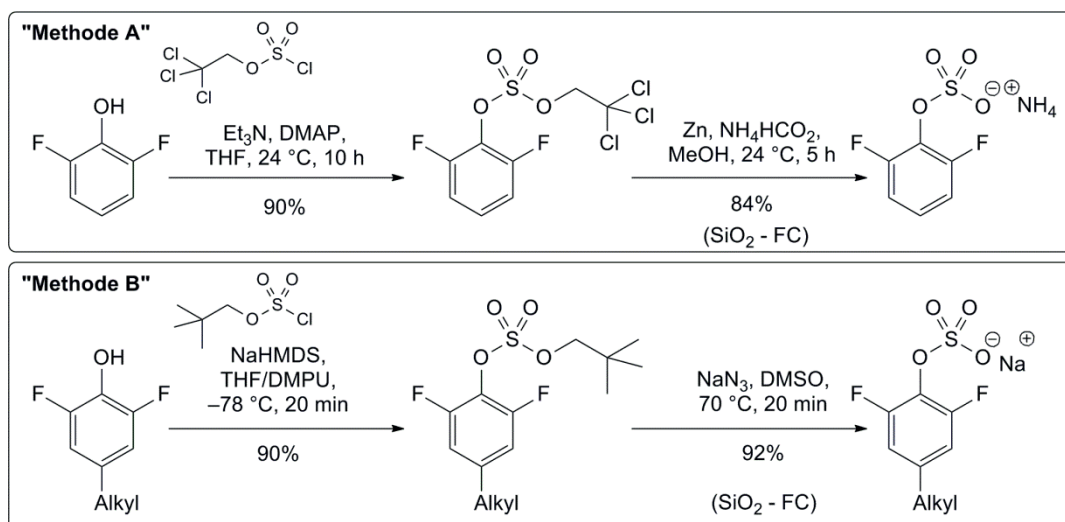
5.1.3.5 Sulfatierung

Die ersten Sulfatierungen von Phenolen wurden mit Ac₂O und H₂SO₄ in Pyridin als Lösungsmittel am Beispiel von (1,1'-Biphenyl)-4-ol (**72**) durchgeführt.



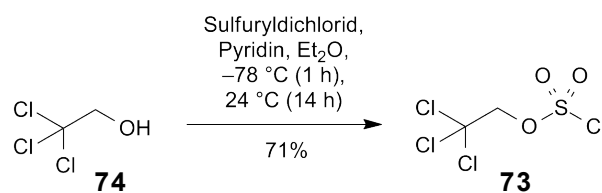
Schema 5.11: Erste Sulfatierungsversuche.

Diese Methode erlaubte die direkte Sulfat-Synthese aus dem freien Phenolderivat **72**. Jedoch war die Reinigung des Rohprodukts schwierig, da Pyridin mittels Extraktion nur bedingt entfernt werden konnte und das Sulfat **47** gut wasserlöslich ist. Kristallisationen aus dem Reaktionsgemisch waren im Gramm-Massstab zwar möglich, aber aufgrund der Pyridin-Sulfatsalze aufwendig. Um später Sulfate im Milligramm-Massstab erhalten zu können, war eine alternative Methode nötig. In der Literatur waren zwei mögliche Varianten beschrieben (Schema 5.12). Beide Varianten (Methode A und B) bestehen darin, zuerst einen stabilen Sulfat-Diester herzustellen, der anschliessend zum weniger stabilen Sulfat-Monoester gespalten wird.



Schema 5.12: Die zwei beschriebenen Methoden zur Sulfatestersynthese aus der Literatur.^[134, 135]

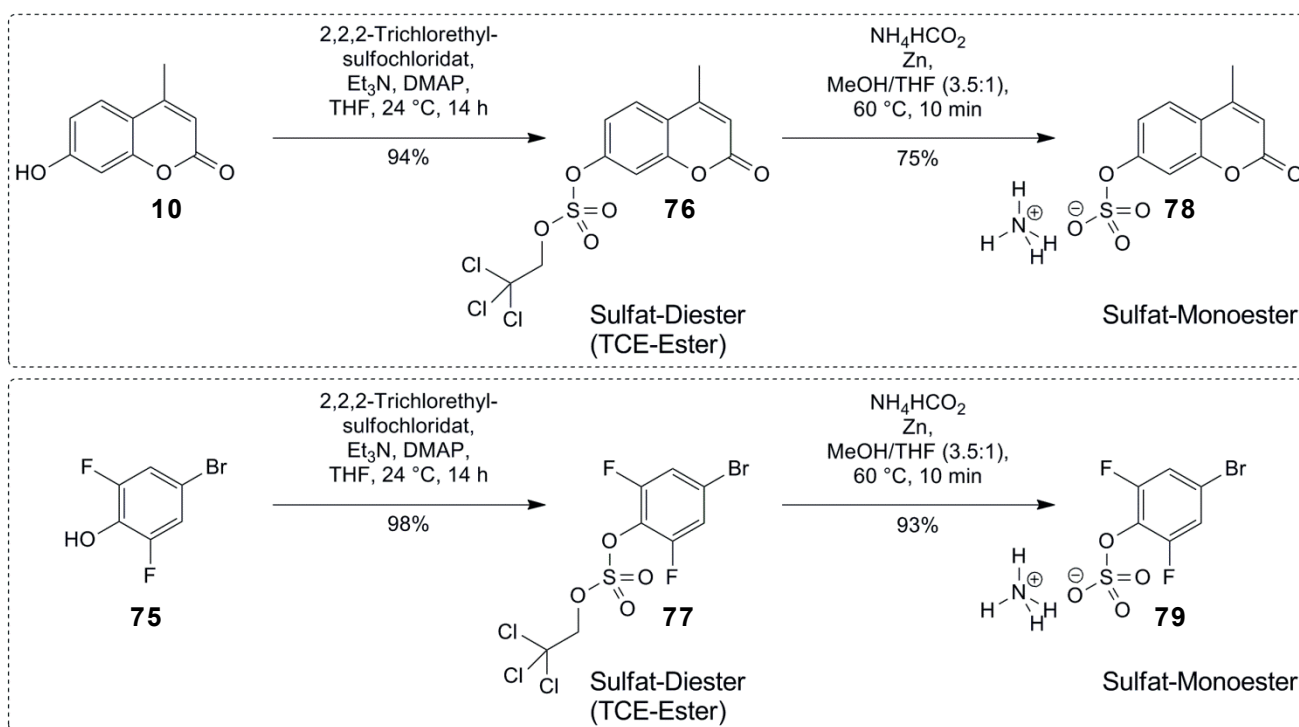
Für die Überprüfung der Methode A musste 2,2,2-Trichlorethyl-sulfochloridat (**73**) hergestellt werden. Dazu wurde frisch destilliertes Sulfuryldichlorid in Et₂O und Pyridin bei –78 °C auf 2,2,2-Trichlorethanol (**74**) gegeben. Nach einer Vakuumdestillation des schwarzen Reaktionsgemischs wurde **73** als farblose Flüssigkeit erhalten und bei –20 °C unter Argon aufbewahrt.



Schema 5.13: Synthese von 2,2,2-Trichlorethyl-Sulfochloridat (**73**) als Schlüsselreagenz für die Methode A.

Die beiden Probereaktionen mit 4-Methylumbelliferon (**10**) und 4-Brom-2,6-difluorphenol (**75**) in Schema 5.14 zeigten, dass die „Methode A“ gut durchzuführen war und die TCE-Ester **76** resp. **77** in sehr guter Ausbeute von 94% resp. 98% ergab. Die TCE-Esterspaltung von **76** resp. **77** konnte durch eine Temperaturerhöhung (24 °C → 60 °C) stark beschleunigt werden (5 h → 10 min). Zudem wurde die in der Literatur beschriebene Aufarbeitung vereinfacht und angepasst, sodass das Reaktionsgemisch direkt mit MeOH verdünnt, auf Kieselgel aufgetragen und mittels MPLC gereinigt wurde. Die chromatographische Trennung erfolgte mit einem sehr polaren Eluenten (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (90:8:2)) und die organischen Lösungsmittel (MeOH; CH₂Cl₂) wurden nach der Chromatographie vorsichtig bei 45 °C am Rotationsverdampfer entfernt, wobei berücksichtigt werden musste, dass der Rückstand möglichst früh mit Wasser (nanopur) verdünnt wird. Somit wurde eine zu starke Aufkonzentrierung des Sulfat-Monoesters und die damit verbundene Gefahr der Sulfatspaltung vermieden, auf welche im

folgenden Abschnitt (Seite 52) kurz eingegangen wird. Lyophilisierung über Nacht ergab die Ammoniumsulfate **78** und **79** als weisse, flockige Feststoffe. In Abb. 5.4 ist der charakteristische NMR-Peak des NH_4^+ -Gegenions am Beispiel von **50** gezeigt, da die NMR-Spektren von **78** und **79** damals in D_2O gemessen wurden und der NH_4^+ -Peak durch Deuterium-Austausch nicht mehr sichtbar ist. Das NH_4^+ -Signal im ^1H -Spektrum zeigt eine Tripletttaufspaltung ähnlich zum CDCl_3 -Signal im ^{13}C -Spektrum, da die Spinquantenzahl von $^{14}\text{N} = 1$ ist.



Schema 5.14: Erste Synthese von **78** und **79** analog Methode A (modifiziertes Protokoll).

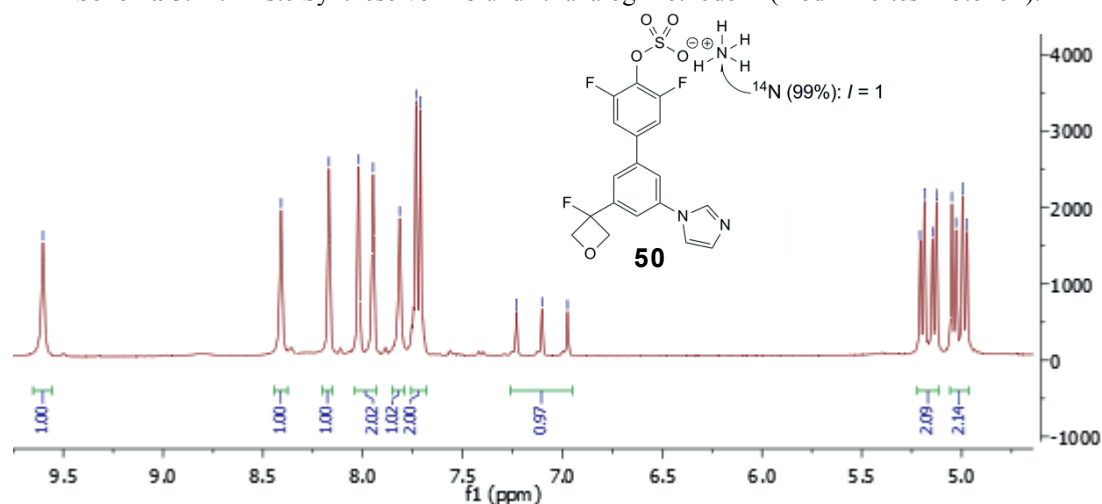
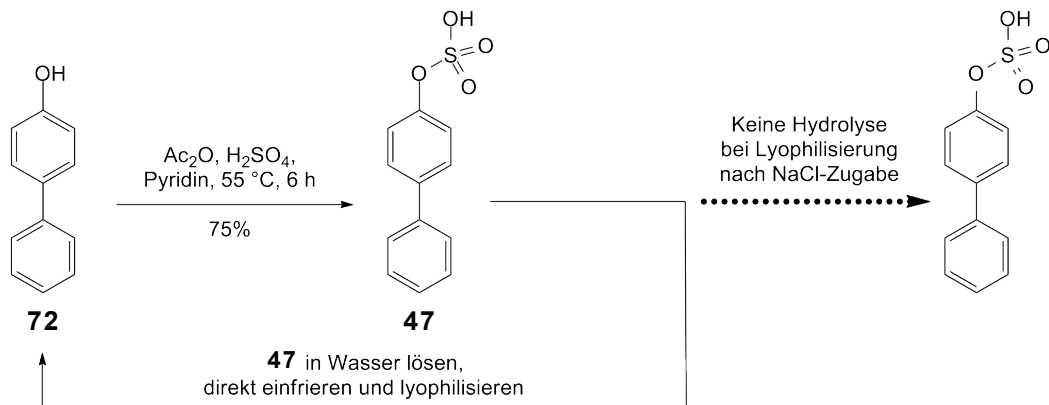


Abb. 5.4: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von **50**: zu sehen ist das NH_4^+ -Signal bei 7.10 (t, $J = 51.1$ Hz, 1 H, NH_4^+). Die Intensität des Signals (und somit das Gegenion-Verhältnis) kann variieren.

Hydrolyse der Sulfat-Monoester

Versuche zur Reinigung der Sulfat-Monoester (z.B. **47** oder **78**) mittels Umkehrphasen-HPLC gelangen nicht, da nach Lyophilisierung der wässrigen Produktphasen stets die desulfurierten freien Phenole erhalten wurden. Sogar zuvor kristallisiertes (stabiles) Sulfat **47** in Wasser gelöst und direkt lyophilisiert, spaltete zum freien Phenol **72**. Wurde jedoch NaCl (> 1 Äq.) zu einer wässrigen Lösung von **47** zugegeben und erneut lyophilisiert, fand keine Desulfurylierung mehr statt. Die Stabilisierung der stark negativen Sulfatgruppe mit Na⁺-Gegenionen konnte bei kleineren Sulfatmengen von 10 mg erfolgreich auf die Umkehrphasen-HPLC umgesetzt werden, indem mindestens äquimolare Mengen NaCl im wässrigen Eluenten zugesetzt wurden.

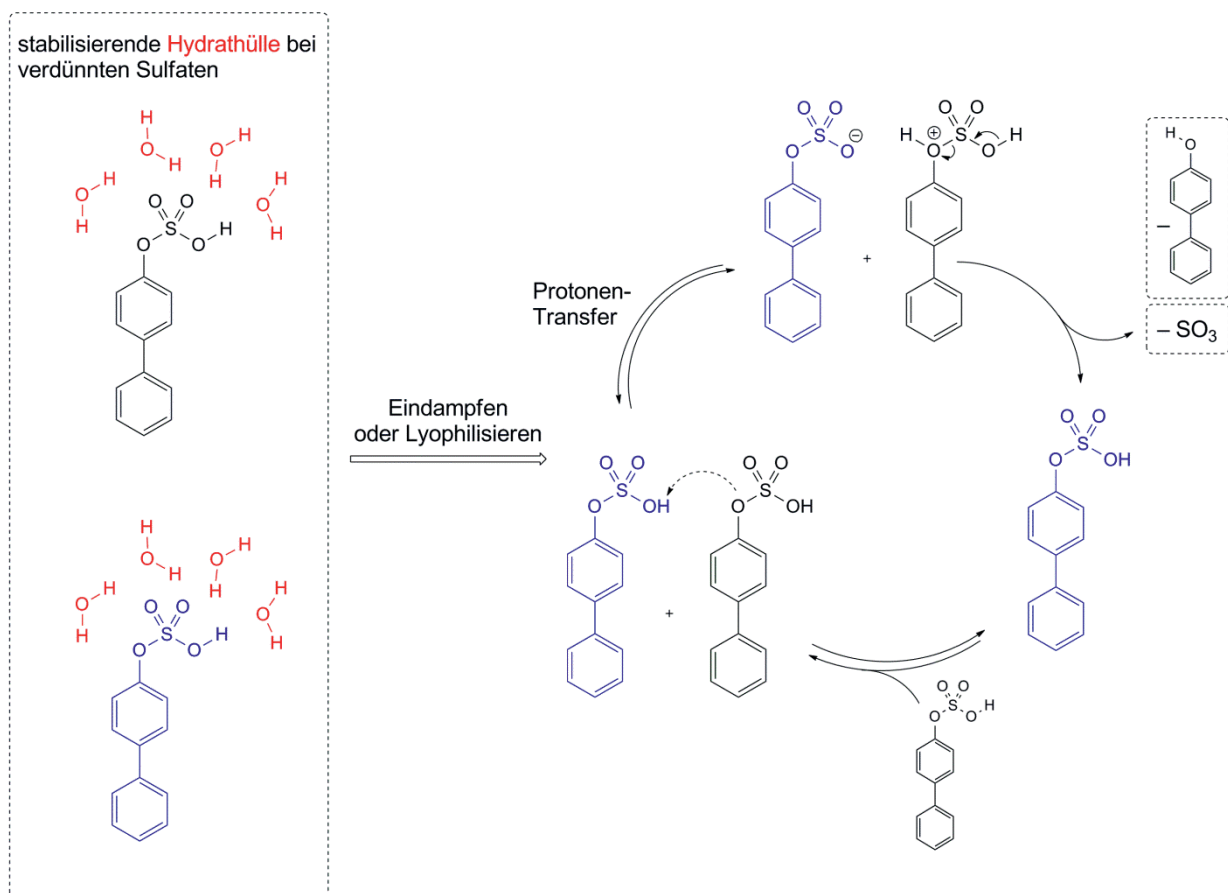


Schema 5.15: Stabilisierung von Sulfat-Monoester durch NaCl-Zugabe.

Da in *up scaling*-Versuchen bis zu 60 mg trotzdem wieder Desulfatierungen der Sulfatfraktionen während dem Lyophilisieren beobachtet wurden, wurden weitere Reinigungsversuche mit der Umkehrphasen-HPLC gestoppt.

Phenolische Sulfat-Monoester im Überblick:

- Sulfatierte Phenole sind wasserlöslich. Die Wasserlöslichkeit nimmt jedoch mit der Grösse des hydrophoben Teils der Moleküle verständlicherweise ab.
- Sulfat-Monoester konnten im 1 g-Massstab aufwändig aus der Reaktionslösung (Pyridin, Ac₂O, H₂SO₄) kristallisiert werden. So erhaltene Sulfat-Monoester zeigten keine Anzeichen zur Hydrolyse.
- Solange die Sulfat-Monoester in wässriger Lösung verdünnt sind, sind sie stabil; durch Aufkonzentrieren (am Rotationsverdampfer oder durch Lyophilisieren) hydrolysieren sie, was am Beispiel von Verbindung **47** in Schema 5.16 gezeigt ist.^[136]

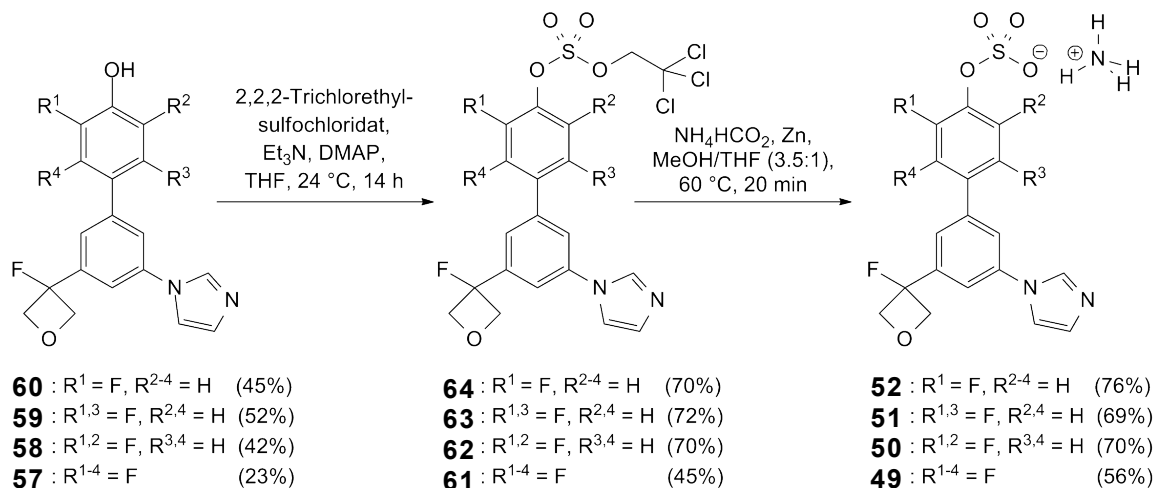


Schema 5.16: Formale Hydrolyse der Sulfate nach dem Aufkonzentrieren am Rotationsverdampfer oder beim Lyophilisieren.^[136]

- Sulfat-Monoester hydrolysieren während der Lyophilisierung der wässrigen Umkehrphasen-HPLC-Fractionen zum freien Phenol; die Hydrolyse konnte durch Zugabe von equimolaren Mengen NaCl zum wässrigen Eluent unterdrückt werden. Vermutlich wird die negative Ladung der Sulfatgruppe durch Na⁺ stabilisiert.

5.1.3.6 Synthese der potentiellen ASST-Inhibitoren 49–52

Die nun ausgearbeitete, vereinfachte und reproduzierbare Synthese von aziden, phenolischen Sulfaten wurde zur Herstellung der potentiellen ASST-Inhibitoren 49–52 angewendet, wobei gute Ausbeuten erhalten wurden (Schema 5.17).



Schema 5.17: TCE-Estersynthese und TCE-Esterspaltung zur Herstellung phenolischer Sulfate 49–52.

Der TCE-Ester **63** konnte bei 24 °C durch langsame Verdunstung von CHCl₃ über Nacht aus Cyclohexan/CHCl₃ (1:1) kristallisiert werden. Vom erhaltenen Einkristall war es Dr. *Bernd Schweizer* möglich, eine Kristallstruktur zu messen. Für das Biarylsystem wurde ein Torsionswinkel von 49° gemessen und die Oxetaneinheit ist um 6° aus der Aromatenebene gedreht (Abb. 5.5).

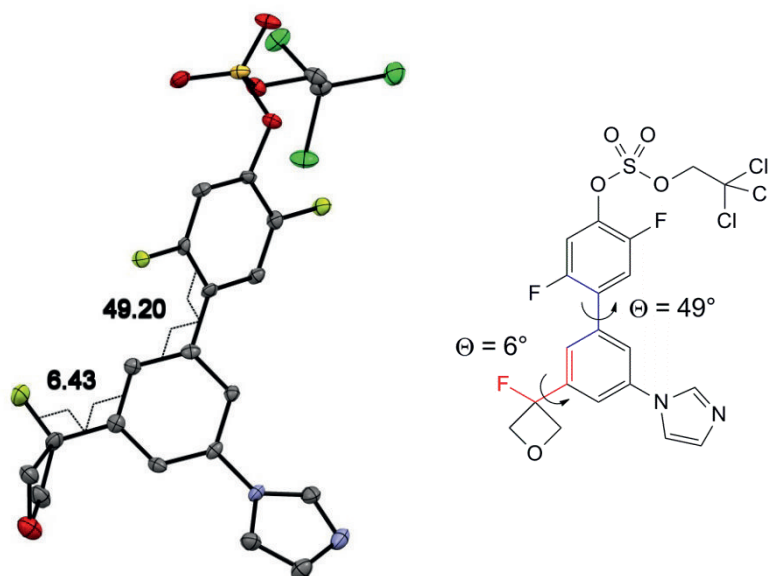


Abb. 5.5: Kristallstruktur von **63**; Raumgruppe $P2_1/n$.

5.1.3.7 Entwicklung der 3. Generation nach Erkenntnissen der 2. Generation

Die Oxetaneinheit erhöht nicht nur die Löslichkeit des Inhibitors, sondern war primär für die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke mit dem NH von Thr557 gedacht (Abb. 5.6).

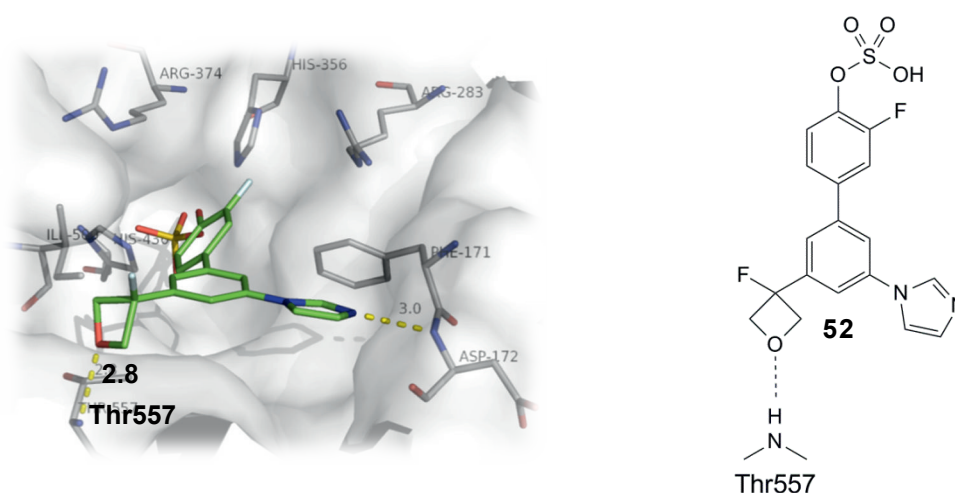


Abb. 5.6: Mit MOLOC optimierte Struktur des Inhibitors **52** in der aktiven Tasche von ASST (3ELQ). Die angestrebte Wasserstoffbrücke zwischen dem Oxetan-Sauerstoff und dem NH-Rückgrat von Thr557 ist markiert (Distanz ist in [Å] angegeben).

Diese Wasserstoffbrücke hat nach Berechnungen mit MOLOC eine Bindungsenergie von ca. 3 kcal/mol. Da die Oxetaneinheit zur Ausbildung der Wasserstoffbrücke zuerst um 90° gedreht werden muss, gehen nach DFT-Berechnungen von *Oliver Dumele* ca. 2.5 kcal/mol verloren, sodass der eigentliche Enthalpiegewinn dieser Wasserstoffbrücke nur noch 0.5 kcal/mol beträgt (Abb. 5.7).

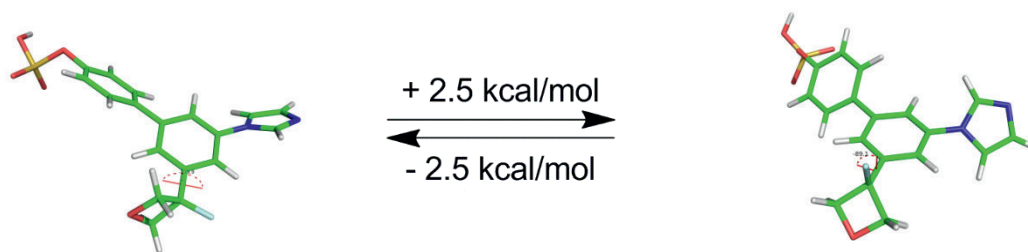


Abb. 5.7: DFT-Berechnung des Sulfats **52**: Links liegt die Oxetaneinheit *in plane* mit der Aromatenebene (bevorzugt) und rechts ist die Oxetaneinheit in der für die Wasserstoffbrücke mit dem NH-Rückgrat von Thr557 benötigten Orientierung (*out of plane* zur Aromatenebene) dargestellt. Die Drehung benötigt eine Energie von ca. 2.5 kcal/mol (Optimierung mit Gaussian 09, DFT-B3LYP/6-31G(d) mit dem *polarizable continuum model* (PCM) und *Solvatation* in Wasser).

Die erhaltenen Kristallstrukturen von TCE-Ester **63** (Seite 196) und Zwischenprodukt **53** (Seite 182) bestätigen diese Berechnungen. Aufgrund der eben beschriebenen Energiedifferenz von 2.5 kcal/mol und der damit verbundenen Abschwächung der Bindungsenthalpie wurden andere Wasserstoffbrückenakzeptoren eingeführt, welche bereits die richtige Orientierung im Molekül besitzen und somit von erhöhter Bindungsenthalpie profitieren sollten (Inhibitoren **80–82**).

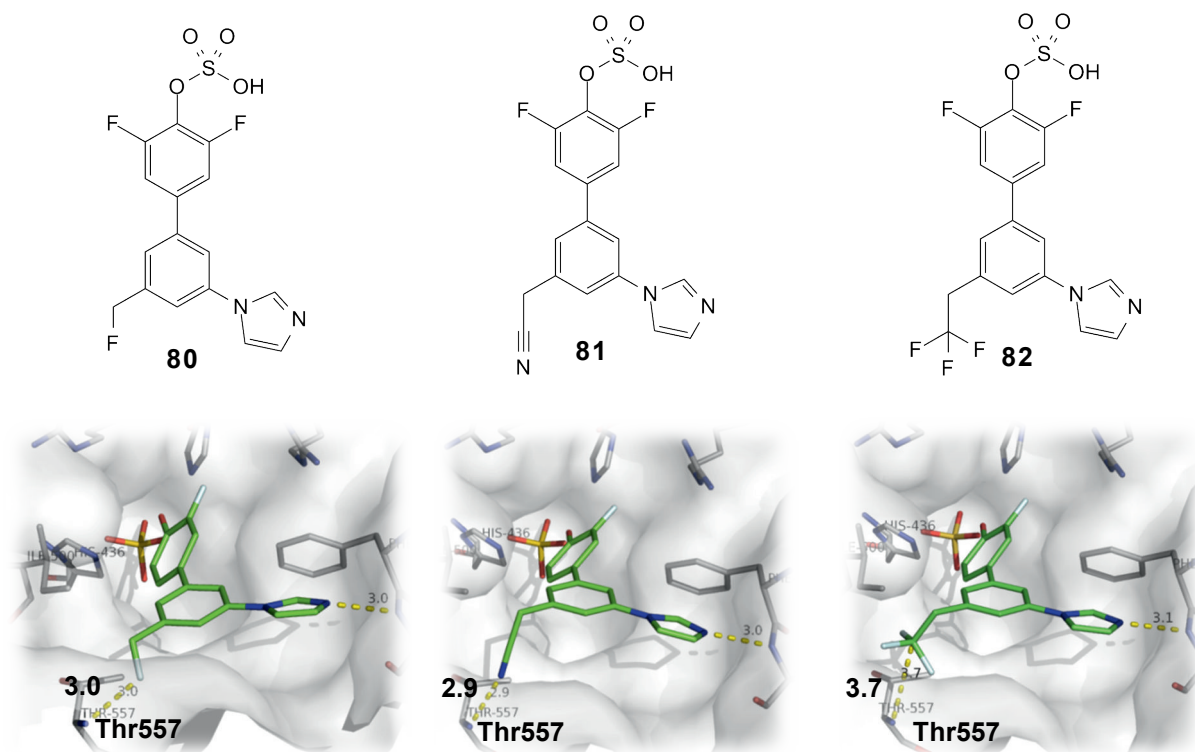
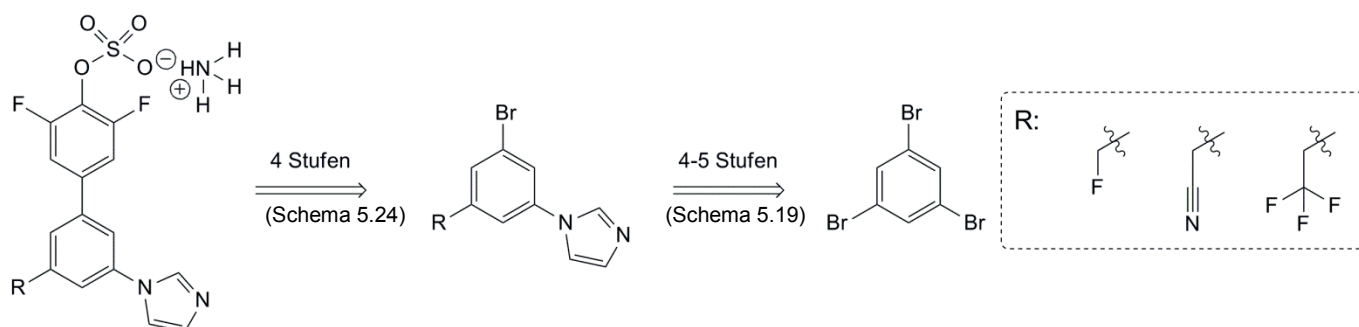


Abb. 5.8: Mit MOLOC optimierte Strukturen der Inhibitoren 3. Generation **80–82** in ASST (3ELQ). Die Distanzen der Wasserstoffbrücken (gelbe Linien) sind in [Å] angegeben.

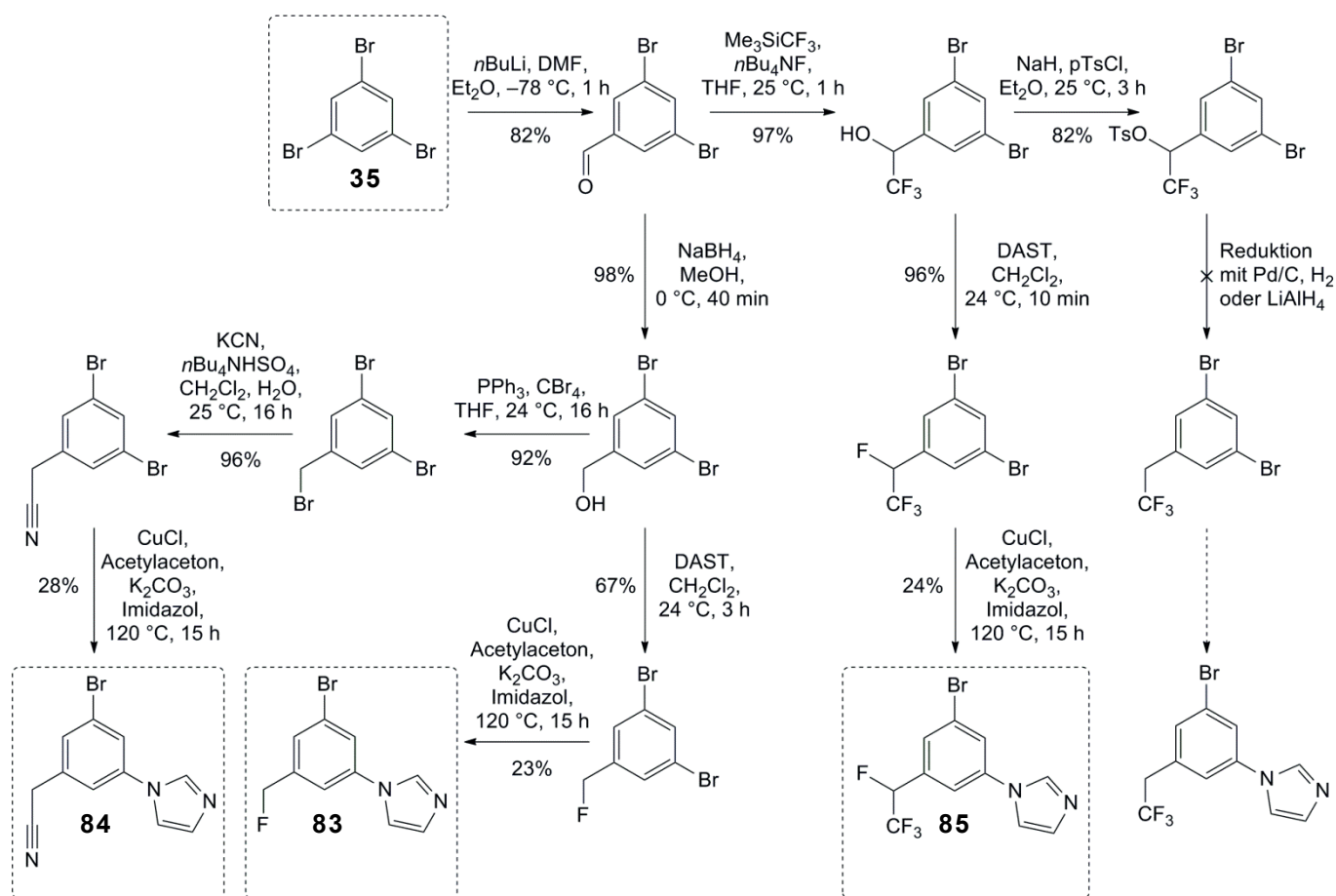
5.1.4 Synthese der 3. Generation

In Schema 5.18 ist die Retrosynthese der ASST-Inhibitoren 3. Generation gezeigt, welche auch ausgehend von 1,3,5-Tribrombenzol (**35**) über 8–9 Stufen hergestellt werden können. Dazu wird **35** über 4–5 Stufen zu den entsprechenden Bausteinen **83–85** derivatisiert, welche anschließend nach bereits besprochenen Protokollen zu Ammoniumsulfate umgesetzt werden.



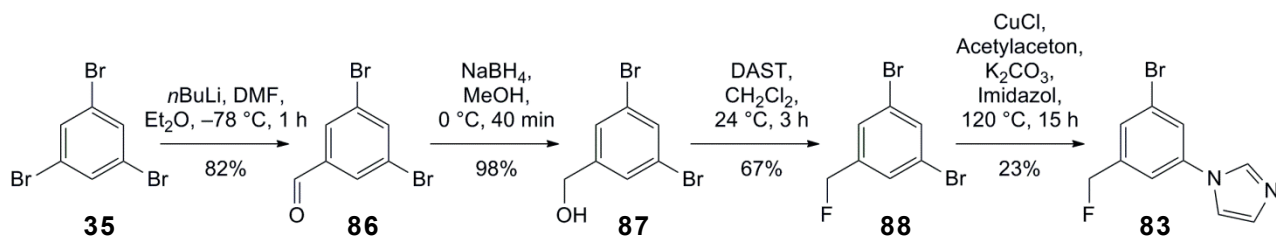
Schema 5.18: Retrosynthese der Inhibitoren 3. Generation.

In der folgenden Übersicht ist dargestellt, wie die wichtigen Zwischenprodukte **83–85** ausgehend von 1,3,5-Tribrombenzol (**35**) erhalten wurden. Der $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ -Rest musste durch einen $-\text{CFHCF}_3$ -Rest ersetzt werden, wobei auf den folgenden Seiten darauf eingegangen wird:



Schema 5.19: Übersichtsschema zur Synthese der wichtigen Zwischenprodukte 83–85.

5.1.4.1 Synthese des monofluormethylierten Zwischenprodukts 83



Schema 5.20: Synthese des monofluormethylierten Bausteins 83 ausgehend von 35.

Die Formylierung von 1,3,5-Tribrombenzol (35) wurde zu Beginn in THF durchgeführt, da die Löslichkeit von 35 in Et_2O schlechter war als in THF. Jedoch wurden bei der Reaktionsführung in THF mehrfach nur Spuren des gewünschten Aldehyds 86 isoliert. Eine strikte Temperaturkontrolle bei der DMF-Addition von höchstens -66°C sowie Et_2O als Lösungsmittel sind essentiell für das Gelingen der Reaktion. So wurde 86 in einer Ausbeute von 82% erhalten. Die anschließende Reduktion des Aldehyds 86 mit NaBH_4 verlief problemlos und ergab den Benzylalkohol 87 nach 40 min bei 0°C in einer Ausbeute von 98%. Der Alkohol 87 setzte man danach mit DAST (3.8 Äq.) in CH_2Cl_2 zum entsprechenden Fluorid 88 in einer Ausbeute von 67% um. Die *N*-Arylierung wurde nach gewohntem Protokoll mit CuCl und Imidazol in

NMP bei 120 °C durchgeführt und lieferte eine geringe – aber für diese Transformation bis jetzt normale – Ausbeute von 23%. Es gelang, **83** aus einem Gemisch von Cyclohexan/CHCl₃ (1:1) bei 24 °C über Nacht zu kristallisieren; die Struktur ist in Abb. 5.9 gezeigt. Die erhoffte Orientierung des –CH₂F-Rests wurde erreicht; das Fluoratom ist mit einem Winkel von 114° aus der Aromaten-Ebene herausgedreht.

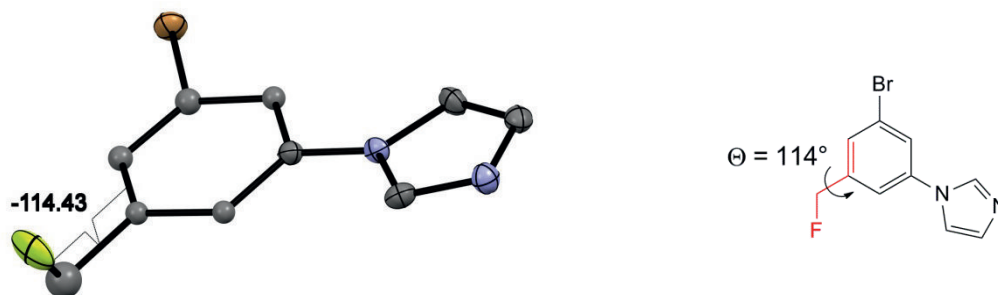
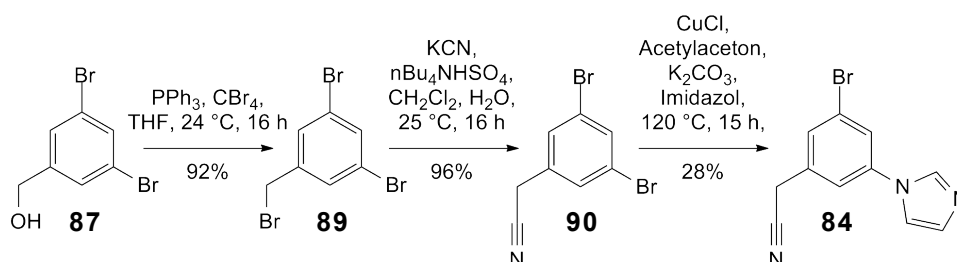


Abb. 5.9: Kristallstruktur des monofluorierten Bausteins **83**: Raumgruppe: $P2_1$.

5.1.4.2 Synthese des Phenylacetonitrils **84**

Das Phenylacetonitril **84** wurde ausgehend vom primären Alkohol **87** synthetisiert (Schema 5.21). Via *Appel*-Reaktion mit CBr₄ und PPh₃ wurde **87** ins Benzylbromid **89** überführt, welches anschliessend in einer phasentransferkatalysierten Reaktion (KCN, *n*Bu₄NHSO₄, CH₂Cl₂/H₂O, 25 °C, 16 h) das gewünschte Nitril **90** mit sehr guter Ausbeute von 96% ergab. Erste Versuche für die Cyanierung mit NaCN in H₂O/EtOH bei 50 °C ergaben **90** in einer geringen Ausbeute von 42% (Probleme in dieser Stufe lagen vor allem in der Aufarbeitung des H₂O/EtOH Gemischs und der erhöhten Temperatur, was zur Bildung eines nicht charakterisierten Nebenprodukts führte). Die *N*-Arylierung wurde analog der in dieser Arbeit üblichen Protokolle durchgeführt und man erhielt das gewünschte Acetonitril **84** in einer Ausbeute von 28%. Die –CH₂CN-Gruppe ist mit einem Torsionswinkel von 142° aus der Aromaten-Ebene herausgedreht (Abb. 5.10).



Schema 5.21: Synthese des Phenylacetonitrils **84** ausgehend von **87**.

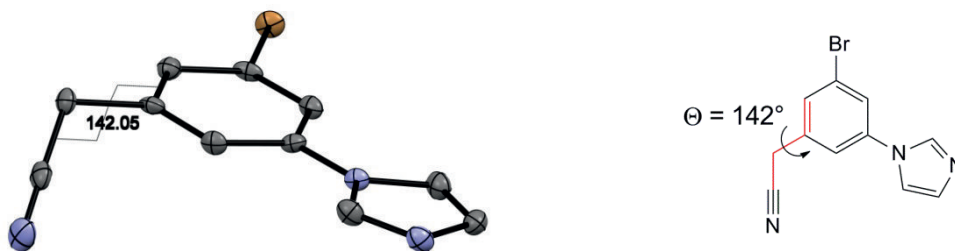
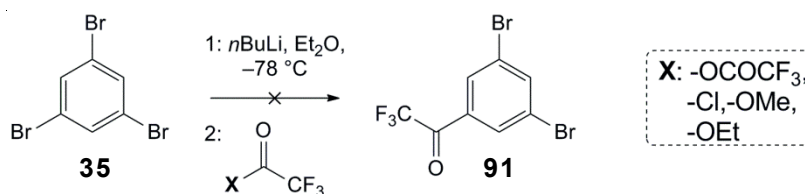


Abb. 5.10: Kristallstruktur des Phenylacetonitrils **84**: Raumgruppe: $P2_1/c$.

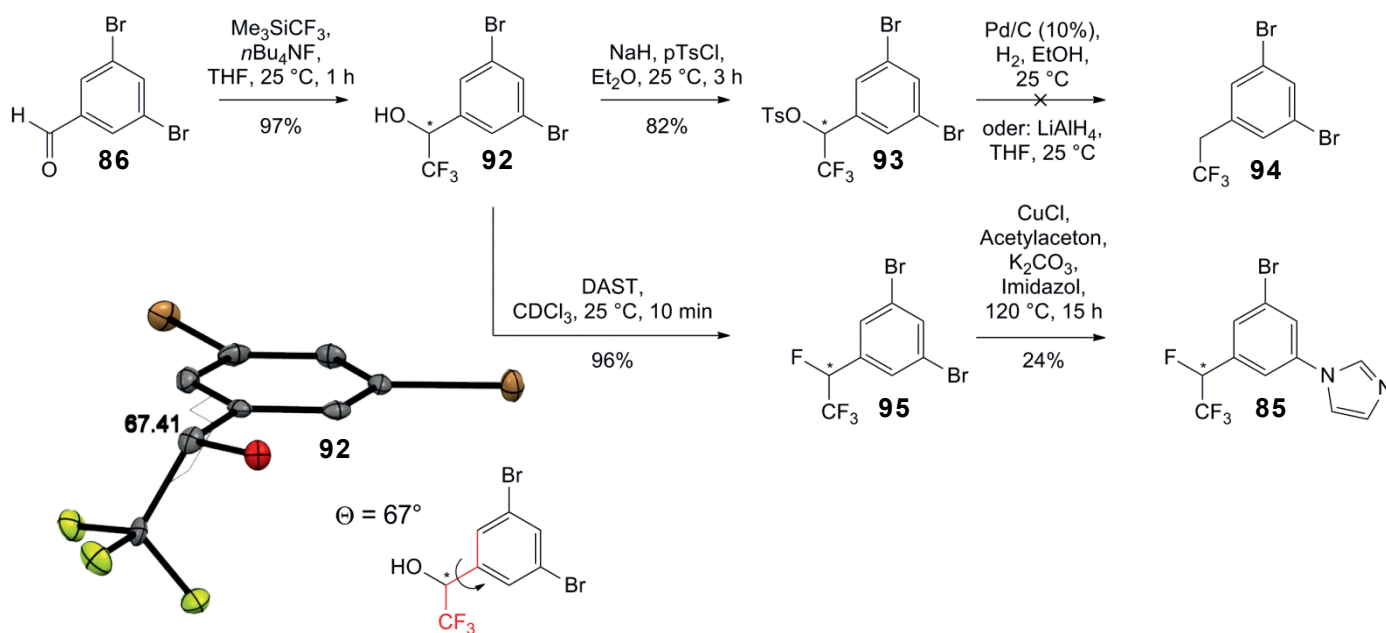
5.1.4.3 Synthese des Tetrafluoroethans **85**

Zuerst wurde versucht, das Carbanion aus **35** mit Trifluoroacetylderivaten abzufangen, aber leider konnte das gewünschte Produkt **91** nie isoliert werden (Schema 5.22):



Schema 5.22: Erste Versuche zur Trifluoroethanonylierung von 1,3,5-Tribrombenzol (**35**).

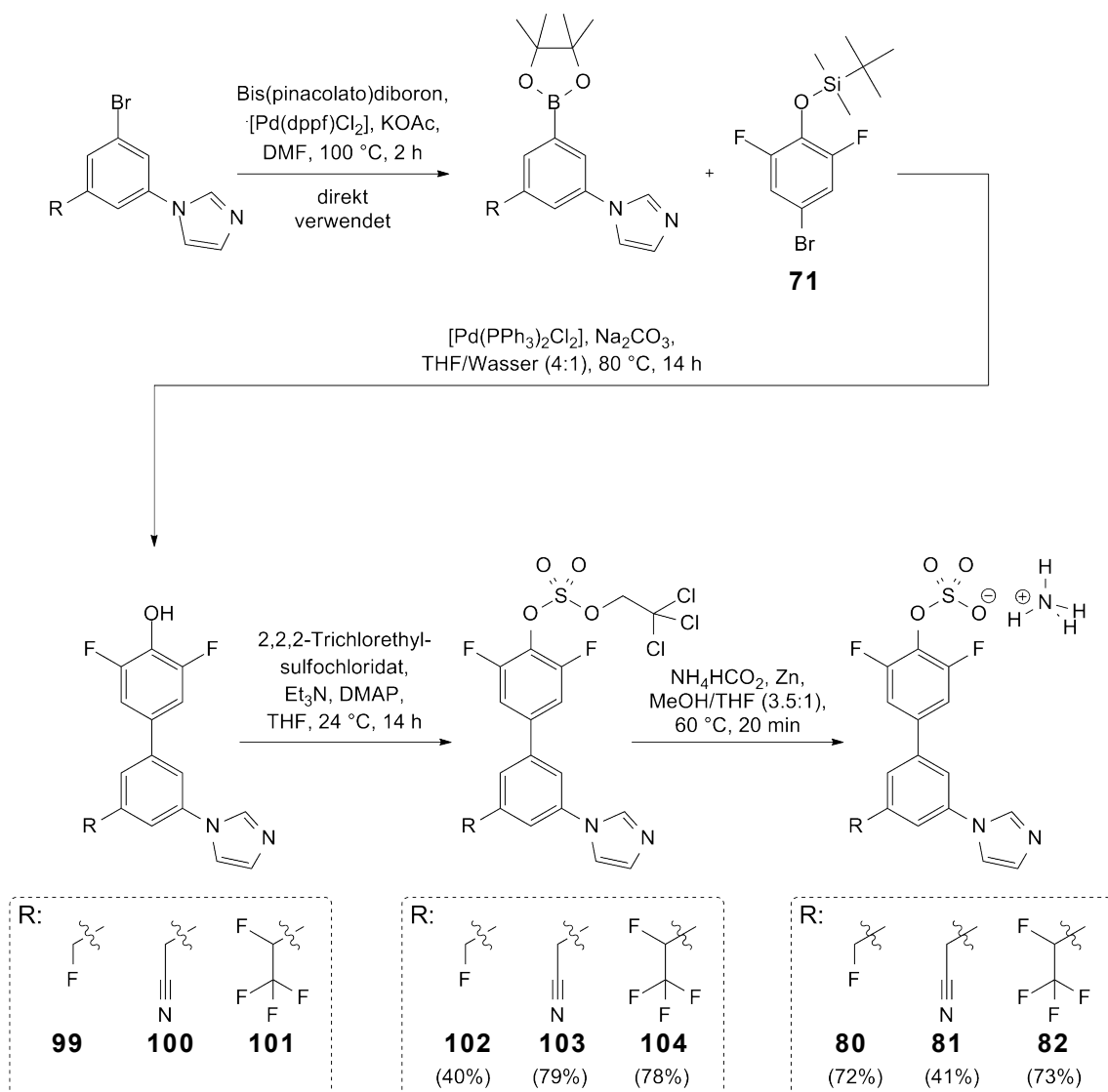
Deshalb wurde die Trifluoromethylierung des bromierten Benzaldehyds **86** versucht. Mit Me_3SiCF_3 (Ruppert–Prakash-Reagenz) und $n\text{Bu}_4\text{NF}$ in THF wurde **86** zum Trifluorethanol **92** umgesetzt.^[137] Die Hydroxygruppe in **92** wurde anschliessend mit $p\text{TsCl}$ in einer Ausbeute von 82% ins Tosylat **93** überführt. Erste Versuche der Reduktion von **93** zum Trifluorethan **94** mit H_2 auf Pd/C oder LiAlH_4 in THF gelangen nicht und mussten aus zeitlichen Gründen fallen gelassen werden. Hingegen wurde die Hydroxygruppe von **92** mit DAST durch Fluor ersetzt (\rightarrow **95**) und mittels N -Arylierung das imidazolierte Tetrafluormethan **85** mit 24% erhalten. Vom Tetrafluormethan **85** wurde keine Kristallstruktur erhalten, dafür jedoch vom Trifluorethanol **92**, in welchem die CF_3 -Gruppe mit einem Torsionswinkel von 67° aus der Aromaten-Ebene herausgedreht ist (Schema 5.23, unten links).



Schema 5.23: Herstellung von **85** aus dem Aldehyd **86**. Unten links ist die Kristallstruktur von **92** gezeigt (Raumgruppe: *Pbca*).

5.1.4.4 Synthese der Inhibitoren 3. Generation

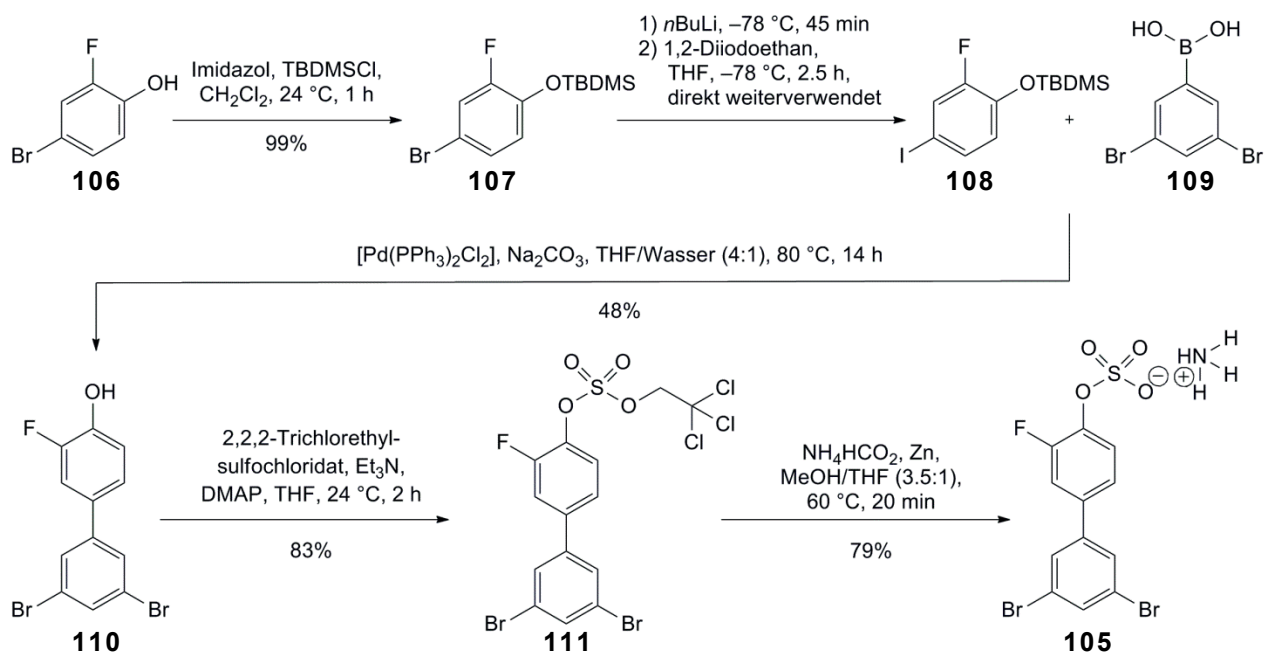
Die Bausteine **83–85** wurden mit Bis(pinacolato)diboron und $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$ zu **96–98** boryliert und ohne chromatographische Aufreinigung direkt nach der wässrigen Aufarbeitung für die Suzuki-Reaktion mit dem Difluorphenolderivat **71** eingesetzt, wobei unter Verlust der Silylgruppe direkt die Phenole **99–101** erhalten wurden. Die chromatographische Reinigung von **99–101** mittels MPLC war stets schwierig, sodass die Reinigung auf die Folgestufe verschoben wurde. Die rohen Phenole wurden in die Sulfat-Diester **102–104** überführt, welche nach einer Reduktion mit Zink die Ammoniumsulfate **80–82** lieferten. Das Sulfat **81** musste zweimal mittels MPLC gereinigt werden, da nach dem ersten Durchlauf das Sulfat/ NH_4^+ -Verhältnis 1:3 war (somit wurde eine tiefere Ausbeute von 41% erhalten).



Schema 5.24: Synthese der Inhibitoren 3. Generation (**80–82**).

5.1.5 Synthese der Kontrollverbindung 105

Um den Einfluss der einzelnen Vektoren für die Bindungsaffinität abschätzen zu können, war die Synthese verschiedener Derivate mit/ohne Imidazol- resp. mit/ohne Oxetan-Substituent geplant. Aus zeitlichen Gründen reichte es nur noch für die Synthese des Vorläufers **105**, wie in Schema 5.25 gezeigt ist:



Schema 5.25: Synthese der Kontrollverbindung **105**.

Das Phenol **106** wurde in quantitativer Ausbeute zu **107** silyliert. Aus Selektivitätsgründen musste das Arylbromid **107** in das Aryliodid **108** umgewandelt werden, was durch Reaktion des Phenylanions an 1,2-Diiodoethan erreicht wurde. Die Reinigung von **108** war schwierig und wurde deshalb direkt für die folgende Suzuki-Kupplung mit **109** weiterverwendet. Durch Normalphasen und Umkehrphasenchromatographie wurde **110** in einer Ausbeute von 48% erhalten. Anschliessend wurde **110** über den TCE-Ester **111** ins Ammoniumsulfat **105** überführt.

5.1.6 Biologische Resultate und Diskussion

Von den ersten Verbindungen **44**, **46–48** (Abb. 5.11) aus der 1. Generation konnten durch *soaking* keine Inhibitor–ASST-Kokristalle erhalten werden. Aufgrund der besprochenen pK_s -Hypothese wurde die Synthese weiterer Derivate der 1. Generation gestoppt.

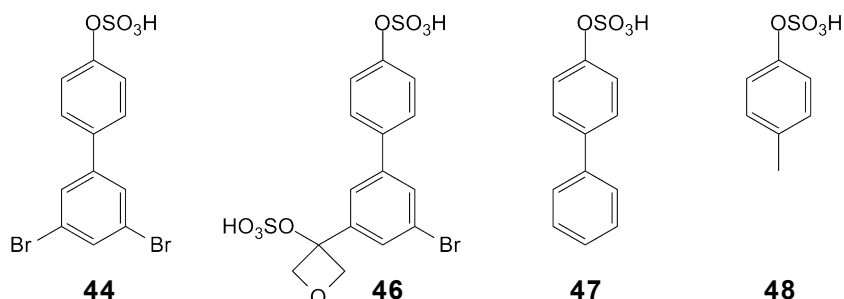


Abb. 5.11: Inhibitoren 1. Generation.

Leider wurde auch nach Erniedrigung des pK_s -Wertes mit der 2. Generation (Abb. 5.12: **49–52** und **78**) nie eine komplette Inhibitor–ASST Kokristallstruktur erhalten, das heisst weder eine Phenolsulfat–ASST- noch eine Phenol–ASST-Kokristallstruktur. Hingegen gelang es Dr. *Martin Schärer*, durch Kokristallisieren von **51** mit ASST den Sulfohistidin-Komplex mit His436 zu erhalten. Dies bestätigt, dass eine Sulfatübertragung von **51** ans Enzym stattgefunden hat aber das Phenol aus der Tasche rausdiffundiert ist (Abb. 5.13, Seite 64).

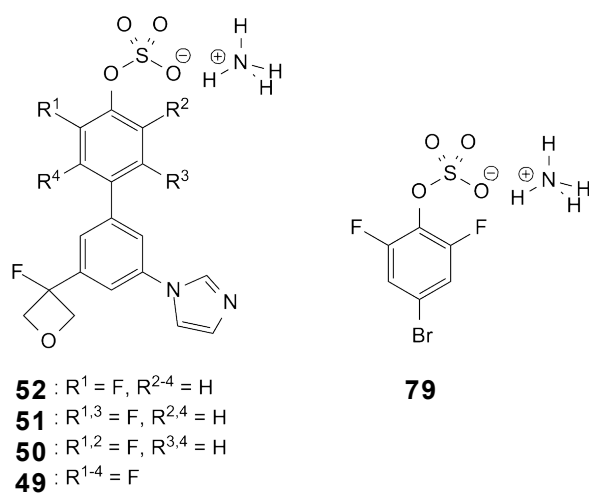


Abb. 5.12: Inhibitoren 2. Generation.

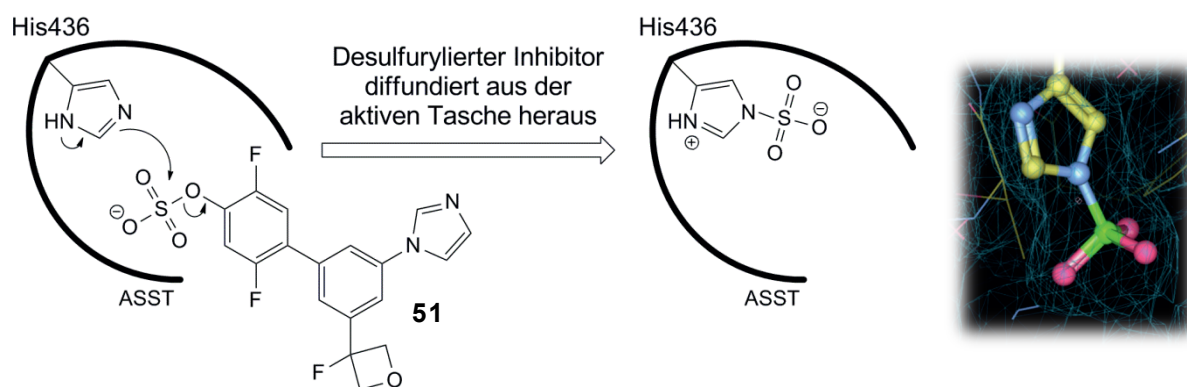


Abb. 5.13: Sulfohistidin-Komplex von ASST und der übertragenen Sulfatgruppe aus **51**.^[138]

Da das freie Phenolderivat nach der Sulfatübertragung aus der aktiven Tasche herausdiffundiert war, wurden Kokristalle auch durch *soaking* und „Einfrieren der Reaktion mit flüssigem Stickstoff“ nach jeweils 15 min erstellt. Mit diesem Vorgehen hatte damals Dr. *Goran Malojčić* die drei Kokristallstrukturen 3ELQ (ASST mit freiem Sulfat), 3ETT (ASST mit MUS (**3**)) und 3ETS (ASST mit PNS (**2**)) erhalten (Abb. 2.10, Seite 16). Leider führte auch dieses Vorgehen bis jetzt noch nicht zum erhofften Nachweis der Inhibitoren 2. Generation in der aktiven Tasche von ASST. Ob in den ersten gemessenen Kokristallen (Inhibitoren 1. Generation mit ASST) auch ein Sulfohistidin-Komplex mit His436 vorhanden war, kann an dieser Stelle nicht gesagt werden, da von der damaligen Kollaborationsperson nur die Elektronendichte der desulfurierten Inhibitoren gesucht wurde.

Erste kinetische Tests auf diesem Projekt wurden von Dr. *Thomas Spirig* durchgeführt, wobei die relative ASST-Aktivität durch Fluoreszenzmessungen an einer Modellreaktion mit Zugabe unterschiedlicher ASST-Inhibitoren (jeweils dieselbe Konzentration) untersucht wurde (Abb. 5.14). Durch die ASST-katalysierte Desulfatierung von MUS (**3**) entsteht MU (**10**), welches fluoreszierend ist und so als Signal (proportional zur ASST-Aktivität) gemessen wurde. Für die Messung wurde Phenol (Sulfat-Akzeptor, 20 μM) zu einem Gemisch von ASST (10 nM), dem entsprechenden Inhibitor (100 μM) und MUS (**3**, 20 μM) zugegeben und die steigende Fluoreszenz (Entstehung von MU(**10**)) gemessen.

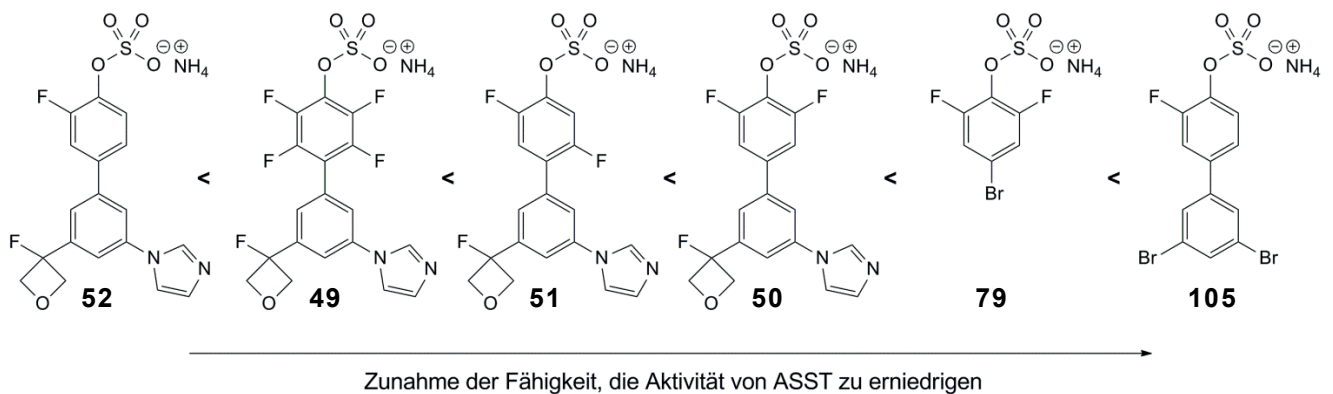
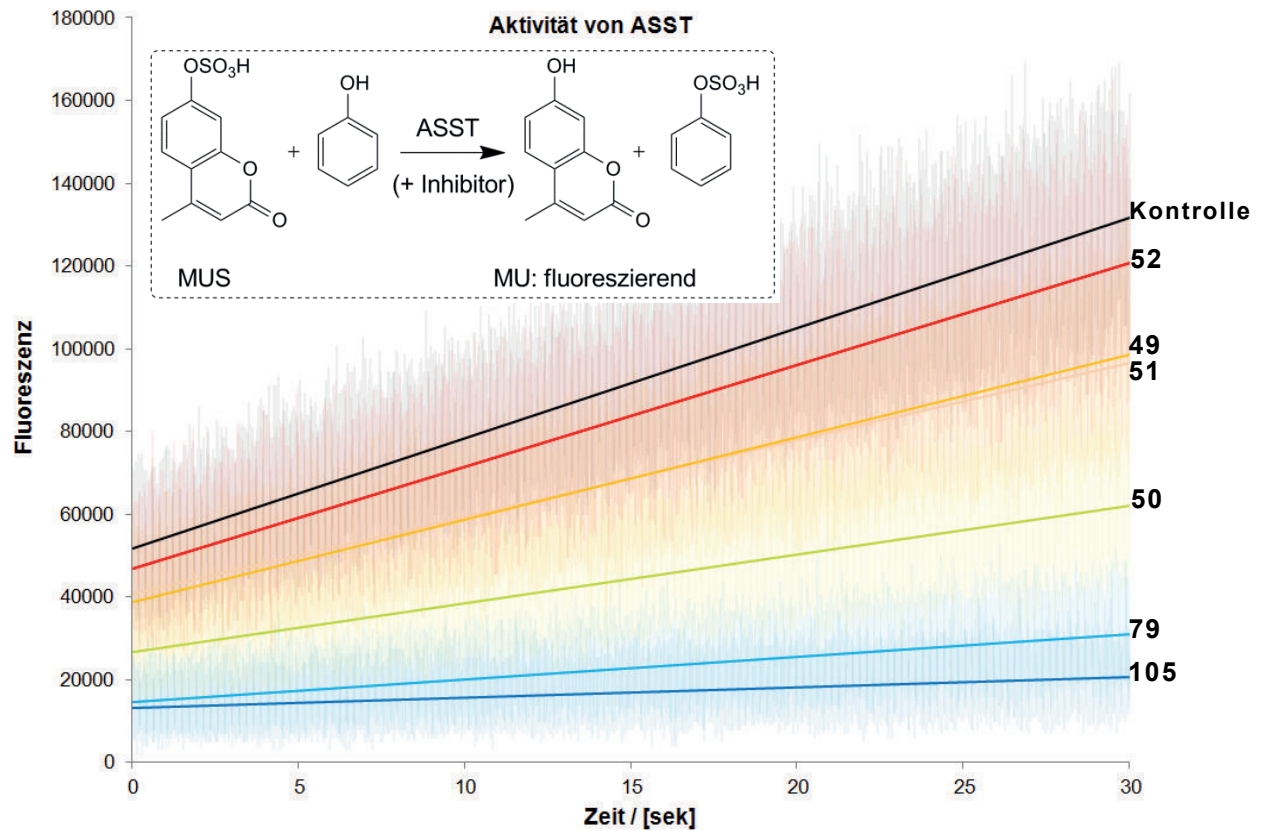


Abb. 5.14: Erster kinetischer Test auf dem ASST-Projekt. Bedingungen: 10 nM ASST, 20 μ M MUS, 20 μ M Phenol, 100 μ M ASST-Inhibitoren (Fluoreszenzmessung: Anregung (350 nm), Emission (453 nm)).

Das Resultat in Abb. 5.13 zeigte klar, dass die Inhibitoren in die aktive Tasche von ASST eindiffundieren und das katalytisch aktive His436 sulfurylieren; scheinbar binden diese aber noch nicht gut genug, um in der aktiven Tasche zu bleiben, da immer noch keine ASST-Inhibitor-Kokristallstruktur erhalten wurde. Die Resultate in Abb. 5.14 unterstreichen die Daten aus Abb. 5.13, da die Inhibitoren **49–52**, **79** und **105** scheinbar mit MUS und/oder Phenol konkurrieren und die Modellreaktion gegenüber der Kontrolle (schwarze Linie = kein Inhibitor-Zusatz) verlangsamen (flacher ansteigende Linien).

Die Kristallstrukturen von **53**, **54** und **63** zeigten zudem auf, dass der Oxetanrest jeweils in einer – für die Ausführung der erhofften Wasserstoffbrücke mit Thr557 – ungünstigen Konfor-

mation vorliegt ($\Theta = 6^\circ$). In Abb. 5.15 ist ein Konformationsvergleich der Oxetaneinheit zwischen MOLOC-Berechnungen (links; Oxetan ist *out-of-plane* zur Aromatenebene) und der Kristallstruktur von **63** (rechts; Oxetan ist *in-plane* zur Aromatenebene) gezeigt.

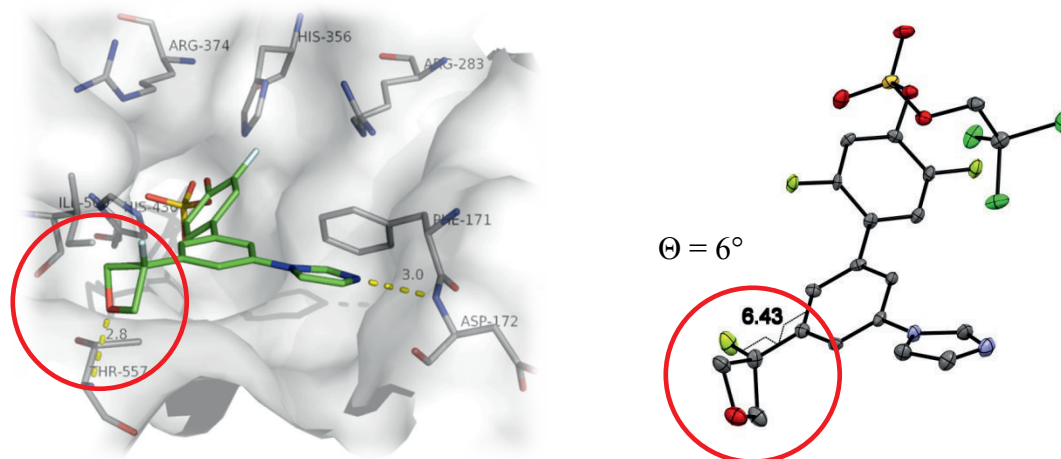


Abb. 5.15: Konformationsvergleich der Oxetaneinheit zwischen der MOLOC-Berechnung und der Kristallstruktur am Beispiel von **63** (rot eingekreist).

DFT-Berechnungen von *Oliver Dumele* bezifferten die Konformationsänderung der Oxetaneinheit mit einer Energie von ca. 2.5 kcal/mol, womit die Stabilisierung durch die angestrebte Wasserstoffbrücke entsprechend vermindert wird.

Die Verbindungen **80–82** aus der 3. Generation sowie **50**, **79** und **105** aus der 2. Generation wurden auf ihre Enzymaffinität (IC_{50}) getestet, was in Abb. 5.16 dargestellt und auf Seite 99 beschrieben ist.

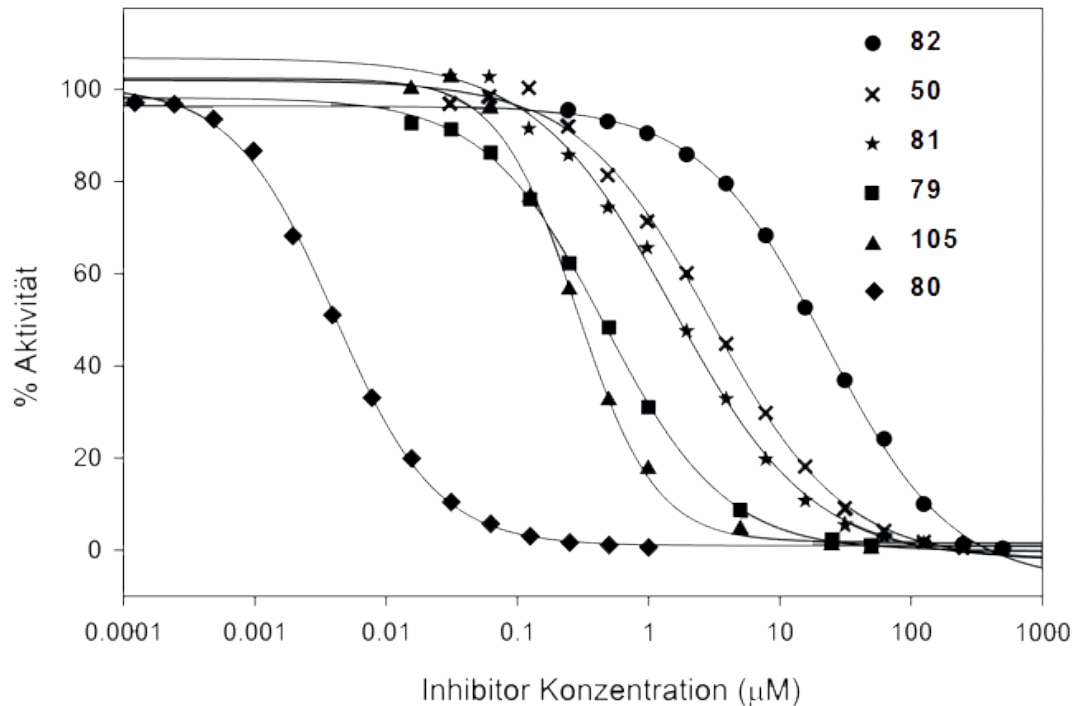


Abb. 5.16: Gemessene IC_{50} -Werte der Sulfate: **82** (22.6 μM), **50** (3.0 μM), **81** (1.5 μM), **79** (0.46 μM), **105** (0.29 μM), **80** (0.004 μM).

Der mit 4 nM tiefste IC_{50} -Wert von Inhibitor **80** wurde in zwei unabhängigen Tests gemessen und bestätigt. Die erste Strukturaktivitätsbeziehung auf dem ASST-Projekt zeigte, dass sterisch weniger anspruchsvollere Sulfate wie z.B. **79**, **80** und **105** scheinbar besser binden. Im Vergleich zwischen den sehr ähnlichen Inhibitoren **50**, **80**, **81** und **82** ist ersichtlich, dass der linke Ankerpunkt (Wasserstoffbrückenakzeptor) einen grossen Einfluss auf die Bindungsaffinität der Inhibitoren hat (Abb. 5.17).

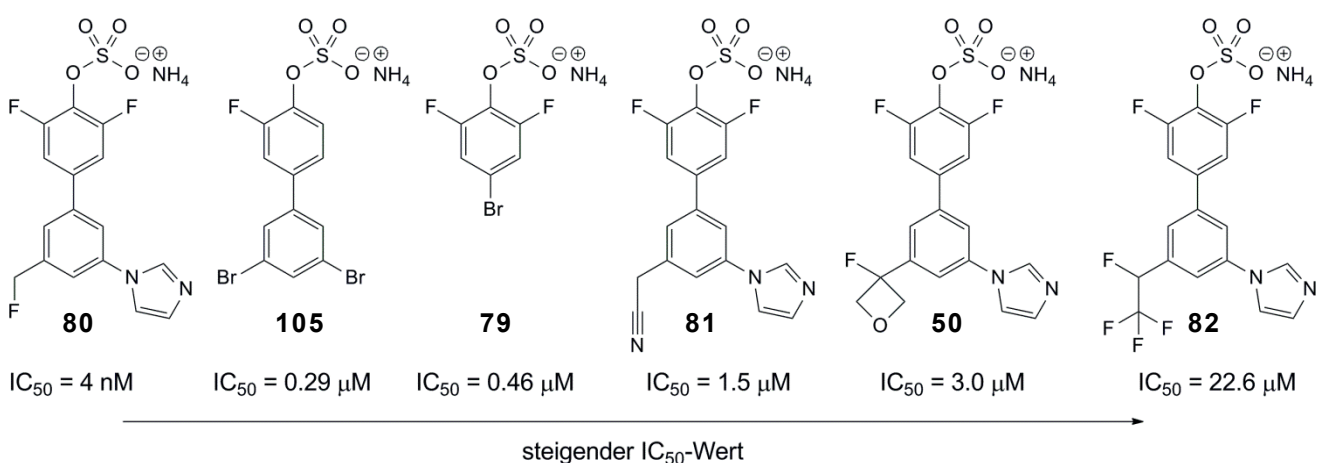


Abb. 5.17: Erste Strukturaktivitätsbeziehung auf dem ASST-Projekt.

Obwohl der monofluorierte Rest in **80** der schwächste Wasserstoffbrückenakzeptor ist, scheint dieser am besten zu binden. In Abb. 5.18 (links) ist ein möglicher Bindungsmodus gezeigt, wobei die monofluorierte Seitenkette anziehende Wechselwirkungen mit dem positiv polari-

sierten NH von Thr557 und dem positiv polarisierten H_{Aromat} von Phe140 ausführen kann. In Abb. 5.18 (rechts) ist eine Überlagerung von **80** (4 nM) mit **82** (22.6 μM) gezeigt, bei der **82** aus der Tasche herausgedrückt wird und in unvorteilhafter Nähe zur Carbonylgruppe von Asn555 ist, was ein Grund für die schlechtere Bindung sein kann.

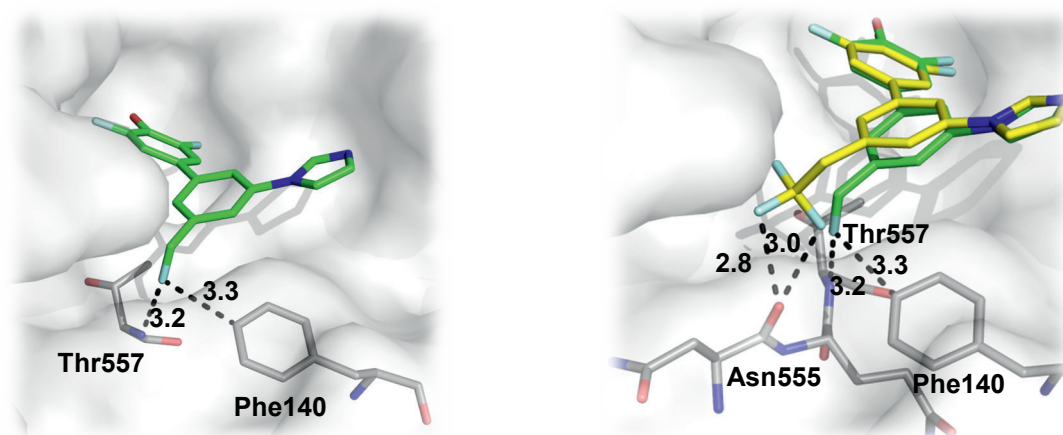


Abb. 5.18: MOLOC-Berechnungen: Möglicher Bindungsmodus von **80** (grün) in der aktiven Tasche von ASST und eine Überlagerung von **80** (grün) mit **82** (gelb); mögliche abstossenden Wechselwirkungen von **82** mit der Carbonylgruppe von Asn555 sind ersichtlich. Distanzen sind in [\AA] angegeben.

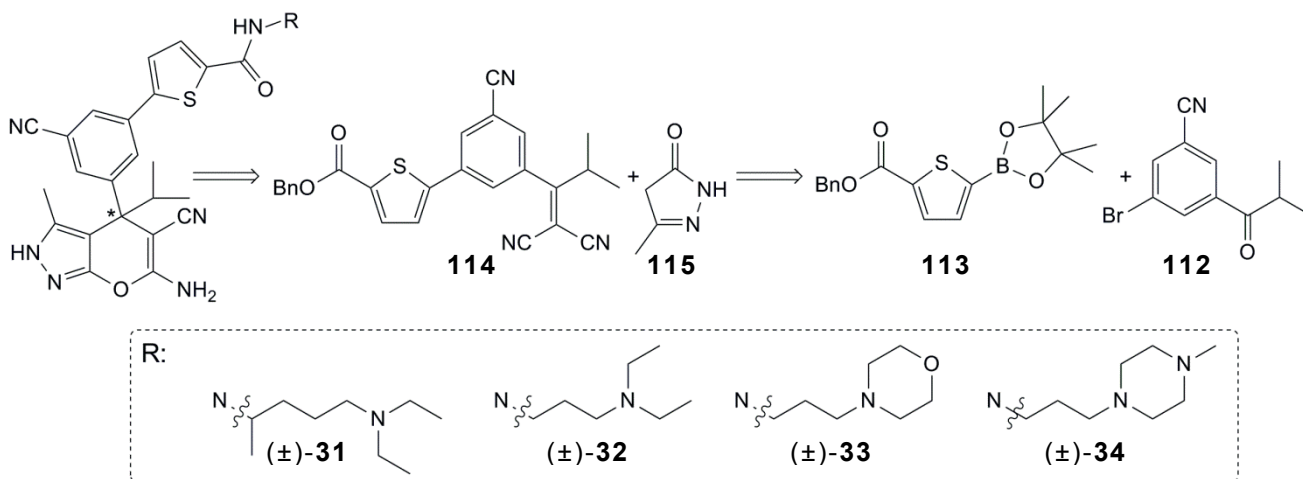
5.2 SHMT-Projekt

Das SHMT-Projekt wurde durch folgende Personen tatkräftig unterstützt:

Prof. Dr. *François Diederich* und Dr. *Matthias Witschel* (*modeling* und Projekt-Leitung), Dr. *Michael Seet* (Einführung in das Projekt), *Anatol Schwab* (Masterarbeit: Hilfe in der Synthese der SHMT-Liganden), Dr. *Matthias Rottmann* und *Céline Freymond* (*in-vitro*- und *in-vivo*-Tests), Prof. Dr. *Pimchai Chaiyen* und Dr. *Ubolsree Leartsakulpanich* (Kokristallstrukturmessungen), *Oliver Dumele* (DFT-Berechnungen), Dr. *Nils Trapp* und *Michael Solar* (Kristallstrukturmessung).

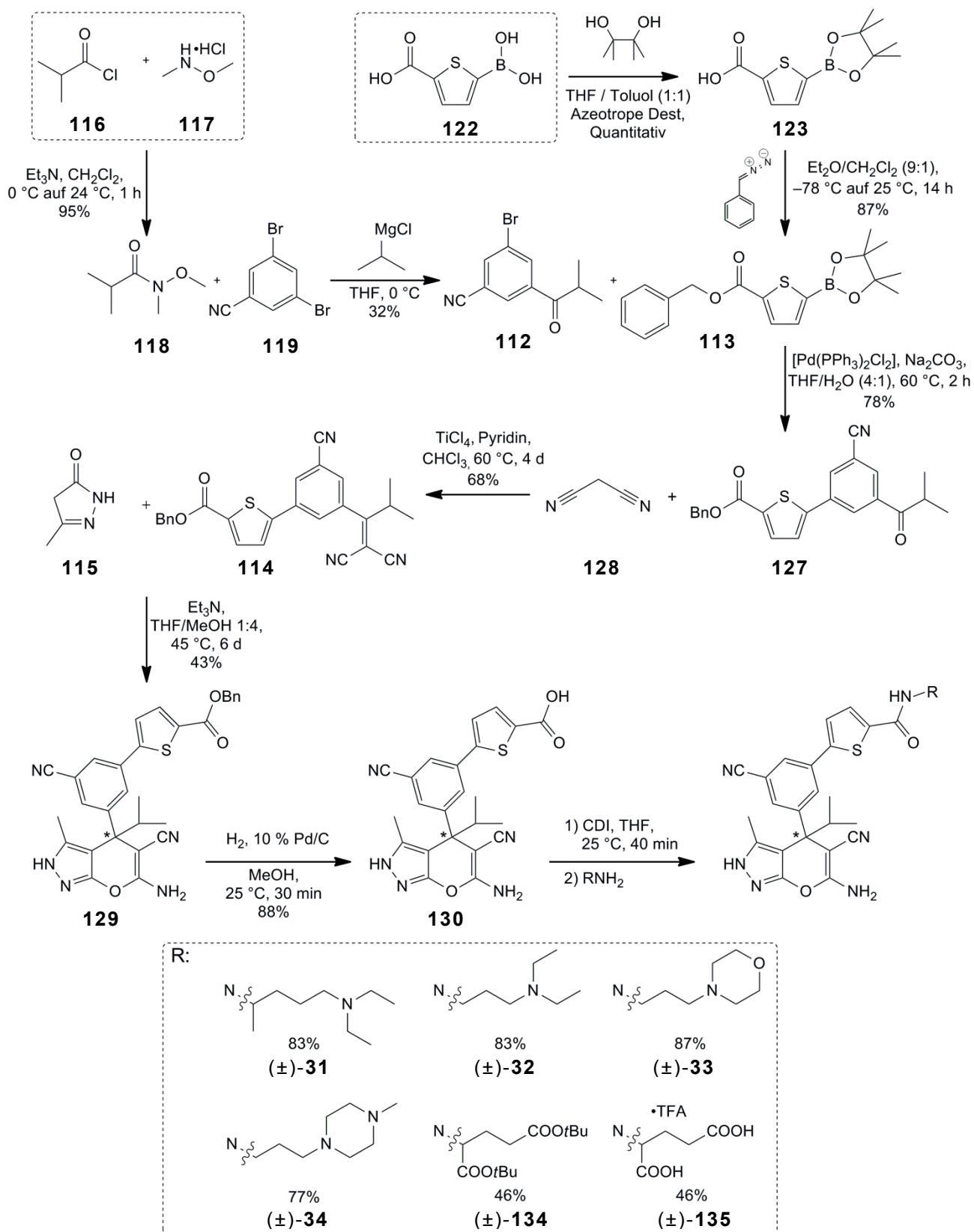
5.2.1 Retrosynthetische Analyse

Die retrosynthetische Analyse zur Herstellung der SHMT-Inhibitoren ist in Schema 5.26 gezeigt. Die geplanten SHMT-Inhibitoren sind analoge Amide **31–34** zum Methylester **30** (Seite 36) mit Aminoalkyl-Seitenketten. Protonierung dieser Amine soll eine erhöhte Bioverfügbarkeit ermöglichen.



Schema 5.26: Retrosynthetische Analyse für die Synthese der SHMT-Inhibitoren.

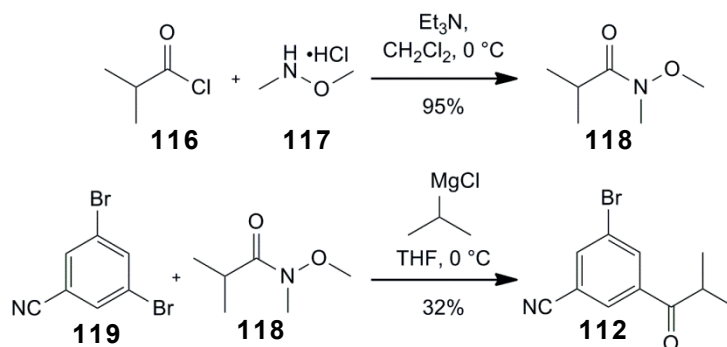
Vorversuche von Dr. *Michael Seet* zur Synthese des Methylesters **30** (Seite 36) haben gezeigt, dass die Suzuki-Kupplung des Arylbromids **112** nur mit einer alkoxy-carbonylierten Thiophenboronsäure funktioniert. Deshalb wurde in diesem Projekt der Benzylester **113** für die Synthese gewählt, da dieser gegenüber dem Methylester einfacher in die freie Carbonsäure umgewandelt, aktiviert und zu **31–34** amidiert werden kann. Der übliche Weg zur Synthese des Pyrazolopyran-Grundgerüsts besteht in der Michael-Addition und anschließender Zyklisierung von Dinitrilen wie z.B. **114** und Pyrazolon (**115**), wobei **114** mittels Suzuki-Kupplung aus **112** und **113** zugänglich ist. Die detaillierte Synthese ist auf der nächsten Seite als Übersicht (Schema 5.27) gezeigt und wird in den folgenden Abschnitten ausführlicher besprochen.



Schema 5.27: Übersicht zur Synthese der Pyrazolopyrane.

5.2.2 Synthese von 3-Brom-5-isobutyrylbenzonitril (**112**)

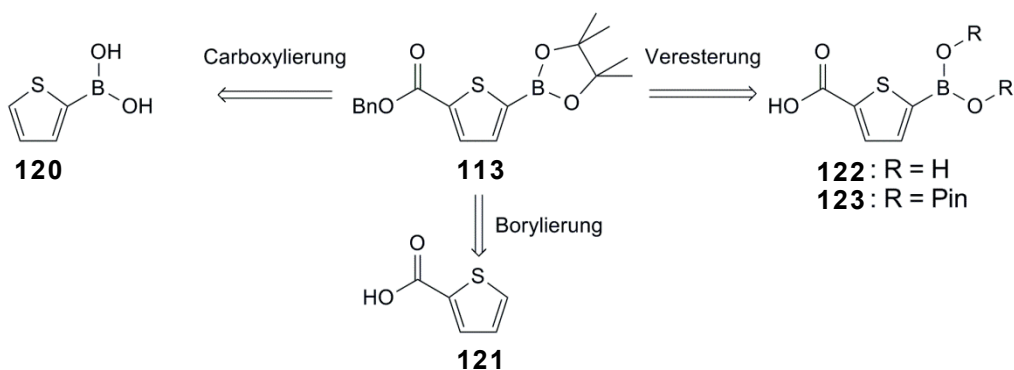
Aus Isobutyrylchlorid (**116**) und *N,O*-Dimethylhydroxylammoniumchlorid (**117**) wurde das Weinreb-Amid **118** mit 95% erhalten^[139] und im Folgeschritt mit Isobutyrylmagnesiumchlorid und 3,5-Dibrombenzonitril (**119**) bei 0 °C mit einer Ausbeute (nicht optimiert) von 32% zum 3-Brom-5-isobutyrylbenzonitril (**112**) umgesetzt.^[140] Mögliche Ursachen der geringen Ausbeute sind beispielsweise doppelte Addition an 3,5-Dibrombenzonitril (**119**) und/oder Angriff an die Cyanogruppe von **119**.



Schema 5.28: Synthese von 3-Brom-5-isobutyrylbenzonitril (**112**).

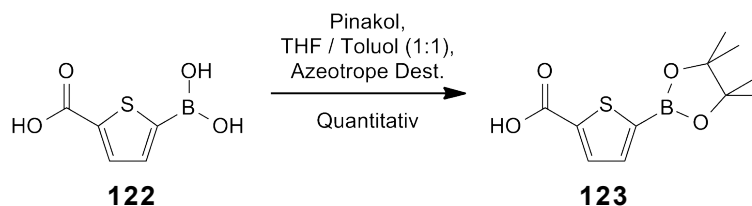
5.2.3 Synthese des Benzylesters **113**

Entgegen ersten Erwartungen musste viel Arbeit für die Ausarbeitung der Thiophenbenzylestersynthese **113** investiert werden. Drei Möglichkeiten wurden zu Beginn eruiert, wobei **113** entweder durch Carboxylierung aus der Thiophenboronsäure **120**, durch Borylierung der Thiophencarbonsäure **121** oder durch Veresterung der Boroncarbonsäure **122** synthetisiert werden könnte (Schema 5.29).



Schema 5.29: Möglichkeiten zur Synthese von **113**.

Nach mehreren erfolglosen Versuchen wurde der Zugang über die Carboxylierung sowie die Borylierung zugunsten der Veresterung verworfen. Dort stellte sich jedoch das Problem der Veresterungselektivität zwischen der freien Boronsäure und der freien Carbonsäure von **122**. Es gelang jedoch, durch einstufige azeotrope Destillation am Rotationsverdampfer, **122** selektiv mit Pinakol in den entsprechenden Boronsäureester **123** überzuführen (Schema 5.30).^[141]

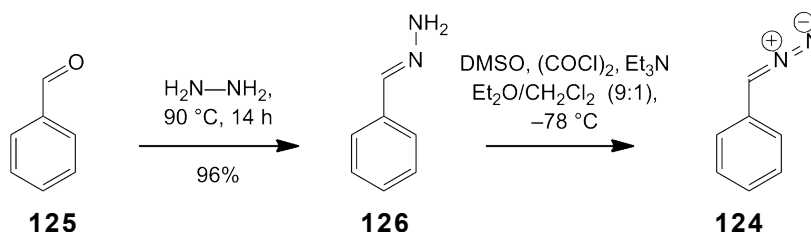


Schema 5.30: Schützung der Boronsäure **122** mit Pinakol.

Der Pinakolboronsäureester **123** ist eine geschützte Boronsäure mit erhöhter Löslichkeit, was die Handhabung der Verbindung für die Veresterungsversuche vereinfachte. Mehrere Protokolle zur Veresterung resultierten allesamt in komplexen Reaktionsgemischen mit keinem oder nur Spuren des gewünschten Produkts **113** (Roh-NMR, DC). Folgende Methoden wurden beispielsweise untersucht:

- SOCl_2 (1.1 Äq.), DMF (kat.), Benzylalkohol (1.0 Äq.), Aceton oder CH_2Cl_2
- Benzylalkohol (LM), *p*TsOH oder H_2SO_4 (jeweils kat.), Molekularsieb (4 Å)
- DCC (1.0 Äq.), Benzylalkohol (1.0 Äq.), DMAP (kat.), THF oder DMF
- Benzylalkohol (3.0 Äq.), $\text{TiO}(\text{acac})_2$ (kat.), Molekularsieb (4 Å), THF
- Benzylbromid (1.0 Äq.), Cs_2CO_3 (0.5 Äq.), DMF

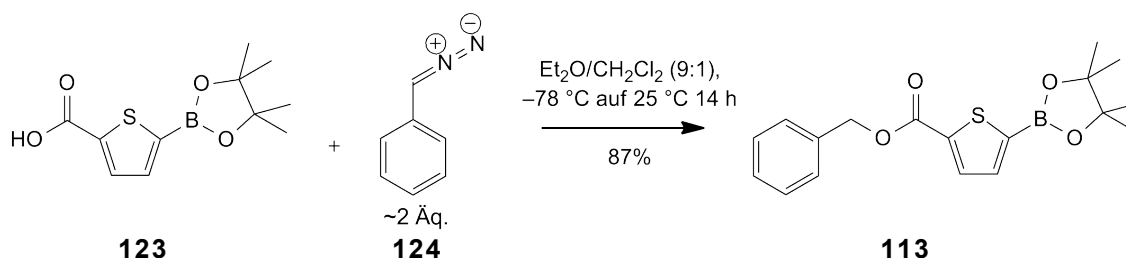
Nachdem die erwähnten Veresterungsversuche mehrfach erfolglos blieben, entschied man sich, den sicherheitstechnisch anspruchsvolleren Weg über das Phenyldiazomethan (**124**) einzuschlagen, was den Benzylester **113** nach mehreren Optimierungen schlussendlich in sehr guter Ausbeute von 87% lieferte. Dafür wurde Benzaldehyd (**125**) mit Hydrazin-Hydrat in einer geschlossenen Apparatur quantitativ ins entsprechende Hydrazon **126** überführt, welches unter Swern-Bedingungen zum Phenyldiazomethan (**124**) oxidiert wurde (Schema 5.31).^[142, 143]



Schema 5.31: Darstellung von Phenyldiazomethan (**124**).^[142, 143]

Während unsubstituiertes Diazomethan sehr toxisch und instabil ist, sind Phenyldiazomethane aufgrund des tieferen Dampfdrucks einfacher zu handhaben.^[144] Aus sicherheitstechnischen Gründen wurde im *Toxlab* der ETH gearbeitet und die Ansatzgrösse zu Beginn stets so gewählt, dass eine maximal freiwerdende N_2 -Menge unterhalb einem Volumen von 1 L blieb. Phenyldiazomethan (**124**) wurde in einer Lösung von $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ vorbereitet und gehandhabt. Die ursprüngliche Literaturvorschrift beinhaltete eine Filtration der Phenyldiazomethan-Lösung

unter inerten Bedingungen, um den entstandenen Niederschlag ($\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$) abzufiltrieren. Eigene Untersuchungen haben jedoch ergeben, dass die Ausbeute davon nicht negativ beeinflusst wird und somit auf diesen risikobehafteten Filtrationsvorgang verzichtet werden konnte.



Schema 5.32: Veresterung von **123** mit Phenyldiazomethan (**124**).

Um vollständigen Umsatz zu erhalten, wurden ca. 2 Äq. Phenyldiazomethan (**124**) verwendet. Da **124** pfirsich-farbig ist,^[145] kann dieser Aspekt zusammen mit dem ^1H -Signal (CDCl_3 , $\delta = 4.94$ ppm (s, 1 H; PhCHN_2)) zur Reaktionskontrolle und Sicherheitsüberwachung herangezogen werden (Abb. 5.19 und Abb. 5.20). Diese Reaktionsführung ergab schlussendlich das wichtige Ausgangsprodukt **113** nach chromatographischer Aufreinigung in einer sehr guten Ausbeute von 87%.



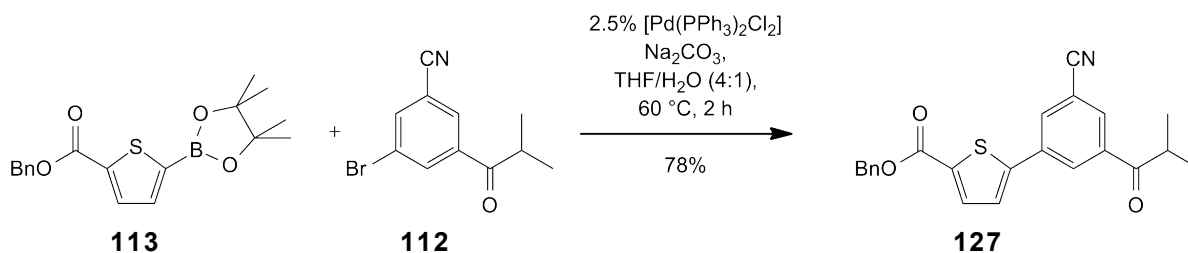
Abb. 5.19: Überschüssiges Phenyldiazomethan (**124**) in Lösung.



Abb. 5.20: Phenyldiazomethan (**124**) wurde aufgebraucht oder durch vorsichtige Zugabe von AcOH oder HCl (aq.) vernichtet.

5.2.4 Synthese des Suzuki-Produkts **127**

Die Suzuki-Kupplung des Benzylesters **113** mit 3-Brom-5-isobutyryl-benzonitril (**112**) erfolgte problemlos unter Standardbedingungen und ergab das Keton **127** in guter Ausbeute von 78%.^[130]

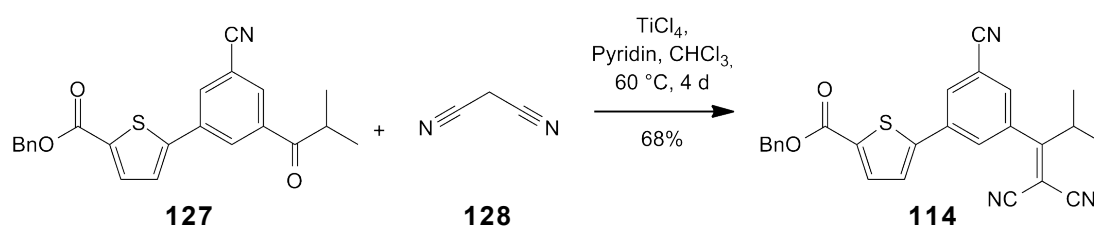


Schema 5.33: Suzuki-Kupplung zum Keton **127**.

Trotz der basischen Bedingungen und einer erhöhten Temperatur von 60 °C wurde keine Hydrolyse des Benzylesters beobachtet. Zudem wurde die Reaktion leicht optimiert, sodass anstelle von 10% nur noch 2.5% Katalysator nötig sind, ohne die Reaktionsdauer von 2 h signifikant zu verlängern. Etwas entgegen der Intuition ist das physikalische Verhalten des Ketons **127**, welches beim Trocknen am Hochvakuum sehr volatil ist.

5.2.5 Synthese des Knoevenagel-Produkts **114**

Die Umsetzung des Ketons **127** zum vinylichen Dinitril **114** wurde unter Knoevenagel Bedingungen mit Malonsäuredinitril (**128**) und TiCl₄ in CHCl₃ erreicht (Schema 5.34).^[146]

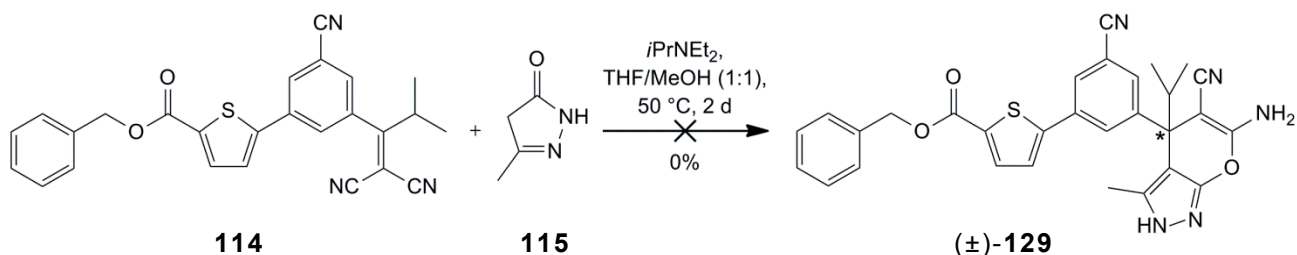


Schema 5.34: Knoevenagel-Kondensation zur Darstellung des vinylichen Dinitrils **114**.

TiCl₄ diene der Aktivierung der Carbonylgruppe und der irreversiblen Bindung des entstehenden Wassers aus der Knoevenagel-Kondensation, währenddem Pyridin als Base nicht nur **128** deprotoniert, sondern gebildetes HCl bindet. Die harschen Reaktionsbedingungen und die lange Reaktionszeit von 4 Tagen können als Ausdruck des sterischen Anspruchs der Isopropylgruppe erwähnt werden.

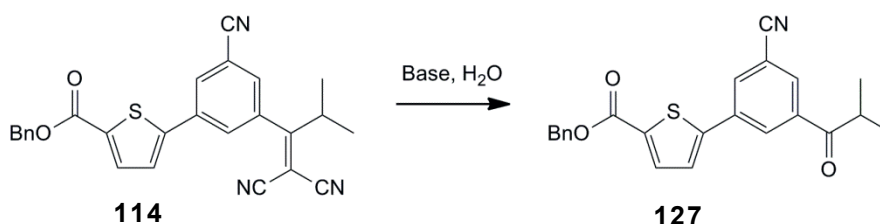
5.2.6 Michael-Addition und Zyklisierung

Die Michael-Addition von 3-Methyl-5-pyrazolon (**115**) an das Dinitril **114** und die nachfolgende Zyklisierung zum Pyrazolopyran (\pm)-**129** stellte den Schlüsselschritt in der ganzen Syntheseroute dar. Experimente von Dr. *Michael Seet* zeigten auf, dass diese Reaktion nur unter schlechter Ausbeute von 8% verläuft. Zu Beginn wurden die bestehenden Reaktionsbedingungen für diese Umsetzung am Beispiel des Dinitrils **114** verwendet, wobei wiederholt kein Produkt isoliert werden konnte (Schema 5.35). Aus diesem Grund wurde die Reaktion genauer untersucht, was unten kurz zusammengefasst ist.



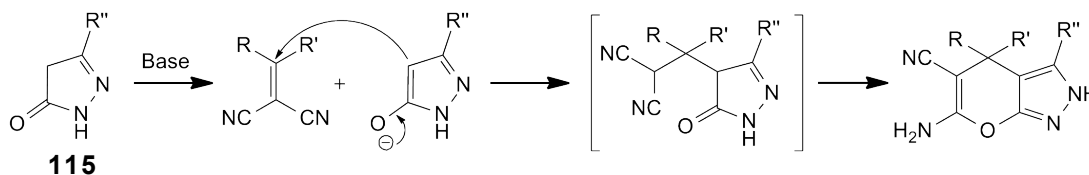
Schema 5.35: Erste Versuche zur Pyrazolopyran-Synthese analog bestehenden Laborvorschriften.

Die Analyse der Nebenprodukte ergab, dass der Hauptteil des Dinitrils **114** zum Keton **127** zurückreagiert (Schema 5.36). Die eigentlich erwünschte Zyklisierung (Schema 5.35) wurde früher in THF/MeOH durchgeführt, um mit dem MeOH-Anteil das Pyrazolon (**115**) und mit dem THF-Anteil das Dinitril **114** zu lösen. Die zuerst verwendeten Lösungsmittel wurden nicht explizit getrocknet, weshalb wahrscheinlich genug Wasser zur Rückreaktion der besprochenen Knoevenagel-Kondensation (zusätzlich unterstützt vom sterischen Anspruch des Dinitrils neben der Isopropylgruppe) vorhanden war.



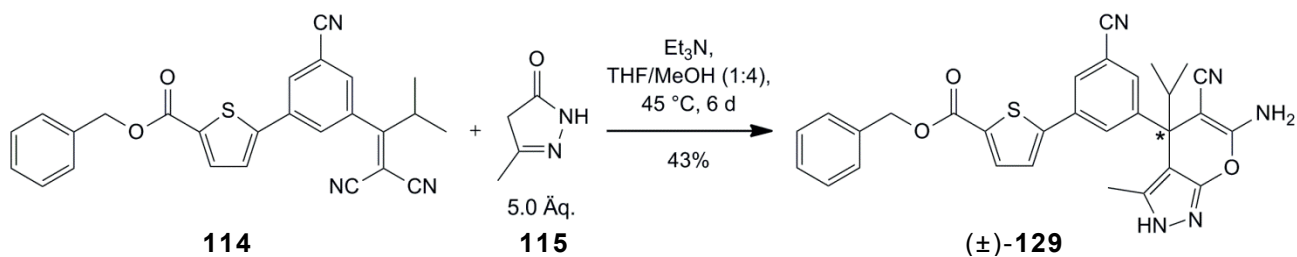
Schema 5.36: Rückreaktion der Knoevenagel-Kondensation zum Keton **127**.

Mechanistisch gesehen deprotoniert die Base 3-Methyl-5-pyrazolon (**115**) und das gebildete Enolat greift nukleophil am Michael-Akzeptor (Dinitril) an. Das gebildete Intermediat kann ausser mit R/R' = Adamantyl nicht beobachtet werden,^[147] was dafür spricht, dass die intramolekulare Zyklisierung sehr rasch abläuft und der nukleophile Angriff von **115** an das Dinitril geschwindigkeitsbestimmend ist.



Schema 5.37: Mechanismus der Michael-Addition und Zyklisierung.

Aus diesem Grund wurde zwecks Optimierung ein fünffacher Überschuss des Pyrazolons **115** verwendet und man erhielt den Pyrazolopyran-Benzylester (±)-**129** schlussendlich in einer den Umständen entsprechend sehr guten Ausbeute von 43% (Schema 5.38).



Schema 5.38: Optimierte Reaktion des Dinitrils **114** mit 3-Methyl-5-pyrazolon (**115**).

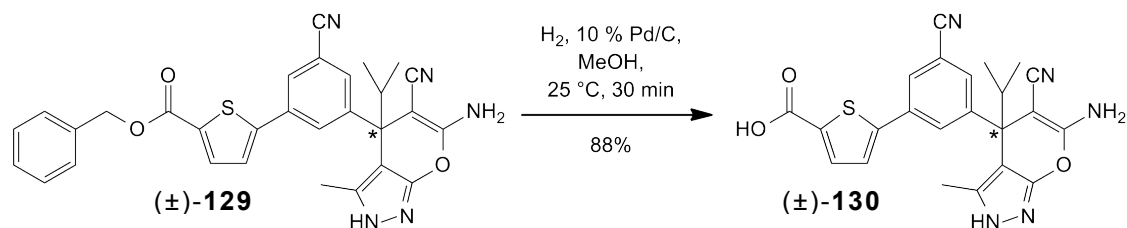
Im Vergleich zu den Startbedingungen in Schema 5.35 (Seite 75) wurde folgende Anpassungen gemacht:

- Alle Lösungsmittel und Reagenzien wurden strikt getrocknet, um die favorisierte Rückreaktion zum Keton **127** zu vermeiden.
- Es wurde ein fünffacher Überschuss an **115** verwendet, um das Gleichgewicht der Enolat-Addition an den Michael-Akzeptor zugunsten des Produkts zu verschieben.
- Das Lösungsgemisch wurde von THF/MeOH (1:1) auf THF/MeOH (1:4) angepasst, was eine homogene Lösung der beiden Ausgangsmaterialien ergab.
- Die Temperatur wurde geringfügig reduziert, was zwar in einer längeren Reaktionszeit resultierte, aber weniger Nebenprodukte ergab.

Als Konsequenz der basischen Bedingungen in Methanol wurde eine partielle Umesterung vom Benzylester (±)-**129** zum Methylester (±)-**30** beobachtet, welcher als sehr wertvolles Nebenprodukt in 12% isoliert werden konnte. Versuche zur Vermeidung der Umesterung durch Verwendung von sterisch anspruchsvolleren Alkoholen wie z.B. *i*PrOH oder *t*BuOH anstelle von MeOH scheiterten an der stark reduzierten Löslichkeit des Pyrazolons **115**. In der Literatur werden auch Lösungsmittel wie CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeCN oder Benzol verwendet, welche zu diesem Zeitpunkt der Arbeit jedoch nicht für die Optimierung mit einbezogen wurden.^[148] Chromatographisch (MPLC auf SiO₂) war der Benzylester (±)-**129** nur schwer vom Methylester (±)-**30** zu trennen. Deshalb wurde der Methylester (±)-**30** nach der nachfolgenden Hydrogenolyse von der gewünschten Säure (±)-**130** abgetrennt.

5.2.7 Hydrogenolyse des Benzylesters (±)-129

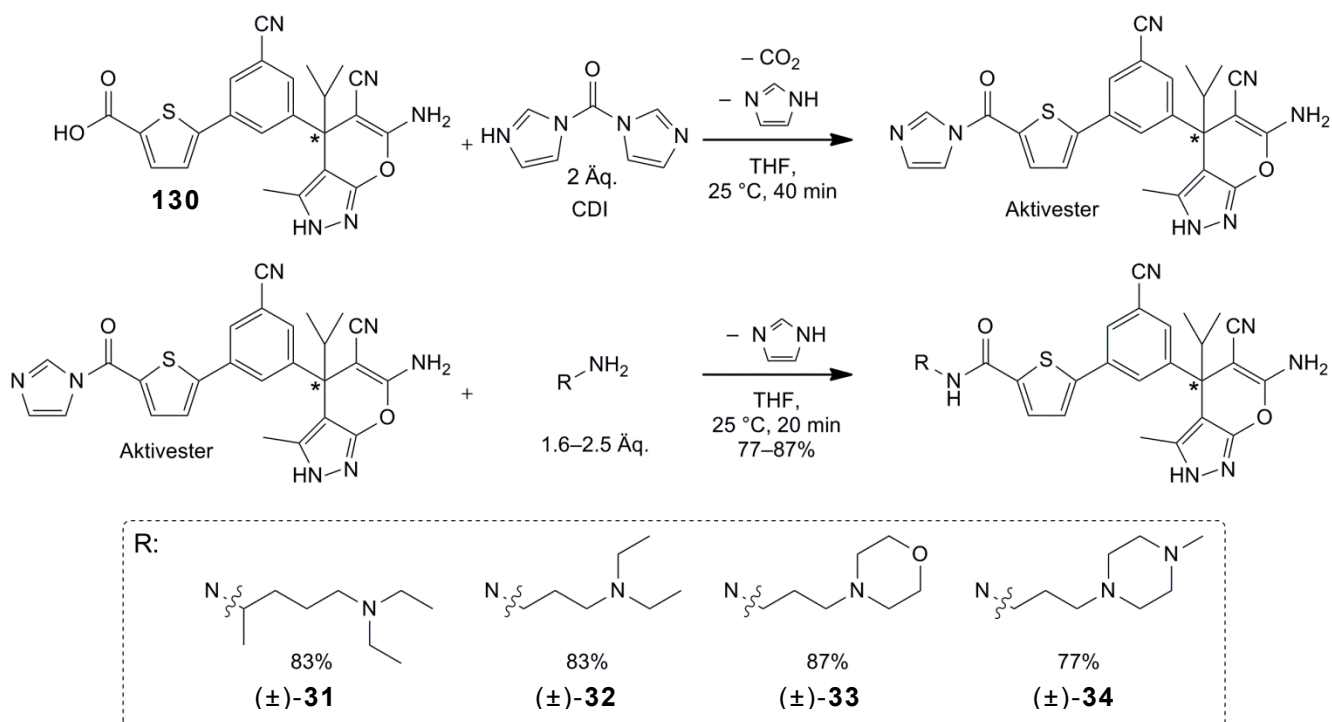
Die Hydrogenolyse wurde durch Einleitung von H₂ in eine methanolische Lösung des Edukts (±)-**129** mit 10% Pd/C durchgeführt und verlief sauber. Die freie Säure (±)-**130** wurde nach Extraktion (basisch-sauer) rein erhalten.



Schema 5.39: Hydrogenolyse des Benzylesters **129**.

5.2.8 CDI-Aktivestersynthese und Derivatisierung

Die Synthese der Zielverbindungen (±)-**31–34** (Schema 5.40) wurde durch Aktivierung der Carbonsäure mit Carbonyldiimidazol (CDI) erreicht.^[149, 150] Die freie Säure (±)-**130** wurde innert 40 Minuten bei 25 °C mit CDI in den Aktivester und durch Zugabe der entsprechenden Amine innert 20 Minuten in die Amide (±)-**31–34** überführt.



Schema 5.40: Synthese der Amide **31–34** über den CDI-Aktivester.

Die Verbindungen (±)-**31–34** wurden durch Säure/Base-Extraktion (pH 11 → pH 2 → pH 11) gereinigt, womit alle Verunreinigungen bis auf Imidazol erfolgreich entfernt werden konnten. Durch Erhitzen unter Hochvakuum war es zwar möglich, Imidazol zu entfernen, doch zeigten sich danach Spuren von Zersetzungsprodukten. Nachdem Ausfällen mit Et₂O auch nicht zielführend war, wurde Imidazol durch *RP*-MPLC (selbstgepackte C18-Säulen) mit MeCN/H₂O (0.01% aq. NH₄OH) erfolgreich entfernt, was die Zielverbindungen in sehr guten Ausbeuten (Schema 5.40) lieferte.

5.2.9 Synthese von Aminosäure-Derivaten

Im Verlauf des Projekts wurde das Amid (\pm)-**131** mit *N*-verbrückter Glutaminsäure als zusätzlicher potenzieller SHMT-Inhibitor erachtet, da der Glutaminsäure-Rest an ähnlicher Stelle wie das Glutamin in THF (**23**) zu stehen kommt (Abb. 5.21).

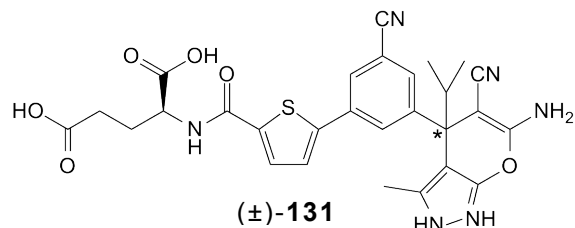
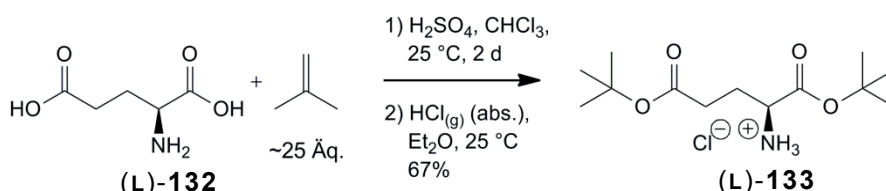


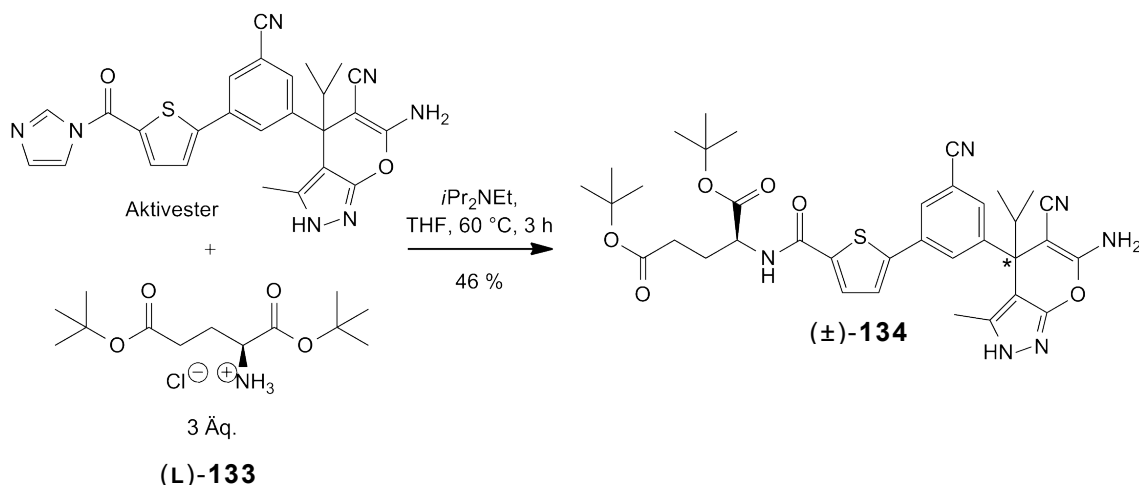
Abb. 5.21: Weiterer potenzieller SHMT-Inhibitor mit *N*-verbrücktem Glutaminsäure-Rest (\pm)-(**131**).

Für die Synthese von (\pm)-**131** musste Glutaminsäure ((*L*)-**132**) zuerst zweifach geschützt werden. Der Di-*tert*-Butylester (*L*)-**133** wurde in guter Ausbeute von 67% erhalten, indem (*L*)-**132** mit – in CHCl_3 kondensiertem – Isobutylengas reagierte.



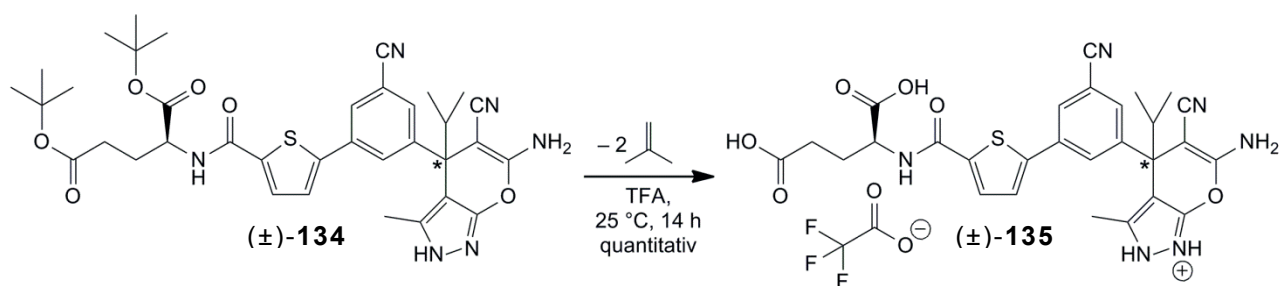
Schema 5.41: Synthese des Di-*tert*-Butylesters (*L*)-**133**.

Das *tert*-Butyl-geschützte Glutaminsäurederivat (\pm)-**134** wurde analog bereits beschriebener Protokolle über den Aktivester synthetisiert. Im Unterschied zu den Derivaten (\pm)-**31–34** waren hier eine Reaktionszeit von 3 Stunden bei 60 °C sowie der Zusatz von *i*Pr₂NEt nötig.



Schema 5.42: Synthese von (\pm)-**134**.

Für die säurekatalysierte Spaltung beider *tert*-Butylschutzgruppen wurde (\pm)-**134** über Nacht in TFA gerührt und nach vollständiger Umsetzung eingedampft, was das TFA-Salz (\pm)-**135** in quantitativer Ausbeute ergab.

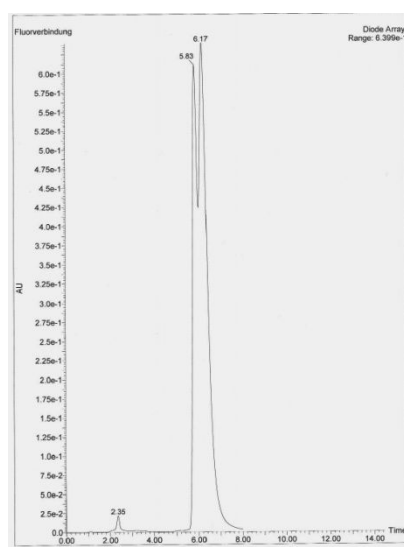
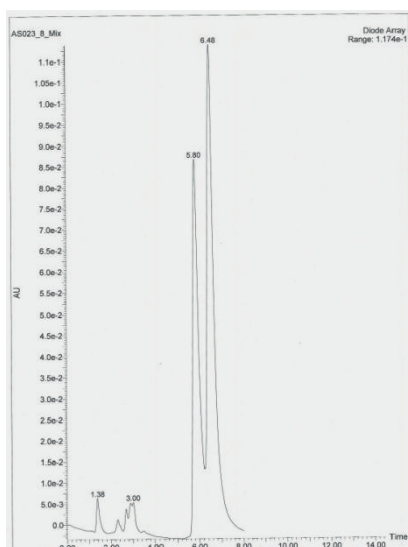
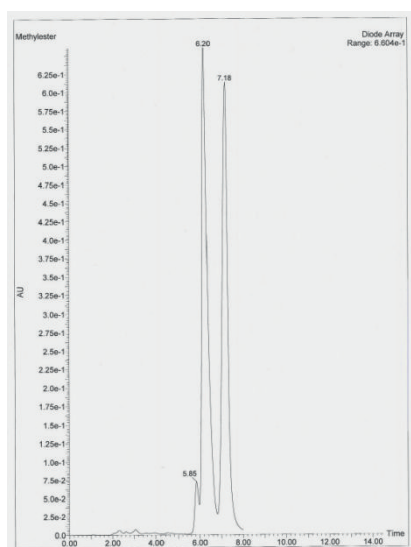
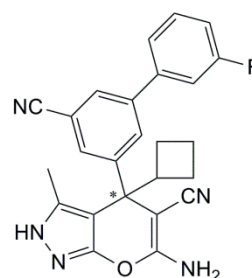
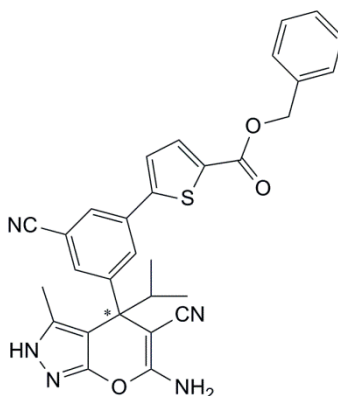
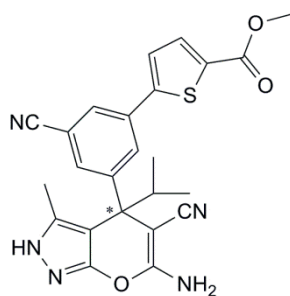


Schema 5.43: TFA-Entschützung zum Glutaminderivat (±)-135.

5.2.10 Charakterisierung, Enantiomerentrennung und Zuweisung der absoluten Konfiguration

Als zusätzliche Aufgaben dieser Doktorarbeit galt es, zwanzig von Chemielaboranten der BASF synthetisierte Pyrazolopyrane ((±)-136–155, Abschnitt 7.4.1.2, Seite 116) vollständig zu charakterisieren sowie auserwählte Racemate auftrennen zu versuchen.

Die signifikante Verbesserung der Ausbeute im Schlüsselschritt (Michael-Addition, Zyklisierung) der Pyrazolopyran-Synthese (Schema 5.27, Seite 70) resultierte in ca. 100 mg der potenziellen SHMT-Inhibitoren. Somit war es möglich, für die unten aufgelisteten Racemate (±)-30, (±)-129 und (±)-144 analytische HPLC-Methoden zu entwickeln und diese in präparativem Masstab auf chiralen Säulen zu trennen (Abb. 5.22: Verbindung (±)-144 gehört zu einer der zwanzig BASF-Verbindungen und wurde nicht selbst synthetisiert). Die Enantiomere von (±)-144 sind im Chromatogramm kaum getrennt, aber eine vollständige Trennung wurde mit *recycling*-HPLC erreicht (detaillierte Trennmethode sind in Experimenterteil vermerkt).



(-)-**30**: 6.20 min (28 mg)
 (+)-**30**: 7.18 min (34 mg)

(-)-**129**: 5.80 min (29 mg)
 (+)-**129**: 6.48 min (21 mg)

(-)-**144**: 5.83 min (6 mg)
 (+)-**144**: 6.17 min (7 mg)

Abb. 5.22: Mittels chiraler HPLC oder *recycling*-HPLC getrennte Racemate (\pm)-**30**, (\pm)-**129** und (\pm)-**144** mit den entsprechenden Retentionszeiten (präparative Daicel-IA-Säule) und erhaltenen Mengenangaben.

Zur absoluten Konfigurationsbestimmung der Enantiomere ist normalerweise eine Kristallstruktur oder ein Vergleich zwischen gemessenen und berechneten ORD-Kurven nötig. Vom Racemat (\pm)-**144** wurde zwar eine Kristallstruktur erhalten (Abb. 5.23), jedoch nicht von den reinen Enantiomeren, weshalb die ORD-Werte der sechs Enantiomere für die Wellenlängen 589, 578, 546, 436, 405 und 365 nm gemessen wurden.

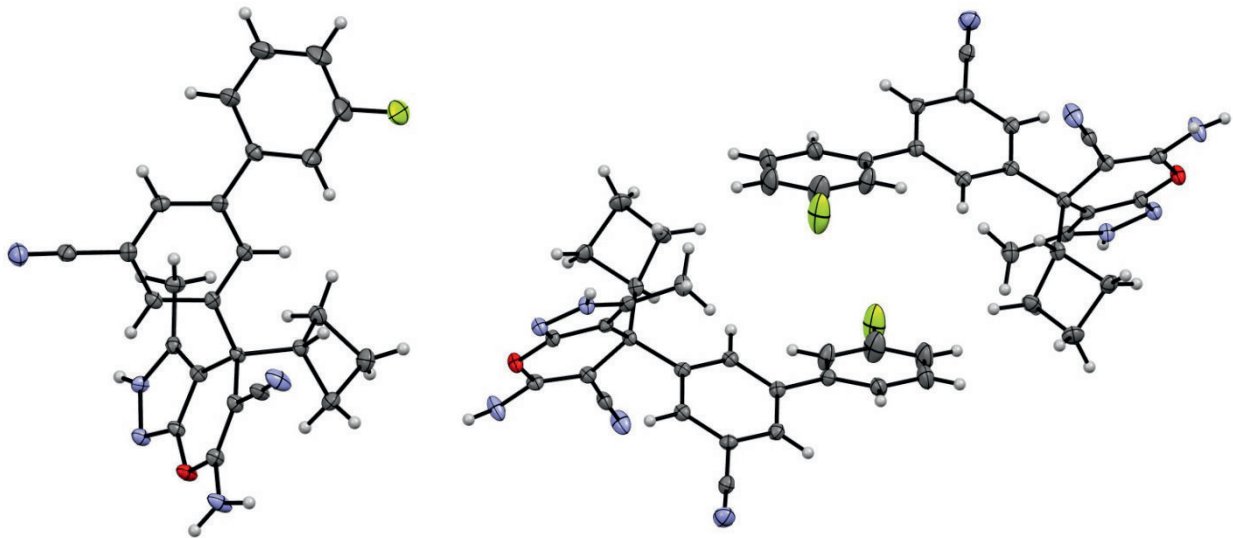


Abb. 5.23: Kristallstruktur von (\pm)-**144** (Raumgruppe: P21/c). Bis jetzt gelang es nicht, eine Kristallstruktur der getrennten Isomere zu erhalten. Rechts ist das *packing* des Racemats gezeigt.

In Abb. 5.24 ist zu erkennen, dass die Enantiomere horizontal spiegelbildliche ORD-Kurven haben und sie das linear polarisierte Licht bei kürzerer Wellenlänge stärker drehen. Zusätzlich sind die beiden ORD-Kurven der sehr ähnlichen Enantiomere von **30** und **129** nahezu identisch.

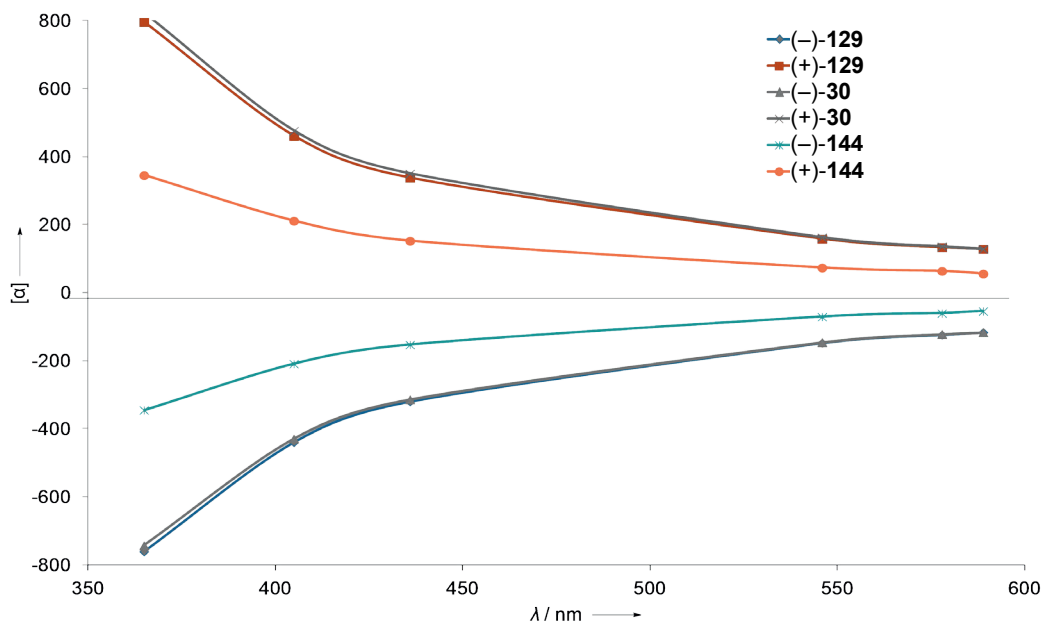


Abb. 5.24: ORD-Kurven der reinen Enantiomere **30**, **129** und **144**.

Zur Berechnung der ORD-Werte wurde von *Oliver Dumele* eine Konformationsuche mit *Monte Carlo Multiple Minimum algorithm* (OPLS-2005 force field, MacroModel 9.9) durchgeführt, wobei die drei energieärmsten Konformationen vom (*R*)-**129** sowie die fünf energieärmsten Konformationen von (*R*)-**30** und (*R*)-**144** innerhalb eines Energiebereichs von 3 kcal mol⁻¹ über dem globalen Minimum für weitere Optimierungen berücksichtigt wurden. Die Strukturen wurden weiter mit Gaussian09 (DFT//B3LYP/6-31G(d)) optimiert und die optische Drehung

der jeweiligen Konformationen bei 589, 578, 546, 436 und 365 nm mit DFT//CAM-B3LYP/6-31+G(d) berechnet (*PCM solvation* in Chlorform, *frequency-dependent polarizabilities* und *hyperpolarizabilities*).^[151, 152]

Eine Überlagerung der energieärmsten Konformationen für (*R*)-**129**, (*R*)-**30** und (*R*)-**144** ist in Abb. 5.25 gezeigt. Dabei wird ersichtlich, dass die Konformations-Überlagerungen für (*R*)-**129** sowie (*R*)-**30** jeweils sehr unterschiedlich sind und die berechneten ORD-Werte deshalb nicht als signifikant erachtet werden können. Im Gegenteil dazu sind die fünf energieärmsten Konformationen von (*R*)-**144** in der Überlagerung sehr konsistent, sodass die berechneten negativen ORD-Werte aus Tabelle 5.1 eindeutig dem (*R*)-Enantiomer zugewiesen werden können.

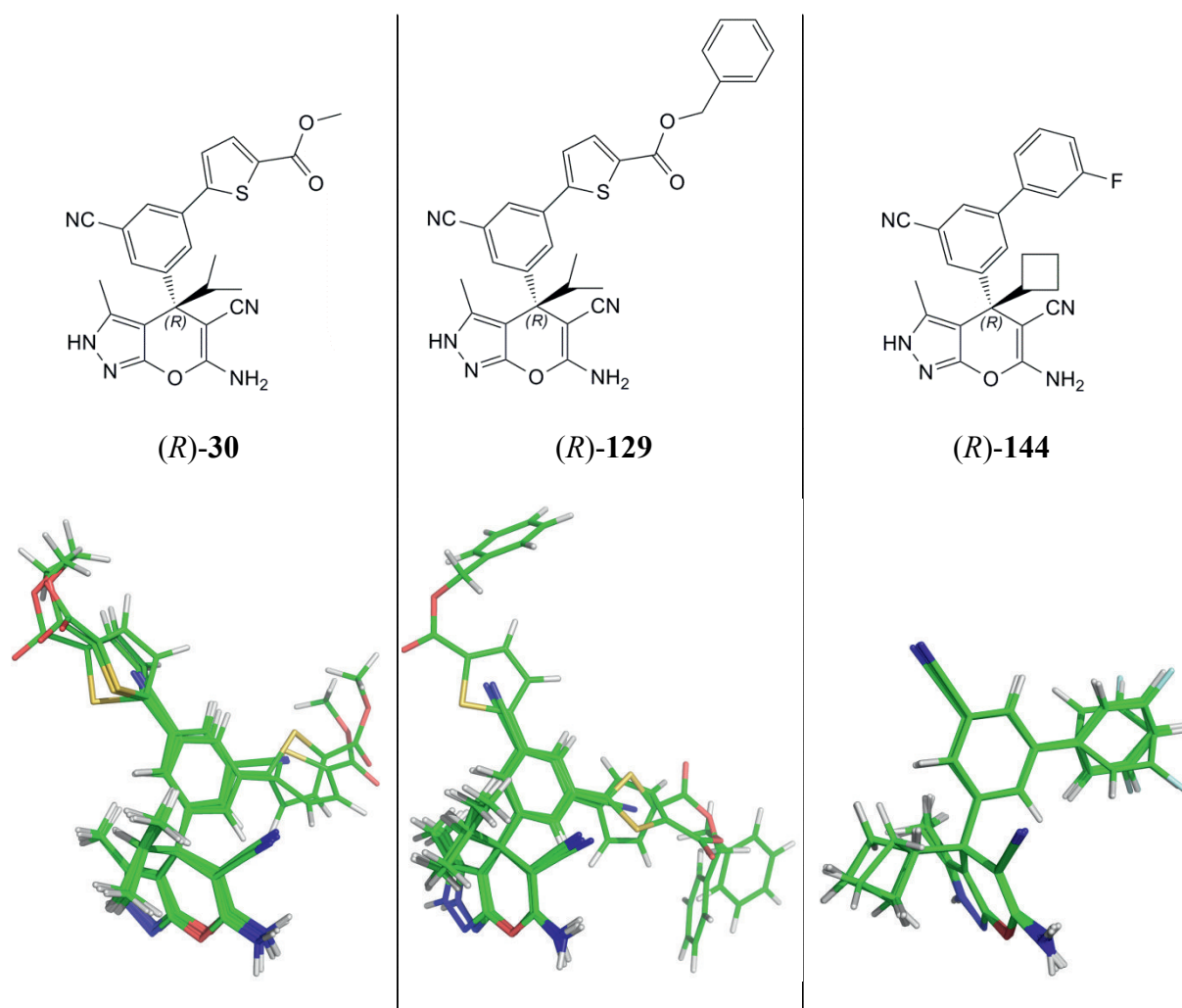
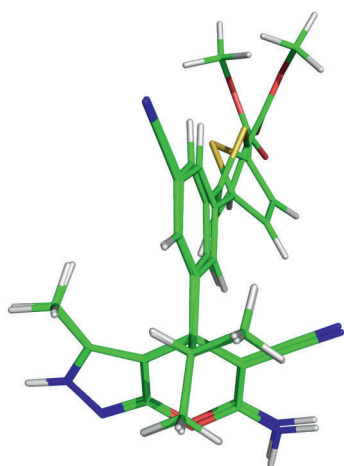


Abb. 5.25: Links: Überlagerung der fünf energieärmsten, mit Gaussian09 berechneten Konformere von (*R*)-**30**; Mitte: Überlagerung der drei energieärmsten, mit Gaussian09 berechneten Konformere von (*R*)-**129**; Rechts: Überlagerung der fünf energieärmsten, mit Gaussian09 berechneten Konformere von (*R*)-**144**.

Tabelle 5.1: Berechnete optische Drehung der fünf energieärmsten Konformere von (*R*)-144.

Konformer	$[\alpha]_{589 \text{ nm}}$	$[\alpha]_{578 \text{ nm}}$	$[\alpha]_{546 \text{ nm}}$	$[\alpha]_{436 \text{ nm}}$	$[\alpha]_{365 \text{ nm}}$	gewichtete Verteilung
1	-48°	-51°	-63°	-157°	-394°	0.17
2	-42°	-45°	-55°	-140°	-360°	0.17
3	-124°	-130°	-154°	-325°	-690°	0.29
4	-69°	-73°	-87°	-194°	-440°	0.13
5	-83°	-88°	-104°	-226°	-502°	0.24
Summe	-80°	-85°	-101°	-224°	-506°	1.00

**Abb. 5.26:** Überlagerung der energieminierten Konformationen 4 und 5 aus Tabelle 5.2 (die Konformation der Carbonylgruppe mit dem Thiophenring ist hier aufgrund des fehlenden Dispersionssterms in der Berechnung nicht wie in der Literatur beschrieben dargestellt).^[153]

Zur Vollständigkeit sind die berechneten Werte für (*R*)-129 und (*R*)-30 in den unteren Tabellen aufgelistet. Obwohl die ausgewählten Konformere zu den energieärmsten Strukturen gehören, liegen grosse Unterschiede vor. Die optischen Drehwerte der Konformere 4 und 5 aus Tabelle 5.2 unterscheiden sich komplett, obwohl die Strukturen – bis auf die Orientierung des Thiophenrests – gleich sind. Da die Orientierung des Thiophenrests auf die berechneten ORD-Werte einen grossen Einfluss hat und zudem sehr flexibel zu sein scheint, sind die berechneten Werte aus Tabelle 5.2 und Tabelle 5.3 mit Vorsicht zu interpretieren.

Tabelle 5.2: Berechnete optische Drehung der fünf energieärmsten Konformere von (*R*)-30.

Konformer	$[\alpha]_{589 \text{ nm}}$	$[\alpha]_{578 \text{ nm}}$	$[\alpha]_{546 \text{ nm}}$	$[\alpha]_{436 \text{ nm}}$	$[\alpha]_{365 \text{ nm}}$	gewichtete Verteilung
1	284°	300°	357°	804°	2095°	0.18
2	185°	195°	230°	487°	1196°	0.23
3	115°	121°	140°	278°	629°	0.54
4	-96°	-104°	-131°	-393°	-1356°	0.02
5	159°	169°	203°	491°	1432°	0.03
Summe	158°	166°	195°	411°	999°	1.00

Tabelle 5.3: Berechnete optische Drehung der drei energieärmsten Konformere von (*R*)-**129**.

Konformer	$[\alpha]_{589 \text{ nm}}$	$[\alpha]_{578 \text{ nm}}$	$[\alpha]_{546 \text{ nm}}$	$[\alpha]_{436 \text{ nm}}$	$[\alpha]_{365 \text{ nm}}$	gewichtete Verteilung
1	365°	386°	457°	1008°	2580°	0.12
2	43°	46°	55°	129°	327°	0.83
3	28°	27°	25°	-43°	-472°	0.05
Summe	82°	87°	103°	228°	565°	1.00

5.2.11 Biologische Resultate und Diskussion

Die neun synthetisierten Pyrazolopyranderivate **31–34**, **129–131** und **134–135** wurden für biologische *in-vitro*-Tests auf dem *Plasmodium falciparum*-Stamm NF54 von Dr. *Matthias Rottmann* und *Céline Freymond* vom *Swiss Tropical and Public Health Institute* gemessen. Die in Tabelle 5.4 (Seite 86) aufgelisteten Resultate zeigen für die Verbindung (\pm)-**129** eine hervorragende *in-vitro*-Aktivität von 2.1 nM, welche mit der vorgängig von Dr. *Michael Seet* synthetisierten Verbindung (\pm)-**30** (2.8 nM) vergleichbar ist. Im Vergleich zu den beiden potenziellen Ester-Inhibitoren (\pm)-**129** und (\pm)-**30** sind die Amid-Derivate (**31–34**, **131**, **134**, **135**) mit 718–6888 nM bedeutend schlechter im Zellassay. Im Modelling wurden keine sterisch ungünstigen Wechselwirkungen eruiert, welche diesen Unterschied in der Aktivität erklären könnten. Eine mögliche Ursache für die schwächere Bindung von **31** liegt möglicherweise in der Polarität der bei pH 7.4 (pH des *assays*) nahezu vollständig protonierten Aminoalkyl-Seitenkette und der damit verbundenen, verstärkten Hydratisierung (LogD = 3.02, siehe Tabelle 5.4, Seite 86).

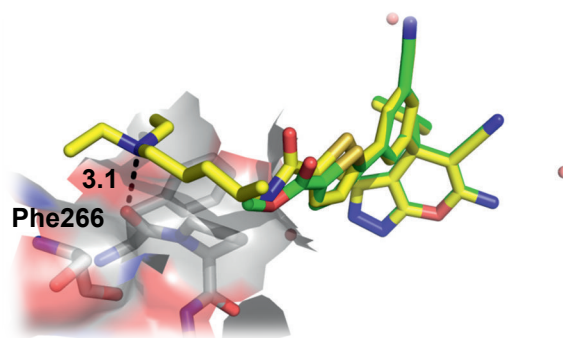


Abb. 5.27: Mit MOLOC erzeugte Überlagerung des Methylesters **30** (grün) und Chloroquin-Amids **31** (gelb). Der protonierte tertiäre Stickstoff der Chloroquin-Seitenkette wäre in günstiger Position zur Carbonylgruppe von Phe266 um eine Wasserstoffbrücke auszubilden (Distanzen sind in [Å] gegeben). Da die nahezu vollständig protonierte Aminoalkyl-Seitenkette jedoch oberflächenexponiert ist, könnte durch verstärkte Hydratation die Bindungsaffinität zum Enzym entsprechend abgesenkt werden.

Eine weitere Ursache für die schlechtere Affinität der Amidverbindungen kann in ihrer verstärkten Hydratisierung aufgrund erhöhter Polarität liegen (Vergleich der LogP-Werte zwischen Ester und Amid in Abb. 5.28).

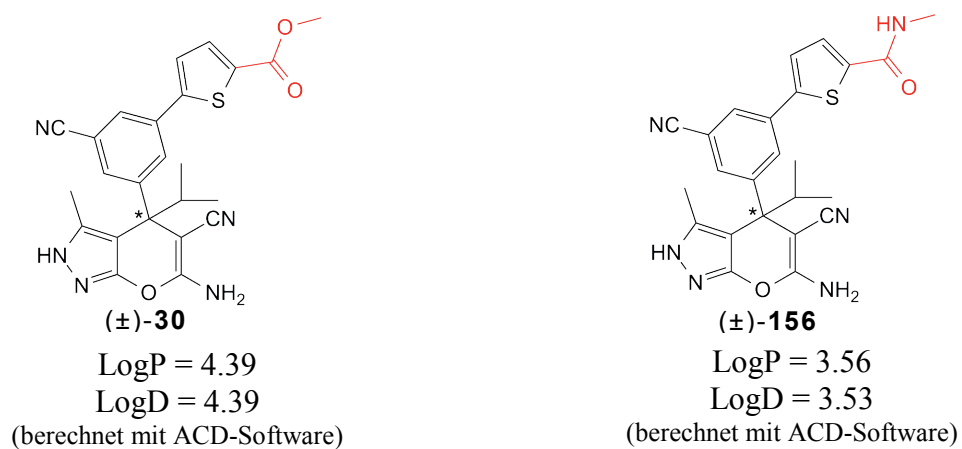
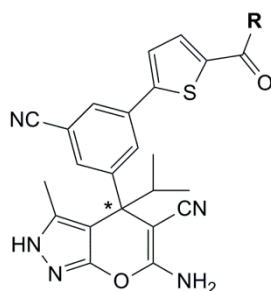

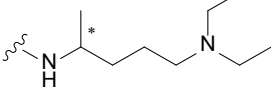
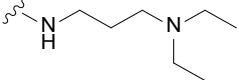
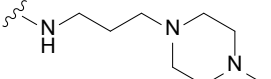
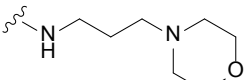
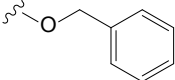

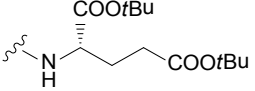
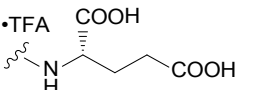
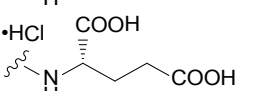
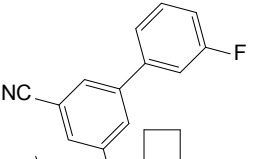
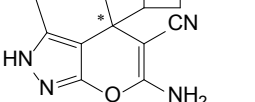


Abb. 5.28: Vergleich der berechneten LogP- und LogD-Werte zwischen dem Ester **30** und dem Amid **156** (nicht synthetisiert).

Tabelle 5.4: SAB der Pyrazolopyrane.



R	EC ₅₀ / nM <i>P.f.</i> NF54 ^[a]	LogP ^[c]	LogD ^[d]
(±)-30	2.8	4.39	4.39
(-)-30 	58.8 ± 34.8 ^[b]		
(+)-30	2.18 ± 0.11 ^[b]		
(±)-31 	2512	5.72	3.02
(±)-32 	1154	5.02	2.40
(±)-34 	939	3.76	3.11
(±)-33 	718	3.59	3.28
(±)-129	2.1	6.08	6.08
(-)-129 	330 ± 76.5 ^[b]		
(+)-129	1.85 ± 0.41 ^[b]		
(±)-130 	702	4.03	0.93
(±)-134 	2082		
(±)-135  •TFA	2518	3.92	-0.82
(±)-131  •HCl	6888	3.92	-0.82
(-)-144 	2301 ± 94.0 ^[b]		
(+)-144 	2884 ± 684 ^[b]		

[a] Durchschnittswert aus zwei unabhängigen Tests. [b] Durchschnittswert aus drei unabhängigen Tests. [c] mit ACD-Software berechnet. [d] mit ACD-Software berechnet (bei pH 7.4).

ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

6 Zusammenfassung und Ausblick

6.1 ASST-Projekt

6.1.1 Zusammenfassung

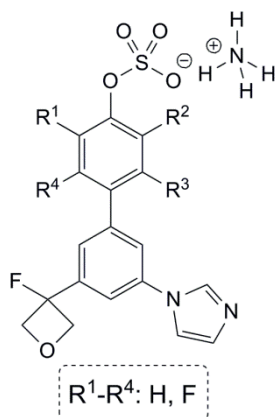
Auf dem eigentlichen Hauptprojekt der Doktorarbeit wurden insgesamt vier Syntheserouten entwickelt und dabei folgende Endverbindungen als potenzielle ASST-Inhibitoren erhalten:

- Entwicklung einer 11-stufigen (teilweise parallelen) Syntheseroute führte zur 1. Generation ASST-Inhibitoren **44**, **46–48**.
- Entwicklung einer 8-stufigen (teilweise parallelen) Syntheseroute führte zur 2. Generation ASST-Inhibitoren **49–52** und **78**.
- Entwicklung einer 14-stufigen (teilweise parallelen) Syntheseroute führte zur 3. Generation ASST-Inhibitoren **80–82**.
- Entwicklung einer 5-stufigen (teilweise parallelen) Syntheseroute führte zur Kontrollverbindung **105**.

Die Entwicklung der ersten, zweiten und dritten Inhibitorgeneration war ein aufeinanderfolgender Prozess, bei dem Resultate, Interpretationen und chemische Anpassungen die weitere Ausrichtung des neuen Projekts beeinflussten.

Ausgehend von 200 Strukturvorschlägen eines *in-silico* screenings wurde mit MOLOC die erste *de-novo* Inhibitorgeneration definiert. Die phenolischen Sulfate sollten analog zu MUS (**3**) und PNS (**2**) die Sulfatgruppe an das katalytisch wirksame His436 von ASST übertragen, durch anziehende Wechselwirkungen in der aktiven Tasche von ASST bleiben um so als Inhi-

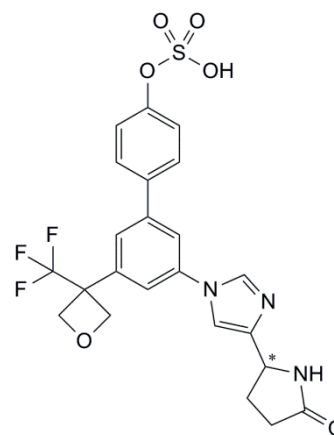
2. Generation



bitoren zu fungieren. Nachdem die ersten Sulfate **44**, **46–48** durch *soaking* mit ASST-Kristallen nicht zur erhofften Kokristallstruktur führten, wurde der pK_s durch unterschiedlichen Fluorierungsgrad der phenolischen Einheit von ursprünglich 9.5 auf ca. 7–8 reduziert. Die somit angestrebte bessere Sulfatübertragung (tieferer pK_s der Phenol-Abgangsgruppe) führte zur 2. Generation ASST-Inhibitoren.

Für die Herstellung der 2. Generation wurde die Syntheseroute angepasst und optimiert. Die Erlangung des nötigen Wissens für den Umgang mit instabilen Sulfaten von aziden Phenolen ($pK_s \approx 5.5–9.5$)

1. Generation (*de-novo* Design)



nahm einige Zeit in Anspruch. Es wurde erkannt, dass solche Sulfate zwingend mit Gegenionen (Na^+ , NH_4^+) stabilisiert werden müssen, um die formale Sulfathydrolyse zu vermeiden. Schlussendlich wurde eine Literaturvorschrift für die Synthese von Ammonium-O-Arylsulfaten gefunden, welche durch Reduktion der stabilen TCE-Sulfat-Diester zugänglich sind.^[134]

Leider wurde auch mit der 2. Generation (**49–52** und **78**) nie eine komplette Inhibitor–ASST Kokristallstruktur erhalten, obwohl im letzten Jahr von Dr. *Martin Schärer* sehr viel Arbeit und Zeit investiert wurde. Es gelang ihm jedoch, den Sulfohistidin-Komplex mit His436 durch Kokristallisieren der Inhibitoren 2. Generation zu erhalten. Dies bestätigt, dass eine Sulfatübertragung von den sulfatierten Phenolen auf das katalytisch wirksame His436 in der aktiven Tasche von ASST stattfindet

Nach dem Erhalt von Einkristallstrukturen der Verbindungen **53**, **54** und **63** wurde erkannt, dass die Oxetangruppe in einer – für die Ausführung der Wasserstoffbrücke mit Thr557 – ungünstigen Konformation liegt und die nötige Konformationsänderung nach DFT-Berechnungen von *Oliver Dumele*

eine Energie von 2.5 kcal/mol benötigt, womit die angestrebte Wasserstoffbrücke entsprechend abgeschwächt wird. Somit wurde bei den Inhibitoren der 3. Generation der Oxetanylrest aus der 2. Generation mit anderen Wasserstoffbrückenakzeptoren wie –F, –CN oder –CF₃ ersetzt.

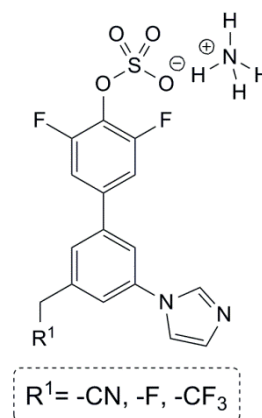
Die IC₅₀-Werte der Verbindungen **80–82** aus der 3. Generation sowie **50**, **78** und **105** aus der 2. Generation sind in Tabelle 6.1 aufgelistet:

Tabelle 6.1: Erste IC₅₀-Werte auf dem ASST-Projekt.

	82	50	81	79	105	80
IC ₅₀ (ASST)	22.6 μM	3.0 μM	1.5 μM	0.46 μM	0.29 μM	0.004 μM

Der mit 4 nM tiefste IC₅₀-Wert von Inhibitor **80** wurde in zwei unabhängigen Tests gemessen und bestätigt. Dabei wird angenommen, dass anziehende Wechselwirkungen mit dem positiv polarisierten NH von Thr557 und dem positiv polarisierten H_{Aromat} von Phe140 sowie geringe sterische Abstoßung (gegenüber den anderen Inhibitoren) zu dieser Bindung beitragen.

3. Generation



6.1.2 Ausblick

- Da die ASST-Inhibitoren eigentlich auch als Substrate für ASST wirken, müsste der kinetische Test vereinfacht und überprüft werden. Zudem wären weitere Kennzahlen wie k_{ON} und k_{OFF} interessant, womit eventuell begründet werden könnte, weshalb von Inhibitor **80** mit einem IC_{50} -Wert von 4 nM bis jetzt noch keine Kokristallstruktur erhalten wurde. Zudem sollte überprüft werden, ob ASST in Pufferlösungen mit 10% MeOH oder CH_3CN Reaktionen katalysiert, um die entsprechenden freien Phenole auf ihre Inhibitoreigenschaften überprüfen zu können.
- Da mit dem Inhibitor **80** nun ein scheinbar gutes Inhibitorgerüst gefunden wurde, wäre ein Fluorscan (Abb. 6.1) und die Messung der IC_{50} -Werte interessant.

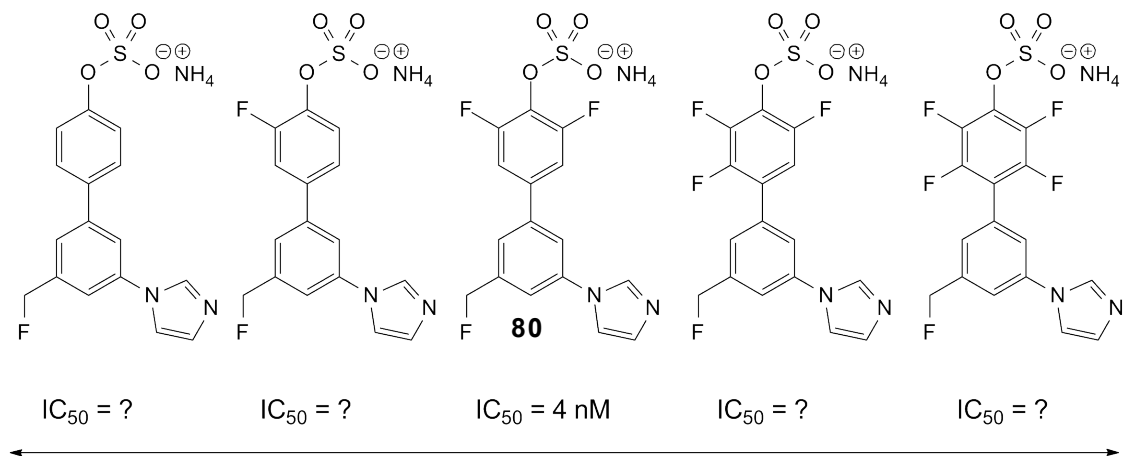


Abb. 6.1: Fluorscan basierend auf dem Inhibitorgerüst **80**.

- Um den Grund für die bessere Bindungsaffinität von **80** zu untersuchen (bevorzugte elektrostatische Wechselwirkungen oder fehlende sterische Abstoßung gegenüber den anderen Inhibitoren), wäre eine unterschiedlich starke Fluorierung der Alkylseitenkette spannend:

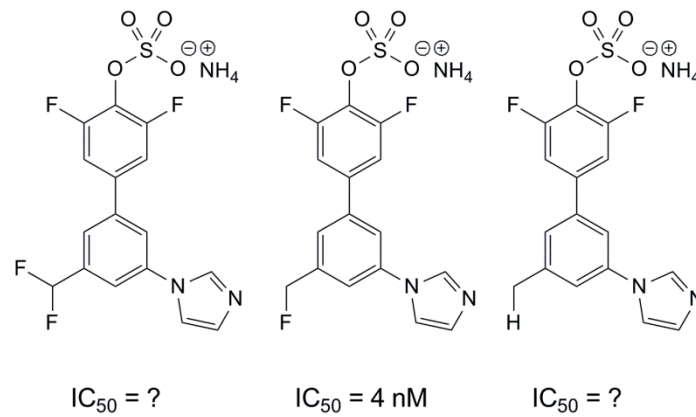


Abb. 6.2: Kontrollverbindungen zur Wirkungsüberprüfung der Alkylseitenkette.

- Um die Löslichkeit der Imidazolderivate zu erhöhen und von zusätzlichen Wasserstoffbrücken zu profitieren, wäre eine Derivatisierung von **80** mit einem Pyrrolidin-2-on-Rest interessant.

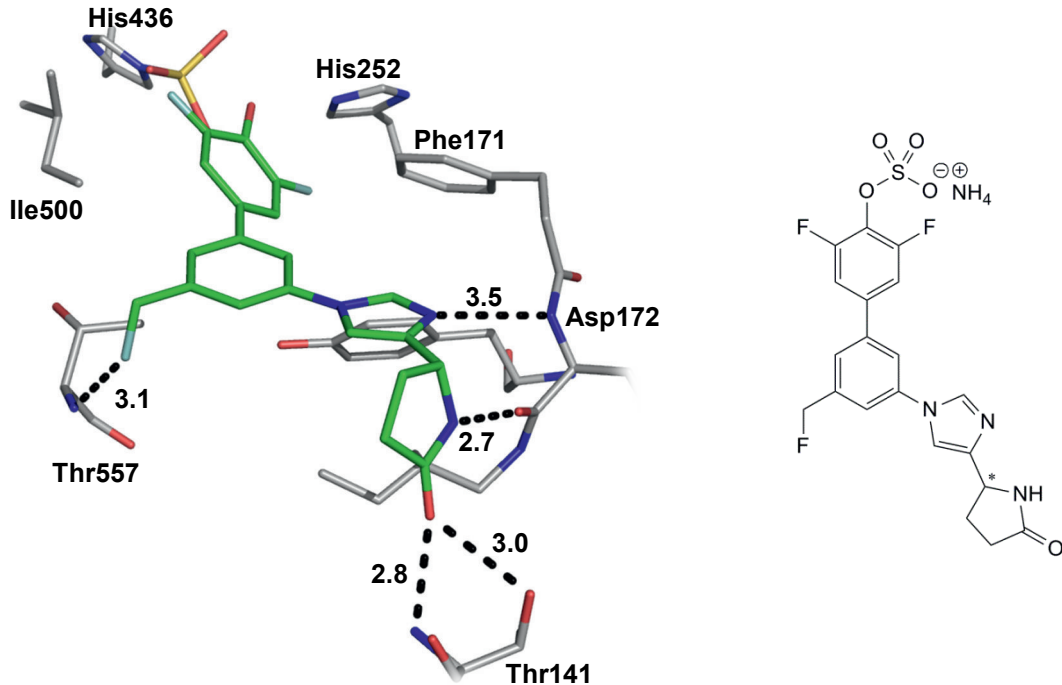


Abb. 6.3: Derivatisierung von **80** mit einer Pyrrolidin-2-on-Seitenkette.

6.2 SHMT-Projekt

6.2.1 Zusammenfassung

Auf diesem Zusatzprojekt konnten neun neue Pyrazolopyranderivate **31–34**, **129–131**, **134–135** synthetisiert und die bereits bekannte Verbindung **30** als Umesterungs-Nebenprodukt der Michael-Addition/Zyklisierung erhalten werden. Dabei wurde eine Synthese für die Darstellung der Amidderivate (via CDI-Aktivester) sowie des wichtigen Benzylesters (via Phenyl Diazomethan) entwickelt. Alle Verbindungen wurden für biologische *in-vitro*-Tests auf dem *Plasmodium falciparum*-Stamm NF54 ans *Swiss Tropical and Public Health Institute* sowie für Kokristallisierungen mit *Plasmodium*-SHMT nach Thailand an Prof. Dr. *Pimchai Chaiyen* vom *Department of Biochemistry and Center of Excellence in Protein Structure and Function* gesandt. Die in Tabelle 5.4 dargestellten Resultate zeigen für die Verbindung (\pm)-**129** eine hervorragende *in-vitro*-Aktivität von 2.1 nM, welche mit der vorgängig von Dr. *Michael Seet* synthetisierten Verbindung (\pm)-**30** (2.8 nM) vergleichbar ist. Im Vergleich zu den beiden potenziellen Ester-Inhibitoren (\pm)-**129** und (\pm)-**30** sind die Amid-Derivate (**31–34**, **131**, **134**, **135**) mit 702–6888 nM bedeutend schlechter im Zellassay.

Eine signifikante Optimierung im Schlüsselschritt der Pyrazolopyransynthese erlaubte die Herstellung von 100 mg-Mengen der Racemate (\pm)-**30**, (\pm)-**129** und (\pm)-**144** sowie ihre Auftrennung in die reinen Enantiomere durch Chromatographie auf chiralen HPLC-Säulen. Damit war es möglich, durch Vergleiche der gemessenen und berechneten ORD-Werte, die absolute Konfiguration der Enantiomere zuzuweisen, sodass die (*R*)-Enantiomere negative und die (*S*)-Enantiomere positive Drehwerte haben. Leider ist es nicht möglich, das im zellbasierten *Assay* aktive Enantiomer eindeutig dem (*R*)- oder dem (*S*)-Enantiomer zuzuordnen, da die Berechnungen und Vergleiche mit dem rigideren Pyrazolopyran (*R*)-**144** durchgeführt wurden und genau dieses im zellbasierten *Assay* (Tabelle 5.4) keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Enantiomeren aufweist. Werden jedoch die Daten der Enantiomere **30** und **129** herangezogen, könnte das (*S*)-Enantiomer als die aktive Form angenommen werden.

Zusätzlich wurden zwanzig – von der BASF gelieferte – Pyrazolopyranderivate vollständig charakterisiert, was für die geplante Publikation benötigt wird.

6.2.2 Ausblick

Um den Einfluss der Ester- und Amidhydratisierung auf die Bindungsaffinität zu untersuchen, wäre ein direkter Vergleich der entsprechenden Ester- und Amidderivate interessant:

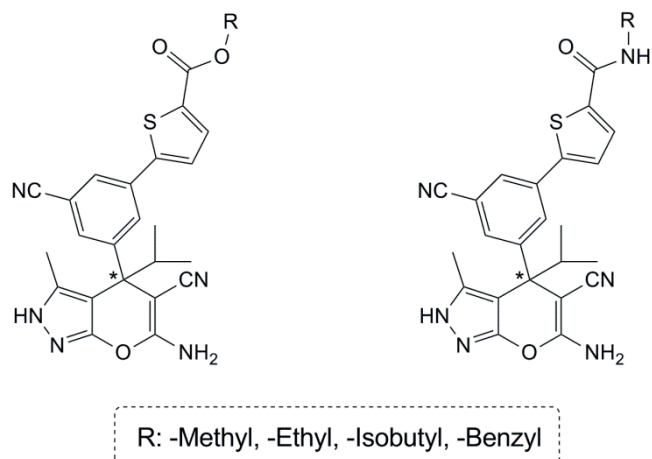


Abb. 6.4: Direkter Vergleich analoger Ester- und Amidderivate.

Zusätzlich wäre die Synthese acylierter Aminothiophene interessant, da diese einfach derivatisiert werden können und aufgrund von Schwefel–Sauerstoff Interaktionen auch eine stark bevorzugte planare $S \cdots O=C$ Konfiguration wie acylierte Thiophene aufweisen (in beiden Fällen ist der Torsionswinkel $\Theta \approx 0^\circ$).^[153]

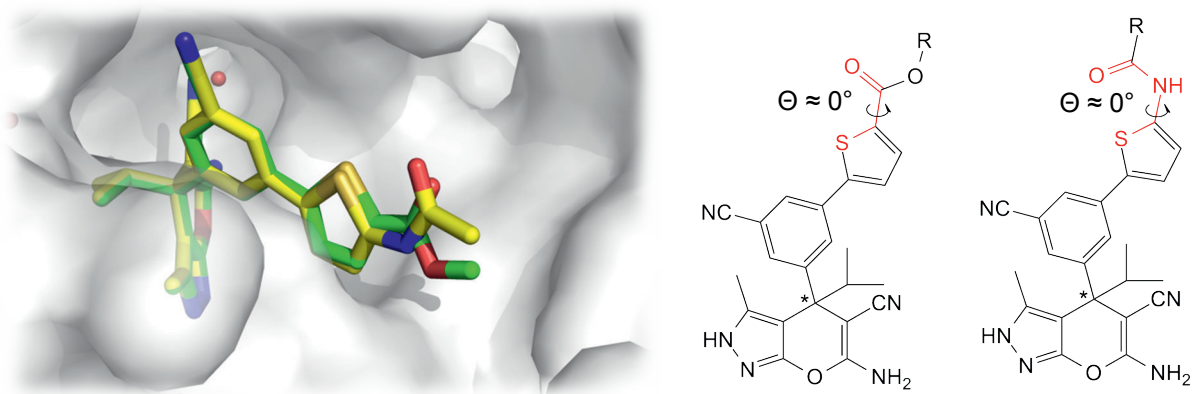


Abb. 6.5: Vergleich zwischen acylierten Aminothiophen- (gelb) und acylierten Thiophenderivaten (grün).

EXPERIMENTELLER TEIL

7 Experimenteller Teil

7.1 Material und Methoden

Kommerziell erhältliche **Chemikalien** (*Aldrich, Acros, Fluka, Fischer* oder *Sigma*) wurden ohne weitere Reinigung verwendet.

Für die **Dünnschichtchromatographie (DC)** wurden Kieselgelplatten 60 F254 (auf Glas) der Firma *Merck* und für die *RP*-Dünnschichtchromatographie entsprechend *RP*-18 Kieselgelplatten 60 F254 (auf Glas) der Firma *Fluka* verwendet. Die Detektion erfolgte mit UV-Licht bei 254 nm und 366 nm. Je nach aufgetragener Verbindung wurden die DC-Platten mit *yellow spray* (45 g $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 1.87 g CAN $((\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6)$ in 300 mL 10% H_2SO_4) eingefärbt.

Lösungsmittel für die Extraktion und Säulenchromatographie waren von technischer Qualität und wurden vor Gebrauch destilliert. Reaktionen wurden in Lösungsmitteln der Qualität puriss., p. a. der Firma *Fluka* oder *Merck* oder in Lösungsmitteln vergleichbarer Qualität durchgeführt. Trockene Lösungsmittel (Et_2O , THF, DMF, CH_2Cl_2 , MeOH; MeCN) für Reaktionen wurden mittels einer Lösungsmitteltrocknungsanlage (*LC Technology Solutions Inc. SP-105*) gereinigt und getrocknet (Wassergehaltsbestimmung nach Karl-Fischer-Titration: < 10 ppm).

Inerte, wasserfreie Reaktionen wurden mit Apparaturen durchgeführt, welche vorgängig unter Hochvakuum mit dem Heissluftföhn erhitzt und mit Argon belüftet wurden (dreimal wiederholt).

Massenspektren (MS) wurden vom MS-Service des Laboratoriums für Organische Chemie der ETH Zürich auf einem *IonSpec Ultima* (MALDI: Entweder 2,5-Dihydroxybenzoesäure (DHB) oder 3-Hydroxypicolinsäure (3-HPA) als Matrix) oder einem *Varian-IonSpec-FT-ICR*-Spektrometer (Elektrosprayionisation, ESI) durchgeführt. Das Molekülion $[M + \text{H}]^+$ wird in *m/z*-Einheiten angegeben.

^1H -NMR Spektren wurden im angegebenen Lösungsmittel auf einem *Varian Gemini 300*, *Varian Mercury 300*, *Bruker DRX 400*, *Bruker AV 400*, *Bruker DRX 500* oder *Bruker AV 600*

Spektrometer mit entsprechend 300, 400, 500 oder 600 MHz aufgenommen. Alle Spektren wurden bei Raumtemperatur gemessen. Die chemischen Verschiebungen (δ -Werte; ppm) sind relativ zu TMS oder verwandten Verbindungen und locken auf das Lösungsmittelsignal. Die Spinmultiplizitäten werden mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quadruplett), quint. (Quintett) und m (Multipllett) bezeichnet. Die Kopplungskonstanten J werden in Hz angegeben. Breite Signale wurden mit br. abgekürzt.

^{13}C -NMR Spektren wurden im angegebenen Lösungsmittel auf einem einem *Varian Gemini 300*, *Varian Mercury 300*, *Bruker DRX 400*, *Bruker AV 400*, *Bruker DRX 500* oder *Bruker AV 600* Spektrometer mit entsprechend 75, 100, 125 oder 150 MHz aufgenommen. Alle ^{13}C NMR sind ^1H -breitbandentkoppelt. Die chemischen Verschiebungen (δ -Werte; ppm) sind relativ zu TMS oder verwandten Verbindungen und locken auf das Lösungsmittelsignal.

^{19}F -NMR Spektren wurden im angegebenen Lösungsmittel auf einem *Varian Gemini 300*, *Varian Mercury 300*, *Bruker DRX 400* oder *Bruker AV 400* Spektrometer mit entsprechend 282 oder 377 MHz aufgenommen.

Die **Nomenklatur** wurde mit dem Computerprogramm *ACD Name* von *ACD Labs* bestimmt.

Infrarotspektren (IR) wurden auf einem *Varian 800 FT-IR ATR* oder *Perkin Elmer Spectrum BX FTIR* System ($4000\text{--}600\text{ cm}^{-1}$) gemessen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) angegeben. Die Signalintensitäten werden mit s (stark), m (mittel) oder w (schwach) angegeben.

MPLC Säulenchromatographien wurden entweder mit Kieselgel 60 der Firma Fluka (Korngrösse $40\text{--}63\ \mu\text{m}$) oder mit SiliaFlash F60 der Firma Silicycle (Korngrösse $40\text{--}63\ \mu\text{m}$) auf einem MPLC Gerät von *Büchi* oder *Teledyne Isco* (CombiFlash R_f 200) durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittelgemische sind jeweils in Klammern angegeben.

Schmelzpunkte (Smp.) wurden mit Hilfe einer *Büchi Meltingpoint B-540*-Apparatur in offenen Kapillaren bestimmt und sind nicht korrigiert.

Das **Eindampfen** von organischen Lösungen wurde mit einem Rotationsverdampfer von *Büchi* bei 45 °C und entsprechendem Druck (1–600 mbar) durchgeführt.

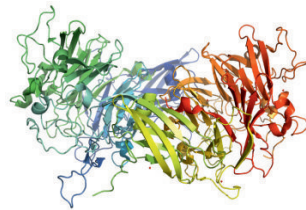
Die angegebenen **Ausbeuten** beziehen sich auf spektroskopisch und chromatographisch reine Verbindungen, welche 30 min am HV getrocknet wurden.

Analytische und präparative **HPLC** (NP, RP) wurde auf einem Merck Hitachi Gerät (7000-Serie) oder einem Waters Gerät (*Sample Manager* 2747, UV Detektor 2489, Pumpe 2525, SFO *unit*) durchgeführt. Die genaueren Methodenangaben sind im experimentellen Teil entsprechend vermerkt.

Die Nummerierung der Atome im Molekül (zur ^1H - und ^{13}C -Signalzuordnung) erfolgte unabhängig der Namensgebung.

7.2 Biologische Arbeitsvorschriften

7.2.1 Exprimierung von ASST^[73]



Mit einer Ansatzgrösse von 10 L Nährlösung konnten 27.15 mg ASST als 350 μM -Lösung in 20 mM MOPS/NaOH 7.5, 100 mM NaCl hergestellt werden. Dazu wurde der *E. coli*-Stamm HM125 mit dem ASST-Plasmid durch einen elektrischen Impuls (1.8 kV, 3–5 ms) transformiert. Eine einzelne Kolonie wurde auf einer AGAR-Platte und bei 30 °C inkubiert. Die Vorkultur wurde nun auf 6 x 1.5 L LB-Nährlösung (Luria-Broth) verteilt und bis zu einem $\text{OD}_{600} = 1.0$ angereichert. Im Anschluss daran wurde die Expression der Kultur mit 100 μM IPTG (Isopropyl-D-thiogalactopyranosid) induziert, sodass nach 2.5 h bei 30 °C die Zell-Lösungen zentrifugiert (12 min, 6'000 x g, 4 °C) werden konnten. Das Zellpellet wurde jeweils mit 30 mL Puffer (10 mM Tris pH 7.5), 1 mM PMSF, Roche EDTA-free protease inhibitor tablet, Spatelspitze DNase resuspendiert und die Zellwände mit der french press aufgebrochen. Die resultierenden Suspensionen wurden zentrifugiert (1 h, 100'000 x g, 4 °C) und der Überstand (*supernatant*) wurde gesammelt.

Die Reinigung des Proteins erfolgte zuerst mit einem Anionen-Austauscherharz (QA52, 4 °C) wobei die Säule mit 10 mM Tris 7.5 äquilibriert und der *Flowthrough* (FT) gesammelt wurde. Der FT wurde mittels einer Hydroxyapatit-Säule gereinigt, indem FT auf die Säule geladen und ein Phosphatgradient bei 4 °C angewendet wurde (Äquilibrierung der Säule mit 20 mM K_2HPO_4 und Gradient bis auf 400 mM). Die Fraktionen "FT", "wash" und "C1–C2" wurden vereinigt und über einen *CutOff* von 30'000 aufkonzentriert. Der Überstand wurde mittels Superdex 200 26/60 gereinigt (2 mL/min, 24 °C in 20 mM MOPS/NaOH 7.5 + 100 mM NaCl). Die 36 mL ASST-Fraktionen wurden bei 4 °C in 5 L 2 mM Tris/HCl pH 7.5 + 10 mM NaCl dialysiert. Mittles *Superloop* erfolgte die anschliessende Beladung der Anionen-Austauschersäule *ResourceQ* und die Reinigung erfolgte bei 24 °C mit 1.5 mL/min und einem Gradienten über 20 Säulenvolumen bis 500 mM NaCl. Der Puffer wurde bei 20 °C auf 20 mM MOPS/NaOH 7.5 + 100 mM NaCl und 350 μM gewechselt (22.3 mg/mL, $\epsilon_{280} = 93350 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$). Es wurden 27.15 mg ASST erhalten. Zur Kristallisation wurde ASST mit 100 mM Dimethylarsinsäure/NaOH pH 6.5, 1.8 M Li_2SO_4 als *precipitant* bei 20 °C mit einer *corning plate*,

Abdeckband, einer Tropfengröße von 1+1 µL und einem Reservoir von 60 µL während 14 h bei 20 °C stehen gelassen.

7.2.2 Relative Aktivitätsmessung von ASST (Dr. Thomas Spirig)

ASST (50 µL) wurde im **Puffer** (830 µL) während 5 min bei 24 °C inkubiert. Danach wurde der **Inhibitor** (20 µL) zugegeben und das Gemisch wurde während 60 min bei 24 °C inkubiert. Anschliessend wurde **MUS** (50 µL) zugegeben, während 15 min bei 24 °C inkubiert gefolgt von der Zugabe von **Phenol** (50 µL), nach welcher die Fluoreszenzmessung (Anregung: 350 nm; Emission: 453 nm; *slits*: 0.3/0.3/0.5/0.5; Photon Technology International) direkt gestartet und aufgezeichnet wurde.

Puffer: 20 mM Tris pH 8.0, 1 mM EDTA

ASST: 1.0 µL ASST (350 µM in 20 mM MOPS, pH 7.5, 100 mM NaCl) + 1.75 mL Puffer

Inhibitoren: 5 mM in 100 mM Dimethylarsinsäure, 1.8 M Li₂SO₄, pH 6.5

Phenol: 960 µL Puffer + 40 µL Phenol 10 mM (→ 400 µM Phenol)

MUS: 600 µL Puffer + 400 µL MUS 1 mM (→ 400 µM MUS)

Endkonzentrationen zur Messung: 10 nM ASST, 20 µM MUS, 20 µM Phenol, 100 µM Inhibitoren.

7.2.3 Messung der IC₅₀-Werte

ASST (890 µL) wurde mit der entsprechenden **Inhibitor-Lösung** (15 verschiedene Konzentrationen) während 60 min bei 24 °C inkubiert. Anschliessend wurde **Phenol** (50 µL) zugegeben und während 60 min bei 24 °C inkubiert. Danach wurde **MUS** (50 µL) zugegeben und die Fluoreszenzmessung (Anregung: 350 nm; Emission: 453 nm; *slits*: 0.2/0.2/0.7/0.7; Photon Technology International) gestartet. Die Bestimmung der relativen Anfangsgeschwindigkeit von ASST erfolgte unmittelbar (1–10 Sekunden) nach der Zugabe von MUS (Vergleich zwischen Samples „MIT“ und „OHNE“ Inhibitor). In einem Diagramm wurde die Anfangsgeschwindigkeit als Funktion der Inhibitorkonzentration (x) aufgetragen (Daten-fitting: SigmaPlot; $f(x) = \min + \{(max - \min) / [1 + (x / IC_{50})^{(-hillslope)}]\}$) und so die IC₅₀-Werte berechnet.

Puffer: 20 mM Tris/HCl pH 8.0, 1 mM EDTA

ASST: 11.25 nM in Puffer

Inhibitor-Lösung: Entsprechend der erwarteten Inhibitorstärke im Puffer gelöst (0–1 μM für den besten Inhibitor; 0–500 μM für den schlechtesten Inhibitor)

Phenol (Fluka): 4 mM im Puffer

MUS (Sigma): 400 μM im Puffer

Endkonzentrationen zur Messung: 10 nM ASST, 20 μM MUS, 20 μM Phenol, 20 mM Tris/HCl pH 8.0, 1 mM EDTA

7.2.4 *In-vitro*-Test für antimalarische Aktivität

Der Test wurde von Dr. *Matthias Rottmann* und *Céline Freymond* am *Swiss TPH* in Basel durchgeführt. Dazu wurde der *Plasmodium falciparum*-Stamm NF54 in einer Variation des früher beschriebenen Mediums kultiviert,^[154, 155] welches aus RPMI 1640, 0.5% ALBUMAX[®] II, 25 mM HEPES, 25 mM NaHCO₃-Puffer (pH 7.3), 0.36 mM Hypoxanthin und 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Neomycin bestand. Menschliche Erythrozyten dienten als Wirtszellen. Die Kulturen wurden in einer Atmosphäre von 3% O₂, 4% CO₂ und 93% N₂ bei 37 °C aufbewahrt. Die Verbindungen wurden in DMSO (10 mM) gelöst und in hypoxanthin-freiem Kulturmedium verdünnt. Infizierte Erythrozyten (1.25% Hämatokrit_{Final} und 0.3% Parasitemia_{Final}) wurden zu den gelösten Verbindungen dazugegeben. Nach 48 h Inkubationszeit wurde 0.5 μCi von [³H]-Hypoxanthin zugegeben und die Gemische für weitere 24 h inkubiert. Die Parasiten wurden auf Glasfaser-Filter gesammelt und die Radioaktivität gemessen (*betaplate liquid scintillation counter*, *Wallac*, Zürich). Die Resultate wurden aufgezeichnet und relativ zur unbehandelten Kontrolle angegeben. Die EC₅₀-Werte wurden durch lineare Interpolation geschätzt.^[156]

7.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften

7.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV1): Borylierung

In einem Rundkolben wurde das Substrat (1.0 Äq.), Bis(pinacolato)diboron (1.1 Äq.), KOAc (3.0 Äq.), [Pd(dppf)Cl₂] (8 mol%) und DMF (Konz._{Substrat} = 0.112 M) bei 24 °C vorgelegt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Argondurchfluss im Ultraschallbad während 20 Minuten entgast und anschliessend während 2 h bei 100 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 24 °C abgekühlt, mit EtOAc (2x) extrahiert, mit Wasser (2x) und ges. wässr. NaCl-Lösung nachgewaschen, die org. Phase über MgSO₄ getrocknet, über Hyflo filtriert und am RV eingedampft. Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung für die Folgereaktion eingesetzt.

7.3.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AAV2): TCE-Veresterung

In einem Rundkolben wurde das freie Phenol (1.0 Äq.), NEt₃ (1.2 Äq.) und DMAP (1.0 Äq.) in THF (2/3 der Gesamtmenge) gelöst. Zum Reaktionsgemisch wurde bei 24 °C eine Lösung von 2,2,2-Trichlorethyl-sulfochloridat (1.2 Äq.) in THF (1/3 der Gesamtmenge) in einer Portion zugegeben und das Reaktionsgemisch während 14 h bei 24 °C gerührt, anschliessend mit EtOAc (2x) extrahiert, mit Wasser (1x), wässr. HCl-Lösung (1x, 0.5 M) und Wasser (1x) nachgewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert, am RV eingedampft und mittels MPLC (SiO₂; 80 g Kartusche, 80 mL/min, EtOAc/Cyclohexan 70:30 → 80:20 → 90:10 → 100:0, MeOH/EtOAc 5:95 → 10:90 → 50:50) gereinigt.

7.3.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV3): TCE-Esterspaltung

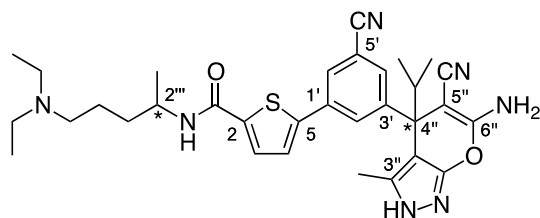
In einem Rundkolben wurde die TCE-Esterverbindung (1.0 Äq.) in einem Gemisch von MeOH/THF (3.5:1) gelöst, bei 24 °C mit Ammoniumformiat (6.0 Äq.) und Zinkstaub (2.0 Äq.) versetzt und während 20 min bei 60 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 24 °C abgekühlt, mit MeOH verdünnt, mit SiO₂ (0.8 g) suspensiert und am RV eingedampft. Der Rückstand wurde mittels MPLC (SiO₂; trocken aufgetragen, 50 mL/min, 40 g Kartusche, CH₂Cl₂/(MeOH/NH₄OH (25w-% aq.) 4:1) 90:10 → 80:20) gereinigt. Der Fraktionsanteil an CH₂Cl₂ wurde vorsichtig am RV bei 45 °C eingedampft und der Rückstand mit Wasser verdünnt. Anschliessend wurde MeOH möglichst vollständig eingedampft, der Rückstand mit flüssigem N₂ eingefroren und über Nacht lyophilisiert.

7.4 Synthesevorschriften und Charakterisierung

7.4.1 SHMT-Projekt

7.4.1.1 Synthetisierte SHMT-Verbindungen

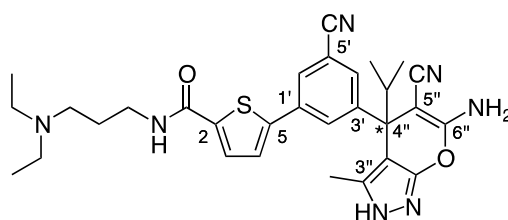
(±)-5-[3-(6-Amino-5-cyano-3-methyl-4-isopropyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-4-yl)-5-cyanophenyl]-N-[5-(diethylamino)pent-2-yl]thiophen-2-carboxamid ((±)-(31))



Zu einer Lösung von **130** (151 mg, 0.34 mmol) in THF (5 mL) wurde bei 24 °C eine Suspension von Carbonyldiimidazol (110 mg, 0.68 mmol) in THF (5 mL) zugegeben, während 30 min bei 24 °C gerührt und filtriert. Zum Filtrat wurde eine Lösung von 2-Amino-5-diethylaminopentan (159 mg, 1.00 mmol) in THF (1.6 mL) zugegeben und während 10 min bei 25 °C gerührt. Das Gemisch wurde im Ultraschallbad in EtOAc (10 mL) suspendiert, mit wässr. NH₃-Lösung (2 x 10 mL, pH 11) nachgewaschen und die basische Wasserphase verworfen. Die organische Phase wurde mit wässr. HCl-Lösung (10 mL, pH 2) extrahiert und anschliessend die organische Phase verworfen. Die wässrige Phase wurde mit wässr. NH₃-Lösung auf pH 11 gestellt, mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert, die organische Phase wurde mittels MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am RV eingedampft. Um Spuren von Imidazol zu entfernen, wurde das Produkt mittels MPLC (C18, 20 g Kartusche, 30 mL/min, MeCN/wässr. NH₃-Lösung (pH 9.5)) gereinigt, was **31** (166 mg, 83%) als weissen Feststoff ergab. $R_f = 0.37$ (Al₂O₃; EtOH/EtOAc 10:90); Smp. 128–139 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): $\delta = 0.84$ and 0.956 (2 d, $J = 6.6$ – 6.7 Hz, 6 H; CHMe₂), 0.957 (t, $J = 7.1$ Hz, 6 H; N(CH₂Me)₂), 1.19 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H; NHCHMe), 1.42 – 1.59 (m, 4 H; NHCHCH₂CH₂), 1.80 (s, 3 H; Me–C(3'')), 2.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H; NCH₂CH₂) 2.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 4 H; N(CH₂Me)₂), 2.84 (hept., $J = 6.7$ Hz, 1 H; CHMe₂), 4.05 (br. hept., $J = 6.8$ Hz, 1 H; NHCH), 5.46 (s, 2 H; NH₂), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H; CONH), 7.42 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H; H–C(4)), 7.53 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H; H–C(3)), 7.75 (t, $J = 1.5$ Hz, 1 H; H–C(4')), 7.88 (t, $J = 1.9$ Hz, 1 H; H–C(2')), 7.93 (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H; H–C(6')), 10.15 – 10.65 ppm (br. s, 1 H; H–N(2'')); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃CN): $\delta = 12.08$ (Me–C(3'')), 12.18 (N(CH₂Me)₂), 18.63 and 19.07 (CHMe₂), 21.20 (NHCHMe), 24.58 (CH₂CH₂CH₂), 35.13 (NHCHCH₂), 35.99 (CHMe₂), 46.66 (NHCH), 47.64 (N(CH₂Me)₂), 48.57 (C(4'')), 53.36 (NCH₂CH₂), 63.48 (C(5'')), 99.99

(C(3''a)), 113.98 (C(5')), 119.27 (NC-C(5')), 120.64 (NC-C(5'')), 126.47 (C(4)), 128.65 (C(6')), 129.28 (C(3)), 131.20 (C(2')), 132.63 (C(4')), 135.63 (C(1')), 137.03 (C(3'')), 141.98 (C(2)), 146.21 (C(5)), 147.84 (C(3')), 157.07 (C(7''a)), 161.53 (CONH), 162.89 ppm (C(6'')); IR (ATR): $\nu = 3300$ (w), 3168 (w), 3090 (w), 2968 (m), 2933 (m), 2874 (w), 2818 (w), 2232 (w), 2185 (m), 1630 (s), 1585 (s), 1544 (s), 1520 (s), 1486 (s), 1386 (s), 1289 (s), 1149 (m), 1069 (m), 1043 (m), 990 (m), 884 (m), 817 (m), 734 (m), 700 cm^{-1} (m); HR-ESI-MS: m/z (%): 587.2986 (38), 586.2955 (100, $[M + H]^+$, ber. für $C_{32}H_{40}N_7O_2S^+$: 586.2959).

(±)-5-[3-(6-Amino-5-cyano-3-methyl-4-isopropyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-4-yl)-5-cyanophenyl]-N-[3-(diethylamino)propyl]thiophen-2-carboxamid ((±)-(32))

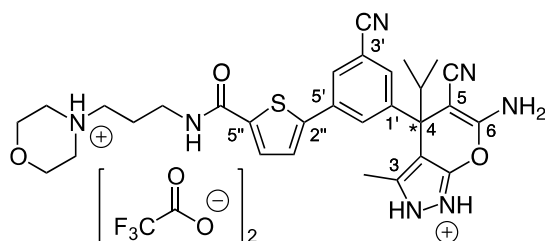


Zu einer Lösung von **130** (66 mg, 0.15 mmol) in THF (5 mL) wurde bei 24 °C eine Suspension von Carbonyldiimidazol (49 mg, 0.30 mmol) in THF (5 mL) zugegeben, während 30 min bei 24 °C gerührt und filtriert. Zum Filtrat wurde eine Lösung von 3-(Diethylamino)propylamin (33 mg, 0.25 mmol) in THF (1.6 mL) zugegeben und während 20 min bei 25 °C gerührt. Das Gemisch wurde im Ultraschallbad in EtOAc (10 mL) suspendiert, mit wässr. NH_3 -Lösung (2 x 10 mL, pH 11) nachgewaschen und die basische Wasserphase verworfen. Die organische Phase wurde mit wässr. HCl-Lösung (10 mL, pH 2) extrahiert und danach die organische Phase verworfen. Die wässrige Phase wurde mit wässr. NH_3 -Lösung auf pH 11 gestellt, mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert und die organische Phase wurde mittels $MgSO_4$ getrocknet, abfiltriert und am RV eingedampft. Um Spuren von Imidazol zu entfernen, wurde das Produkt mittels MPLC (C18, 20 g Kartusche, 30 mL/min, $H_2O/MeCN$ 65:35) gereinigt, was **32** (71 mg, 83%) als weissen Feststoff ergab. Um für ^{13}C NMR-Messungen eine erhöhte Löslichkeit zu haben, wurde **32** in TFA gelöst, am RV eingedampft und während 1 d am HV getrocknet, was zum entsprechenden TFA-Salz führte. **32**: Smp. 127–134 °C; 1H -NMR (400 MHz, CD_3CN): $\delta = 0.85$ and 0.96 (2 d, $J = 6.6$ Hz, 6 H; $CHMe_2$), 1.03 (t, $J = 7.1$ Hz, 6 H; $N(CH_2Me)_2$), 1.72 (quint., $J = 6.3$ Hz, 2 H; $CH_2CH_2CH_2$), 1.80 (s, 3 H; $Me-C(3'')$), 2.561 (q, $J = 7.2$ Hz, 4 H; $N(CH_2Me)_2$), 2.573 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H; NCH_2CH_2), 2.85 (hept., $J = 6.6$ Hz, 1 H; $CHMe_2$), 3.41 (td, $J = 6.3, 4.8$ Hz, 2 H; $NHCH_2$), 5.46 (s, 2 H; NH_2), 7.43 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H; $H-C(4)$), 7.48 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H; $H-C(3)$), 7.75 (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H; $H-C(4')$), 7.87 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H; $H-C(2')$), 7.94 (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H; $H-C(6')$), 8.27 (br. t,

$J = 5.0$ Hz, 1 H; CONH), 10.14–10.67 ppm (br. s, 1 H; H–N(2'')); IR (ATR): $\nu = 3301$ (w), 3171 (w), 3089 (w), 2968 (m), 2933 (m), 2874 (w), 2821 (w), 2232 (w), 2185 (m), 1632 (s), 1585 (s), 1547 (s), 1520 (s), 1486 (s), 1386 (s), 1294 (s), 1168 (m), 1044 (m), 903 (m), 883 (m), 818 (m), 734 cm^{-1} (m); HR-ESI-MS: m/z (%): 559.2674 (34), 558.2643 (100, $[M + H]^+$, ber. für $C_{30}H_{36}N_7O_2S^+$: 558.2646).

32–TFA-Salz: $R_f = 0.29$ (Al_2O_3 ; EtOH/EtOAc 10:90); Smp. 65–69 °C; 1H -NMR (400 MHz, CD_3CN): $\delta = 0.85$ and 0.96 (2 d, $J = 6.7$ Hz, 6 H; $CHMe_2$), 1.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 6 H; $HN^+(CH_2Me)_2$), 1.80 (s, 3 H; Me–C(3'')), 1.96 – 2.02 (quint., 2 H; $CH_2CH_2CH_2$), 2.85 (hept., $J = 6.7$ Hz, 1 H; $CHMe_2$), 3.10 (br. q, $J = 6.5$ Hz, 2 H; $HN^+CH_2CH_2$), 3.14 – 3.22 (m, 4 H; $HN^+(CH_2Me)_2$), 3.45 (br. q, $J = 6.2$ Hz, 2 H; CONHCH₂), 5.46 (br. s, 2 H; NH_2), 7.48 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H; H–C(4)), 7.58 (br. t, $J = 6.8$ Hz, 1 H; CONH), 7.62 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H; H–C(3)), 7.78 (br. t, $J = 1.6$ Hz, 1 H; H–C(4')), 7.89 (br. t, $J = 1.8$ Hz, 1 H; H–C(2')), 7.95 (br. t, $J = 1.6$ Hz, 1 H; H–C(6')), 8.10 – 8.35 ppm (br. s, 1 H; $(CH_2)_3NH^+$); ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3CN): $\delta = 9.03$ ($HN^+(CH_2Me)_2$), 12.06 (Me–C(3'')), 18.62 and 19.05 ($CHMe_2$), 25.41 ($CH_2CH_2CH_2$), 36.01 ($CHMe_2$), 36.83 ($NHCH_2$), 48.00 ($HN^+(CH_2Me)_2$), 48.59 (C(4')), 50.11 ($HN^+CH_2CH_2$), 63.44 (C(5')), 100.03 (C(3''a)), 114.08 (C(5')), 115.08 (q, $^1J(C,F) \approx 270$ Hz, CF_3), 119.20 (NC–C(5')), 120.61 (NC–C(5'')), 126.87 (C(4)), 128.88 (C(6')), 130.80 (C(3)), 131.30 (C(2')), 132.97 (C(4')), 135.30 (C(1')), 137.14 (C(3'')), 139.54 (C(2)), 147.59 (C(5)), 147.92 (C(3')), 157.01 (C(7''a)), 159.51 (q, $^2J(C,F) = 38.9$ Hz, CF_3CO_2), 162.89 (C(6'')), 164.34 ppm (CONH); IR (ATR): $\nu = 3320$ (w), 2973 (w), 2234 (w), 2188 (w), 1776 (w), 1633 (m), 1587 (m), 1551 (m), 1487 (m), 1392 (m), 1308 (m), 1141 (s), 1036 (m), 813 (m), 703 cm^{-1} (s).

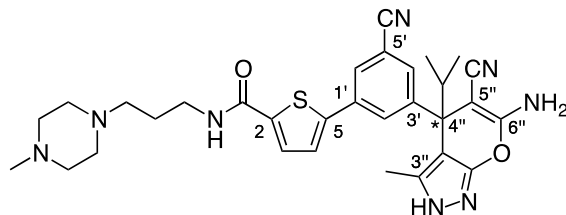
(±)-6-Amino-5-cyano-4-[3-cyano-5-(5-{[3-(morpholin-4-ium-4-yl)propyl]carbamoyl} thiophen-2-yl)phenyl]-3-methyl-4-isopropyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-1-ium bis(trifluoroacetat) ((±)-(33))



Zu einer Lösung von **130** (66 mg, 0.15 mmol) in THF (5 mL) wurde bei 24 °C eine Suspension von Carbonyldiimidazol (49 mg, 0.30 mmol) in THF (5 mL) zugegeben, während 30 min bei 24 °C gerührt und filtriert. Zum Filtrat wurde eine Lösung von 3-Morpholinopropylamin

(37 mg, 0.25 mmol) in THF (1.6 mL) zugegeben und während 20 min bei 25 °C gerührt. Das Gemisch wurde im Ultraschallbad in EtOAc (10 mL) suspensiert, mit wässr. NH₃-Lösung (2 x 10 mL, pH 11) nachgewaschen und die basische Wasserphase verworfen. Die organische Phase wurde mit wässr. HCl-Lösung (10 mL, pH 2) extrahiert und danach die organische Phase verworfen. Die wässrige Phase wurde mit wässr. NH₃-Lösung auf pH 11 gestellt, mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert und die organische Phase wurde mittels MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am RV eingedampft. Um Spuren von Imidazol zu entfernen, wurde das Produkt mittels MPLC (C18, 20 g Kartusche, 30 mL/min, H₂O/MeCN 70:30) gereinigt, was **33** (77 mg, 87%) als weissen Feststoff ergab. Die Löslichkeit von **33** in MeCN, MeOH und THF war sehr schlecht, weshalb **33** für NMR-Messungen ins TFA-Salz überführt wurde (**33** in TFA gelöst, am RV eingedampft und während 1 d am HV getrocknet). **33**-TFA-Salz: $R_f = 0.31$ (Al₂O₃; EtOH/EtOAc 10:90); Smp. 71–76 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): $\delta = 0.85$ and 0.96 (2 d, $J = 6.5$ Hz, 6 H; CHMe₂), 1.80 (s, 3 H; Me-C(3)), 2.02 (br. quint., $J \approx 6.5$ Hz, 2 H; CH₂CH₂CH₂), 2.84 (hept., $J = 6.6$ Hz, 1 H; CHMe₂), 3.02 (br. t, $J \approx 12.2$ Hz, 2 H; H_{ax}-C(3, 5) morpholinium), 3.15 (br. t, $J = 6.9$ Hz, 2 H; HN⁺CH₂CH₂CH₂); 3.41 (br. d, $J = 12.9$ Hz, 2 H; H_{eq}-C(3, 5) morpholinium), 3.42 – 3.49 (m, 2 H; CONHCH₂), 3.79 (br. td, $J = 12.5, 1.9$ Hz, 2 H; H_{ax}-C(2,6) morpholinium), 4.02 (br. dd, $J = 13.4, 3.0$ Hz, 2 H; H_{eq}-C(2,6) morpholinium), 5.48 (br. s, 2 H; NH₂), 7.46 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H; H-C(3'')), 7.63 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H; H-C(4'')), 7.68 (br. t, $J = 6.0$ Hz, 1 H; CONH), 7.77 (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H; H-C(2')), 7.89 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H; H-C(6')), 7.94 (t, $J = 1.5$ Hz, 1 H; H-C(4')), 9.82 ppm (s, 1 H; (CH₂)₃NH⁺); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃CN): $\delta = 12.07$ (Me-C(3)), 18.63 and 19.05 (CHMe₂), 24.59 (CH₂CH₂CH₂), 36.01 (CHMe₂), 36.94 (CONHCH₂), 48.58 (C(4)), 52.78 (C(3, 5) morpholinium), 55.23 (HN⁺CH₂CH₂), 63.41 (C(5)), 64.79 (C(2, 6) morpholinium), 100.01 (C(3a)), 114.05 (C(3')), 115.57 (CF₃), 119.22 (NC-C(3')), 120.66 (NC-C(5)), 126.80 (C(3'')), 128.83 (C(4'')), 130.73 (C(4'')), 131.29 (C(6')), 132.90 (C(2')), 135.35 (C(5'')), 137.13 (C(3)), 139.82 (C(5'')), 147.39 (C(2'')), 147.90 (C(1')), 157.03 (C(7a)), 160.45 (q, ² J (C,F) = 33.7 Hz, CF₃CO₂), 162.90 (C(6)), 164.06 ppm (CONH); IR (ATR): $\nu = 3312$ (w), 3202 (w), 2969 (w), 2875 (w), 2233 (w), 2187 (w), 1778 (w), 1674 (m), 1633 (s), 1587 (m), 1551 (m), 1523 (m), 1487 (m), 1423 (m), 1392 (m), 1306 (m), 1197 (s), 1171 (s), 1132 (s), 1047 (m), 985 (m), 815 (m), 798 (m), 720 (m), 705 cm⁻¹ (s); HR-ESI-MS: m/z (%): 573.2469 (37), 572.2438 (100, [M + H]⁺, ber. für C₃₀H₃₄N₇O₃S⁺: 572.2438).

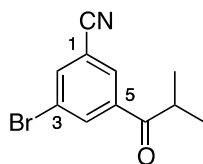
(±)-5-[3-(6-Amino-5-cyano-3-methyl-4-isopropyl-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-4-yl)-5-cyanophenyl]-*N*-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]thiophen-2-carboxamid ((±)-(34))



Zu einer Lösung von **130** (151 mg, 0.34 mmol) in THF (5 mL) wurde bei 24 °C eine Suspension von Carbonyldiimidazol (110 mg, 0.68 mmol) in THF (5 mL) zugegeben, während 30 min bei 24 °C gerührt und filtriert. Zum Filtrat wurde eine Lösung von 3-(4-Methylpiperazin)propylamin (131 mg, 0.83 mmol) in THF (1.6 mL) zugegeben und während 10 min bei 25 °C gerührt. Das Gemisch wurde im Ultraschallbad in EtOAc (100 mL) suspendiert, mit wässr. NH₃-Lösung (2 x 100 mL, pH 11) nachgewaschen und die basische Wasserphase verworfen. Die organische Phase wurde mit wässr. HCl-Lösung (10 mL, pH 2) extrahiert und danach die organische Phase verworfen. Die wässrige Phase wurde mit wässr. NH₃-Lösung auf pH 11 gestellt, mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert und die organische Phase wurde mittels MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am RV eingedampft. Um Spuren von Imidazol zu entfernen, wurde das Produkt mittels MPLC (C18, 20 g Kartusche, 30 mL/min, H₂O/MeCN 75:25) gereinigt, was **34** (154 mg, 77%) als weissen Feststoff ergab. $R_f = 0.24$ (Al₂O₃; EtOH/EtOAc 10:90); Smp. 160–172 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): $\delta = 0.85$ and 0.95 (2 d, $J = 6.6$ Hz, 6 H; CHMe₂), 1.72 (quint., $J = 6.5$ Hz, 2 H; CH₂CH₂CH₂), 1.80 (s, 3 H; Me-C(3'')), 2.19 (s, 3 H; NMe), 2.31 – 2.41 (br., s, 8 H; N(CH₂CH₂)₂N), 2.45 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H; NCH₂CH₂CH₂), 2.84 (hept., $J = 6.7$ Hz, 1 H; CHMe₂), 3.39 (td, $J = 6.5, 5.2$ Hz, 2 H; NHCH₂), 5.47 (br. s, 2 H; NH₂), 7.45 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H; H-C(4)), 7.54 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H; H-C(3)), 7.75 (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H; H-C(4')), 7.81 (br. t, $J = 5.5$ Hz, 1 H; CONH), 7.88 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H; H-C(2')), 7.94 (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H; H-C(6')), 10.20 – 10.80 ppm (br. s, 1 H; H-N(2'')); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃CN): $\delta = 12.12$ (Me-C(3'')), 18.63 and 19.08 (CHMe₂), 26.12 (CH₂CH₂CH₂), 36.00 (CHMe₂), 40.36 (NHCH₂), 46.26 (NMe), 48.58 (C(4'')), 53.98 (CH₂N(CH₂CH₂)₂N), 55.82 (NCH₂CH₂NCH₃), 57.78 (N(CH₂CH₂)₂CH₂), 63.55 (C(5'')), 99.93 (C(3''a)), 113.99 (C(5')), 119.26 (NC-C(5')), 120.62 (NC-C(5'')), 126.46 (C(4)), 128.65 (C(6')), 129.60 (C(3)), 131.20 (C(2')), 132.62 (C(4')), 135.58 (C(1')), 137.02 (C(3'')), 141.53 (C(2)), 146.08 (C(5)), 147.87 (C(3')), 157.10 (C(7''a)), 161.95 (CONH), 162.87 ppm (C(6'')); IR (ATR): $\nu = 3301$ (w), 3162 (m), 3087 (w), 2935 (m), 2878 (m), 2805 (m), 2231 (w), 2185 (m), 1632 (s), 1585 (s), 1547 (s), 1520 (s), 1486 (s), 1462 (m), 1421 (m), 1390 (s),

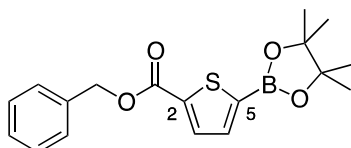
1284 (s), 1148 (s), 1103 (m), 1071 (m), 1048 (m), 1011 (m), 930 (m), 885 (m), 817 (m), 734 cm^{-1} (m); HR-ESI-MS: m/z (%): 586.2787 (41), 585.2751 (100, $[M + H]^+$, ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}^+$: 585.2755).

3-Brom-5-isobutyrylbenzonitril (**112**)^[140]



Eine Lösung aus 3,5-Dibrombenzonitril (**119**; 1.31 g, 5.02 mmol) in THF (38 mL) wurde auf 0 °C abgekühlt, mit 2 M Isopropylmagnesiumchlorid-Lösung in THF (2.5 mL, 5.0 mmol) versetzt, während 1 h bei 0 °C nachgerührt und anschliessend mit einer Lösung aus *N*-Methoxy-*N*-methylisobutyramid (**118**; 0.73 g, 5.56 mmol) in THF (3 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 24 °C erwärmt, während 14 h gerührt und mit ges. wässr. NH_4Cl -Lösung sowie wässr. HCl -Lösung (1 N) versetzt. Das Gemisch wurde mit EtOAc (2x) extrahiert, mit ges. wässr. NaCl -Lösung nachgewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und am RV eingedampft. Das Rohprodukt wurde mittels MPLC (SiO_2 , 40 g Kartusche, 40 mL/min, EtOAc/Cyclohexan: 0:100 \rightarrow 5:95) gereinigt und ergab **112** (0.40 g, 32%) als milchiges Öl. R_f = 0.31 (SiO_2 ; EtOAc/Cyclohexan 5:95); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6 H; CHMe_2), 3.45 (hept., J = 6.8 Hz, 1 H; CHMe_2), 7.95 (br. t, J = 1.66 Hz, 1 H; H-C(2)), 8.13 (br. t, J = 1.47 Hz, 1 H; H-C(6)), 8.27 ppm (br. t, J = 1.73 Hz, 1 H; H-C(4)); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.92 (CHMe_2), 35.95 (CHMe_2), 114.88 (C(1)), 116.72 (CN), 123.79 (C(3)), 130.54 (C(6)), 135.69 (C(4)), 138.20 (C(2)), 138.54 (C(5)), 201.02 ppm (C=O); IR (ATR): ν = 3073 (w), 2973 (w), 2933 (w), 2873 (w), 2234 (w), 1691 (s), 1592 (w), 1563 (m), 1466 (m), 1420 (m), 1384 (m), 1351 (m), 1279 (m), 1235 (s), 1187 (m), 1141 (m), 1085 (m), 1031 (m), 1018 (s), 965 (w), 920 (w), 882 (s), 851 (m), 832 (m), 770 (m), 746 (m), 669 (s), 608 cm^{-1} (w).

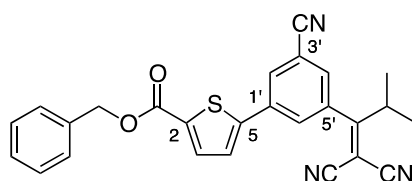
Benzyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-carboxylat (**113**)



In einem 2 L Rundkolben wurde unter Argon eine Lösung aus DMSO (3.84 g, 49.3 mmol) in $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (9:1, 470 mL) auf -60 °C abgekühlt und während 5 min mit Oxalylchlorid (5.97 g, 47 mmol) versetzt. Das Gemisch rührte während 20 min bei -60 °C (Gasevolution)

und anschliessend wurde vorsichtig eine Lösung aus Et₃N (9.50 g, 94.1 mmol) und **126** (5.38 g, 44.8 mmol) in Et₂O/CH₂Cl₂ (9:1, 150 mL) hinter einem Schutzschild während 20 min zugegeben. Nachdem das Reaktionsgemisch während 50 min rührte, wurde eine Lösung aus **123** (5.69 g, 22.4 mmol) in Et₂O/CH₂Cl₂ (9:1, 75 mL) während 20 min zugegeben. Unter Lichtausschluss rührte das Reaktionsgemisch während 14 h, wobei es sich langsam auf 24 °C erwärmte. Der Überschuss an Phenylldiazomethan (**124**) wurde durch Zugabe von AcOH in Et₂O vernichtet. Das Gemisch wurde mit SiO₂ (20 g) suspensiert, am RV eingedampft und mittels MPLC (SiO₂, 120 g Kartusche, EtOAc/Cyclohexan 2:98) gereinigt, was **113** (6.73 g, 87%) als gelblichen Feststoff ergab. *R*_f = 0.53 (SiO₂; EtOAc/Cyclohexan 20:80); Smp. 79–80 °C; ¹H-NMR (400 MHz, (D₈)THF): δ = 1.32 (s, 12 H; (CMe₂)₂), 5.31 (s, 2 H; CH₂Ph), 7.26–7.37 (m, 3 H; H–C(3', 4', 5')), 7.50–7.53 (br. d, *J* = 7.4 Hz 2 H; H–C(2', 6')), 7.52 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H; H–C(4)), 7.81 ppm (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H; H–C(3)); ¹³C-NMR (100 MHz, (D₈)THF): δ = 25.21 ((CMe₂)₂), 67.44 (CH₂Ph), 85.44 ((CMe₂)₂), 129.01 (C(2',6')), 129.03 (C(4')), 129.40 (C(3',5')), 134.71 (C(3)), 137.47 (C(1')), 137.83 (C(4)), 140.78 (C(2)), 162.08 ppm (C=O), C(5) unter dem Rauschen verdeckt; IR (ATR): ν = 2976 (w), 1713 (s), 1525 (m), 1471 (w), 1455 (w), 1384 (m), 1358 (s), 1329 (s), 1292 (s), 1235 (s), 1142 (s), 1087 (s), 1073 (s), 1057 (s), 1019 (m), 961 (m), 919 (m), 851 (s), 824 (m), 783 (w), 740 cm⁻¹ (s); HR-ESI-MS: *m/z* (%): 368.1181 (9), 367.1151 (43, [M + H]⁺, ber. für C₁₈H₂₁¹¹BNaO₄S⁺: 367.1149), 366.1185 (9, [M + H]⁺, ber. für C₁₈H₂₁¹⁰BNaO₄S⁺: 366.1182), 359.0181 (100).

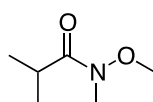
Benzyl-5-[3-cyano-5-(1,1-dicyano-3-methylbut-1-en-2-yl)phenyl]thiophen-2-carboxylat (114)



In einem 50 mL Rundkolben wurde **127** (2.76 g, 7.09 mmol) und Malonsäuredinitril (**128**, 2.34 g, 35.5 mmol) in CHCl₃ (20 mL) gelöst und vorsichtig mit TiCl₄ (9.2 mL, 9.2 mmol, 1 M Lösung in Toluol) und Pyridin (2.3 mL, 28.4 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde während 4 d bei 60 °C gerührt, mit MeOH (20 mL) verdünnt, mit SiO₂ (10 g) suspensiert, am RV eingedampft und mittels MPLC (SiO₂, 80 g Kartusche, EtOAc/Cyclohexan 10:90) gereinigt, was **114** (2.11 g, 68%) als grünlichen Feststoff ergab. *R*_f = 0.27 (SiO₂; EtOAc/Cyclohexan 20:80); Smp. 128–129 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H; CHMe₂), 3.52 (hept., *J* = 6.9 Hz, 1 H; CHMe₂), 5.37 (s, 2 H; CH₂Ph), 7.38 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H; H–C(4)), 7.42 (br. t, *J* = 1.5 Hz, 1 H; H–C(4')), 7.33–7.48 (m, 5 H; Ph), 7.59

(br. t, $J = 1.7$ Hz, 1 H; H–C(6')), 7.84 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H; H–C(3)), 8.01 ppm (br. t, $J = 1.6$ Hz, 1 H; H–C(2')); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.67$ (CHMe_2), 36.24 (CHMe_2), 67.38 (CH_2Ph), 89.01 ($\text{C}(\text{CN})_2$), 110.85 and 111.29 ($\text{C}(\text{CN})_2$), 114.81 ($\text{C}(3')$), 117.04 ($\text{NC}-\text{C}(3')$), 126.09 ($\text{C}(4)$), 128.45 ($\text{C}(6')$, $\text{C}(2,6)$ von Ph), 128.66 ($\text{C}(4)$ von Ph), 128.82 ($\text{C}(3,5)$ von Ph), 129.57 ($\text{C}(4')$), 131.11 ($\text{C}(2')$), 134.79 ($\text{C}(3)$), 135.10 ($\text{C}(2)$), 135.54 ($\text{C}(1)$ von Ph), 136.02 and 136.13 ($\text{C}(1',5')$), 146.24 ($\text{C}(5)$), 161.47 (CO_2), 182.68 ppm ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$); ^1H -NMR (300 MHz, $(\text{D}_8)\text{THF}$): $\delta = 1.21$ (d, $J = 6.9$ Hz, 6 H; CHMe_2), 3.47 (hept., $J = 6.9$ Hz, 1 H; CHMe_2), 5.33 (s, 2 H; CH_2Ph), 7.28–7.40 (m, 3 H von Ph), 7.41–7.48 (m, 2 H von Ph), 7.66 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H; H–C(4)), 7.72 (br. t, $J = 1.5$ Hz, 1 H; H–C(4')), 7.84 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H; H–C(3)), 7.91 (br. t, $J = 1.7$ Hz, 1 H; H–C(6')), 8.33 ppm (br. t, $J = 1.6$ Hz, 1 H; H–C(2')); ^{13}C -NMR (75 MHz, $(\text{D}_8)\text{THF}$): $\delta = 20.60$ (CHMe_2), 37.18 (CHMe_2), 67.78 (CH_2Ph), 89.70 ($\text{C}(\text{CN})_2$), 112.27 and 112.62 ($\text{C}(\text{CN})_2$), 115.58 ($\text{C}(3')$), 118.08 ($\text{NC}-\text{C}(3')$), 127.30 ($\text{C}(4)$), 129.21 ($\text{C}(4)$ von Ph), 129.31 ($\text{C}(2,6)$ von Ph), 129.47 ($\text{C}(3,5)$ von Ph), 129.65 ($\text{C}(6')$), 131.26 ($\text{C}(4')$), 131.87 ($\text{C}(2')$), 135.48 ($\text{C}(3)$), 135.62 ($\text{C}(2)$), 136.47 ($\text{C}(1')$), 137.27 ($\text{C}(1)$ von Ph), 137.57 ($\text{C}(5')$), 147.92 ($\text{C}(5)$), 161.89 ($\text{C}=\text{O}$), 183.04 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$) ppm; IR (ATR): $\nu = 3116$ (w), 3071 (w), 2978 (w), 2939 (w), 2232 (w), 1707 (s), 1698 (s), 1592 (m), 1568 (w), 1539 (m), 1497 (w), 1463 (m), 1419 (m), 1388 (w), 1370 (m), 1348 (m), 1306 (m), 1270 (s), 1254 (s), 1238 (s), 1215 (s), 1158 (w), 1100 (s), 1031 (w), 1014 (w), 965 (m), 905 (m), 886 (m), 858 (m), 824 (m), 742 cm^{-1} (s); HR-ESI-MS: m/z (%): 389.1317 (100), 461.1122 (4), 460.1092 (12, $[\text{M} + \text{H}]^+$, ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_2\text{S}^+$: 460.1090).

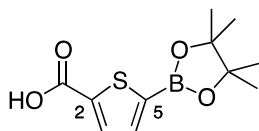
***N*-Methoxy-*N*-methylisobutyramid (118)**^[139, 140]



Zu einer Suspension von *N,O*-Dimethylhydroxylammoniumchlorid (14.6 g, 0.15 mol) in CH_2Cl_2 (375 mL) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ während 15 min Et_3N (42.0 mL, 0.30 mol) zugetropft. Zu diesem Gemisch wurde Isobutyrylchlorid (16.0 g, 0.15 mol) während 40 min bei $4\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise zugegeben. Die Reaktion wurde 1 h bei $24\text{ }^\circ\text{C}$ nachgerührt und mit ges. wässr. NaHCO_3 -Lösung (225 mL) versetzt. Das Gemisch wurde mit CH_2Cl_2 (2x) extrahiert und mit wässr. HCl -Lösung (75 mL, 1 M) und ges. wässr. NaCl -Lösung (75 mL) nachgewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und am RV eingedampft, was **118** (18.5 g, 95%) als farblose Flüssigkeit ergab. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.07$ (d, $J = 6.9$ Hz, 6 H; CHMe_2), 2.83–2.99 (hept., $J = 6.8$ Hz, 1 H; CHMe_2), 3.13 (s, 3 H; NMe), 3.64 ppm (s, 3 H; OMe); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.14$ (CHMe_2), 29.84 (CHMe_2),

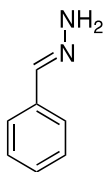
32.32 (NMe), 61.44 (OMe), 178.41 ppm (C=O); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2971 (m), 2938 (w), 2875 (w), 2821 (w), 1660 (s), 1471 (m), 1416 (m), 1385 (s), 1303 (m), 1177 (m), 1120 (m), 1093 (m), 996 (s), 928 (w), 867 (w), 740 (w), 653 (w), 606 cm^{-1} (w).

5-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-carbonsäure (**123**)^[141]



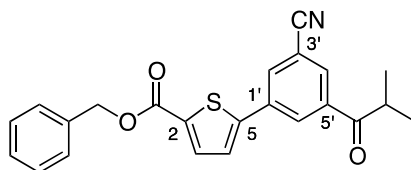
In einem 1 L Rundkolben wurde 5-Boronthiophen-2-carbonsäure (**122**; 17.7 g, 0.10 mol) und Pinakol (12.2 g, 0.10 mol) in THF/Toluol (1:1, 400 mL) gelöst und am RV vollständig eingedampft (azeotrope Destillation). Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt und ergab **123** (24.6 g, 94%) als weissen Feststoff. Smp. 202.5–206 °C; ¹H-NMR (300 MHz, (D₈)THF): δ = 1.32 (s, 12 H; CMe₂), 7.50 (d, J = 3.6 Hz, 1 H; H–C(4)), 7.73 ppm (d, J = 3.6 Hz, 1 H; H–C(3)), 9.50–12.50 (br. s, 1 H; CO₂H); ¹³C-NMR (75 MHz, (D₈)THF): δ = 25.22 (CMe₂), 85.33 (CMe₂), 134.37 (C(3)), 137.82 (C(4)), 142.03 (C(2)), 163.16 ppm (C=O), C(5) unter dem Rauschen verdeckt; IR (ATR): ν = 2978 (m), 2824 (w), 2660 (w), 2551 (w), 1667 (s), 1524 (s), 1481 (w), 1413 (m), 1371 (m), 1347 (s), 1282 (s), 1263 (s), 1215 (m), 1169 (m), 1137 (s), 1106 (s), 1057 (s), 1014 (m), 999 (m), 958 (m), 911 (m), 849 (s), 824 (s), 782 (w), 750 cm^{-1} (s); HR-ESI-MS: m/z (%): 255.0850 (26, [M + H]⁺, ber. für C₁₁H₁₆¹¹BO₄S⁺: 255.0859), 254.0893 (6, [M + H]⁺, ber. für C₁₁H₁₆¹⁰BO₄S⁺: 254.0893), 177.1270 (100).

(E)-Benzylidenhydrazin (**126**)^[143]



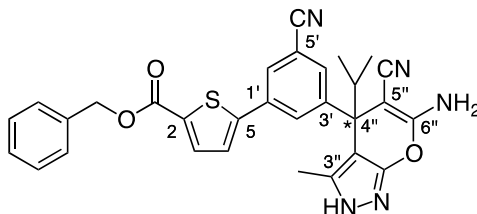
Benzaldehyd (**125**, 5.88 g, 55.4 mmol) wurde während 10 min zu Hydrazinhydrat (8.0 mL, 155 mmol) zugegeben. Das zweiphasige Reaktionsgemisch wurde während 14 h bei 90 °C in einer geschlossenen Apparatur (Teflon-Septum) stark gerührt, auf 24 °C abgekühlt, mit CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) extrahiert, die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet und abfiltriert. Eindampfen am RV ergab **126** (6.34 g, 96%) als leicht gelbliches Öl. R_f = 0.25 (SiO₂, EtOAc/Cyclohexan 20:80); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.42–5.64 (br. s, 2 H; NH₂), 7.27–7.39 (m, 3 H; H–C(3,4,5)), 7.52–7.58 (m, 2 H; H–C(2,6)), 7.75 ppm (s, 1 H; CH=N); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 126.24 (C(2,6)), 128.65 and 128.72 (C(3,4,5)), 135.24 (C(1)), 143.15 ppm (C=N).

Benzyl-5-(3-cyano-5-isobutyrylphenyl)thiophen-2-carboxylat (**127**)



In einem 500 mL Rundkolben wurde ein Gemisch von 3-Brom-5-isobutyrylbenzonitril (**112**, 4.20 g, 16.7 mmol), Benzyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-carboxylat (**113**, 5.76 g, 16.7 mmol), Na₂CO₃ (2.12 g, 20.0 mmol) und [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0.29 g, 0.42 mmol) in THF/H₂O (80:20, 250 mL) gelöst, unter Argon während 5 min im Ultraschallbad entgast und während 4 h bei 60 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 24 °C abgekühlt, mit EtOAc (2x) extrahiert, mit Wasser (1x), ges. wässr. NaCl-Lösung (1x) nachgewaschen, die organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet, abfiltriert, mit SiO₂ (16 g) suspendiert, am RV eingedampft und mittels MPLC (SiO₂, 120 g Kartusche, EtOAc/Cyclohexan 5:95) gereinigt, was **127** (5.09 g, 78%) als gelblichen Feststoff ergab. *R*_f = 0.36 (SiO₂; EtOAc/Cyclohexan 20:80); Smp. 100–101 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H; CHMe₂), 3.52 (hept., *J* = 6.8 Hz, 1 H; CHMe₂), 5.37 (s, 2 H; CH₂Ph), 7.41 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H; H-C(4)), 7.33–7.48 (m, 5 H; Ph), 7.84 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H; H-C(3)), 8.04 (br. t, *J* = 1.62 Hz, 1 H; H-C(2')), 8.14 (br. t, *J* = 1.45 Hz, 1 H; H-C(4')), 8.36 ppm (br. t, *J* = 1.66 Hz, 1 H; H-C(6')); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.02 (CHMe₂), 35.99 (CHMe₂), 67.28 (CH₂Ph), 114.33 (C(3')), 117.61 (CN), 125.68 (C(4)), 128.40 (C(2''),6''), 128.62 (C(4'')), 128.82 (C(3''),5''), 129.79 (C(6')), 131.39 (C(4')), 132.85 (C(2')), 134.56 (C(2)), 134.78 (C(3)), 135.64 and 135.68 (C(1''),1''), 137.99 (C(5')), 147.17 (C(5)), 161.61 (CO₂), 201.84 ppm (C=O); IR (ATR): ν = 3073 (w), 2977 (w), 2933 (w), 2871 (w), 2232 (w), 1687 (s), 1588 (w), 1532 (w), 1499 (w), 1458 (m), 1441 (m), 1423 (m), 1379 (m), 1357 (w), 1282 (s), 1222 (m), 1195 (m), 1149 (m), 1095 (s), 1073 (s), 1040 (s), 996 (m), 914 (m), 901 (m), 884 (m), 817 (m), 746 cm⁻¹ (s); HR-ESI-MS: *m/z* (%): 407.1426 (100), 391.1196 (18), 390.1160 (62, [M + H]⁺, ber. für C₂₃H₂₀NO₃S⁺: 390.1158).

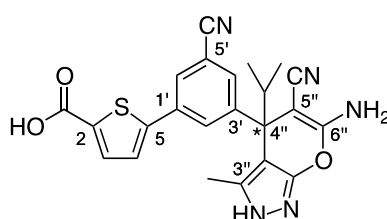
(±)-Benzyl-5-[3-(6-Amino-5-cyano-4-isopropyl-3-methyl-2,4-dihydropyran[2,3-c]pyrazol-4-yl)-5-cyanophenyl]thiophen-2-carboxylat (**129**)



Zu einer Lösung von 3-Methyl-5-pyrazolon (**115**, 2.17 g, 22.2 mmol) in MeOH (50 mL, abs.) wurde bei 24 °C eine Lösung aus **114** (1.94 g, 4.43 mmol) in THF (12 mL, abs.) und Et₃N (0.22 g, 2.17 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde unter Argon während 10 min im Ultraschallbad entgast, während 6 d bei 45 °C gerührt, mit SiO₂ (4 g) suspensiert und am RV eingedampft. Reinigung mittels MPLC (SiO₂, 80 g Kartusche, EtOAc/Cyclohexan 20:80 → 50:50 während 30 min) ergab **129** (1.02 g, 43%) sowie den entsprechenden Methylester **30** (0.25 g, 12%) als gelbliche Schäume. **129**: *R*_f = 0.36 (SiO₂; EtOAc/CH₂Cl₂ 40:60); Smp. 133–139 °C; ¹H-NMR (600 MHz, (D₈)THF): δ = 0.88 and 0.98 (2 d, *J* = 6.6 Hz, 6 H; CHMe₂), 1.85 (s, 3 H; Me–C(3'')), 2.89 (hept., *J* = 6.6 Hz, 1 H; CHMe₂), 5.33 (s, 2 H; CH₂Ph), 6.30 (br. s, 2 H; NH₂), 7.28–7.32 (br. t, *J* = 7.3 Hz, 1 H; H–C(4) von Ph), 7.33–7.37 (br. t, *J* = 7.3 Hz, 2 H; H–C(3, 5) von Ph), 7.43–7.45 (br. d, *J* = 7.3 Hz, 2 H; H–C(2, 6) von Ph), 7.54 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H; H–C(4)), 7.72 (br. t, *J* = 1.6 Hz, 1 H; H–C(4')), 7.79 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H; H–C(3)), 7.95 (br. t, *J* = 1.8 Hz, 1 H; H–C(2')), 8.00 (br. t, *J* = 1.6 Hz, 1 H; H–C(6')), 11.35 ppm (br. s, 1 H; NH); ¹³C-NMR (150 MHz, (D₈)THF, INADEQUATE): δ = 12.30 (¹*J*(C,C) = 51.5 Hz; Me–C(3'')), 18.90 (¹*J*(C,C) = 36.4 Hz) and 19.41 (¹*J*(C,C) = 36.7 Hz; CHMe₂), 36.25 (¹*J*(C,C) = 34.4, 32.7 Hz; CHMe₂), 48.86 (¹*J*(C,C) = 47.7, 43.9, 32.5 Hz; C(4')), 62.60 (¹*J*(C,C) = 87.9 Hz; C(5'')), 67.58 (¹*J*(C,C) = 48.8 Hz; CH₂Ph), 99.65 (¹*J*(C,C) = 72.4, 44.2 Hz; C(3''a)), 114.5 (¹*J*(C,C) = 80.2, 59.0, 58.3 Hz; C(5')), 119.01 (¹*J*(C,C) = 80.1 Hz; NC–C(5')), 120.29 (NC–C(5')), 126.47 (¹*J*(C,C) = 62.5, 58.3 Hz; C(4)), 128.56 (¹*J*(C,C) = 64.5, 58.0 Hz; C(6')), 129.11 (C(4) von Ph), 129.18 (¹*J*(C,C) = 57.6 Hz; C(2, 6) von Ph), 129.42 (C(3, 5) von Ph), 131.02 (¹*J*(C,C) = 64.2, 58.4 Hz; C(2')), 133.13 (¹*J*(C,C) = 59.2, 58.1 Hz; C(4')), 134.58 (¹*J*(C,C) = 87.6, 64.2 Hz; C(2)), 135.39 (¹*J*(C,C) = 65.7, 58.9, 58.7 Hz; C(1')), 135.50 (¹*J*(C,C) = 64.8, 52.5 Hz; C(3)), 136.13 (¹*J*(C,C) = 73.8, 50.3 Hz; C(3'')), 137.29 (¹*J*(C,C) = 56.9, 49.5 Hz; C(1) von Ph), 148.40 (¹*J*(C,C) = 64.1, 64.1, 42.9 Hz; C(3')), 149.63 (¹*J*(C,C) = 63.9, 61.8 Hz; C(5)), 157.43 (C(7''a)), 162.07 (¹*J*(C,C) = 87.7 Hz; CO₂), 163.05 ppm (¹*J*(C,C) = 94.7 Hz; C(6'')); IR (ATR): ν = 3319 (w), 3194 (w), 3093 (w), 2969 (w), 2879 (w), 2232 (w), 2186 (m), 1704 (m), 1632 (s), 1585 (s), 1535 (m), 1487 (m), 1465 (m), 1420 (m), 1383 (s), 1344 (m), 1281 (s),

1243 (s), 1175 (m), 1153 (m), 1093 (s), 1042 (s), 1001 (m), 940 (m), 907 (m), 865 (m), 820 (m), 783 (w), 745 cm^{-1} (s); HR-ESI-MS: m/z (%): 537.1782 (42), 536.1750 (100, $[M + H]^+$, ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}^+$: 536.1751). Auftrennung der Enantiomere mittels HPLC (Säule: Daicel, Chiralpak-IA 250x20 mm; Fluss: 10 mL/min; Detektion: 254 nm; Eluent: $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ (95:5); Probe in Eluent gelöst (ca. 6 mg/mL) und eingespritzt): präp. HPLC: $t_R = 5.80$ min ((-)-**129**) und $t_R = 6.48$ min ((+)-**129**) bzw. $t_R = 6.20$ min ((-)-**30**) und $t_R = 7.18$ min ((+)-**30**).

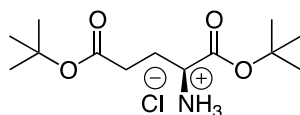
(±)-5-[3-(6-Amino-5-cyano-4-isopropyl-3-methyl-2,4-dihydropyran[2,3-c]pyrazol-4-yl)-5-cyanophenyl]thiophen-2-carbonsäure (130**)**



Zu einer Lösung von **129** (500 mg, 0.93 mmol) in MeOH (10 mL) wurde 10% Pd/C (250 mg) zugegeben und während 30 min bei 24 °C unter H_2 -Atmosphäre gerührt. Der Katalysator wurde über Hyflo abfiltriert, das Filtrat wurde am RV eingedampft, der Rückstand wurde in EtOAc (50 mL) suspensiert, mit wässr. NH_3 -Lösung (50 mL, pH 11) versetzt, während 10 min im Ultraschallbad behandelt, zentrifugiert und die organische Phase verworfen (1x wiederholt). Die wässrige Phase wurde durch Zugabe von wässr. HCl-Lösung (1 N) auf pH 5 gestellt, mit EtOAc (3 x 150 mL) extrahiert, mit ges. wässr. NaCl-Lösung nachgewaschen, die organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und abfiltriert. Eindampfen am RV ergab **130** (367 mg, 88%) als weissen Feststoff. $R_f = 0.05$ (SiO_2 ; EtOAc); Smp. 250–270 °C (Zersetzung); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, (D_8) THF): $\delta = 0.89$ and 0.99 (2 d, $J = 6.6$ Hz, 6 H; CHMe_2), 1.87 (s, 3 H; $\text{Me-C}(3'')$), 2.89 (hept., $J = 6.5$ Hz, 1 H; CHMe_2), 6.30 (br. s, 2 H; NH_2), 7.51 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(4)$), 7.71 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(3)$), 7.72 (t, $J = 1.5$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(4')$), 7.94 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(2')$), 7.98 (t, $J = 1.5$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(6')$), 10.8–11.8 ppm (br. s, 2 H; COOH, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, (D_8) THF): $\delta = 12.32$ ($\text{CH}_3\text{-C}(3'')$), 18.92 and 19.44 (CHMe_2), 36.30 (CHMe_2), 48.92 ($\text{C}(4'')$), 62.78 ($\text{C}(5'')$), 99.65 ($\text{C}(3''\text{a})$), 114.63 ($\text{C}(5')$), 119.05 ($\text{NC-C}(5')$), 120.12 ($\text{NC-C}(5'')$), 126.31 ($\text{C}(4)$), 128.46 ($\text{C}(6')$), 131.10 ($\text{C}(2')$), 132.96 ($\text{C}(4')$), 135.03 ($\text{C}(3)$), 135.68 and 135.91 and 135.98 ($\text{C}(2, 1', 3'')$), 148.45 ($\text{C}(3')$), 149.16 ($\text{C}(5)$), 157.53 ($\text{C}(7''\text{a})$), 163.00 and 163.02 ppm (CO_2 , $\text{C}(6'')$); IR (ATR): $\nu = 3494$ (w), 3390 (w), 3341 (w), 3200 (w), 3166 (w), 3097 (w), 2966 (w), 2875 (w), 2236 (w), 2202 (m), 1704 (s), 1635 (s), 1590 (s), 1536 (w), 1487 (m), 1468 (m), 1430 (m), 1388 (s),

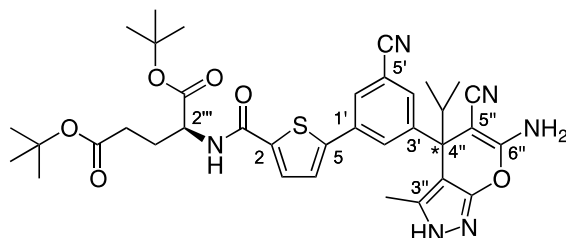
1337 (w), 1279 (m), 1249 (s), 1213 (m), 1190 (m), 1156 (m), 1102 (m), 1067 (w), 1046 (m), 1024 (m), 932 (m), 909 (w), 869 (w), 839 (m), 794 (w), 751 (m), 732 (s), 706 cm⁻¹ (m); HR-ESI-MS: *m/z* (%): 447.1313 (29), 446.1283 (100, [M + H]⁺, ber. für C₂₃H₂₀N₅O₃S⁺: 446.1281).

Di-*tert*-Butyl-L-glutamat (133)^[157]



Ein Gemisch von L-Glutaminsäure (1.47 g, 10 mmol) in CHCl₃ (40 mL) und H₂SO₄ (konz., 1.5 mL) wurde auf -78 °C abgekühlt und mit Isobutylen-Gas versetzt, bis ungefähr 25 mL kondensierten. Das Gemisch wurde während 2 d gerührt, wobei es auf 24 °C erwärmt. Überschüssiges Isobutylen wurde durch Stickstoffeinleitung und anschließender Behandlung im Ultraschallbad (5 min) verdrängt. Die Lösung wurde auf ges. wässr. NaHCO₃-Lösung gegeben, neutralisiert, die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am RV eingedampft. Der Rückstand wurde in Et₂O gelöst und Einleitung von HCl_(g) ergab **133** als beigen Feststoff (1.97 g, 67%). *R*_f = 0.24 (SiO₂; EtOAc/Cyclohexan 70:30, Ninhydrin-Sprühlösung); ¹H-NMR (400 MHz, (D₈)THF): δ = 1.44 (s, 9 H; CMe₃), 1.51 (s, 9 H; CMe₃), 2.22 (m, 2 H; CHCH₂), 2.43–2.53 (m, 1 H; CHCH₂), 2.56–2.66 (m, 1 H; CHCH₂CH₂), 4.05 (t, *J* = 6.6 Hz, 1 H; CH), 9.04 ppm (s, 3 H; H₃N⁺); ¹³C-NMR (100 MHz, (D₈)THF): δ = 26.89 (C(3)), 28.40 (CMe₃), 28.54 (CMe₃), 31.81 (C(4)), 53.61 (C(2)), 80.72 (C(Me)₃), 83.91 (C(Me)₃), 169.17 (C(1)), 172.07 ppm (C(5)).

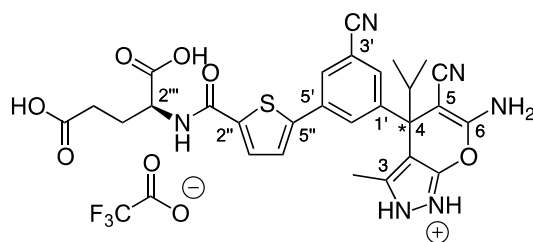
Di-*tert*-Butyl *N*-[(5-[3-(6-amino-5-cyano-3-methyl-4-isopropyl-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-4-yl)-5-cyanophenyl]thien-2-yl)carbonyl]-L-glutamat (134)



Zu einer Lösung von **130** (151 mg, 0.34 mmol) in THF (5 mL) wurde bei 24 °C eine Suspension von Carbonyldiimidazol (110 mg, 0.68 mmol) in THF (5 mL) zugegeben, während 30 min bei 24 °C gerührt und filtriert. Zum Filtrat wurde eine Lösung aus **133** (302 mg, 1.02 mmol) und *i*Pr₂NEt (352 mg, 2.72 mmol) in THF (1.5 mL) zugegeben und während 3 h bei 60 °C gerührt. Das Gemisch wurde auf 24 °C abgekühlt, mit SiO₂ (400 mg) suspensiert

und am RV eingedampft. Reinigung mittels MPLC (SiO₂, 40 g Kartusche, EtOAc/Cyclohexan 50:50) ergab **134** (108 mg, 46%) als weissen Feststoff. $R_f = 0.44$ (SiO₂; EtOAc/Cyclohexan 70:30); Smp. 133–145 °C; ¹H-NMR (400 MHz, (D₈)THF): $\delta = 0.89$ and 0.99 (2 d, $J = 6.6$ Hz, 6 H; CHMe₂), 1.42 (s, 9 H; CMe₃), 1.46 (s, 9 H; CMe₃), 1.87 (s, 3 H; Me-C(3'')), 1.88 – 1.98 (m, 1 H; CHCH_aH_b), 2.10 – 2.20 (m, 1 H; CHCH_aH_b), 2.30 – 2.38 (m, 2 H; CH₂CO₂), 2.88 (hept., $J = 6.7$ Hz, 1 H; CHMe₂), 4.50 – 4.58 (br. td, $J = 8.2, 4.4$ Hz, 1 H; NHCH), 6.29 (s, 2 H; NH₂), 7.47 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H; H-C(4)), 7.64 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H; H-C(3)), 7.69 (br. t, $J = 1.6$ Hz, 1 H; H-C(4')), 7.72 (br. d, $J = 8.3$ Hz, 1 H; CONH), 7.92 (br. t, $J = 1.8$ Hz, 1 H; H-C(2')), 7.95 (br. t, $J = 1.5$ Hz, 1 H; H-C(6')), 11.35 ppm (s, 1 H; NNH); ¹³C-NMR (100 MHz, (D₈)THF): $\delta = 12.32$ (Me-C(3'')), 18.93 and 19.44 (CHMe₂), 28.32 (CHCH₂), 28.36 (OCMe₃), 28.45 (OCMe₃), 32.60 (CH₂CO₂), 36.30 (CHMe₂), 48.90 (C(4'')), 53.73 (NHCH), 62.81 (C(5'')), 80.66 (OCMe₃), 81.90 (OCMe₃), 99.68 (C(3''a)), 114.56 (C(5')), 119.12 (NC-C(5')), 120.12 (NC-C(5'')), 125.95 (C(4)), 128.23 (C(6')), 129.80 (C(3)), 131.00 (C(2')), 132.61 (C(4')), 135.92 and 135.98 (C(1', 3'')), 141.25 (C(2)), 147.20 (C(5)), 148.37 (C(3')), 157.53 (C(7''a)), 161.87 (CONH), 162.99 (C(6'')), 171.97 (CHCO₂), 172.60 ppm (CH₂CO₂); IR (ATR): $\nu = 3315$ (w), 2975 (w), 2932 (w), 2232 (w), 2187 (w), 1725 (m), 1632 (s), 1587 (m), 1544 (m), 1517 (m), 1487 (m), 1421 (m), 1392 (m), 1367 (s), 1292 (m), 1249 (m), 1148 (s), 1070 (m), 1035 (m), 907 (w), 843 (m), 819 (m), 734 cm⁻¹ (m); HR-ESI-MS: m/z (%): 710.2822 (34), 709.2787 (68, [M + Na]⁺, ber. für C₃₆H₄₂N₆NaO₆S⁺: 709.2779), 575.1713 (100).

(4R/S)-5-Cyano-4-(3-cyano-5-{5-[(S)-1,3-dicarboxypropyl]carbamoyl}thiophen-2-yl)phenyl)-3-methyl-4-(propan-2-yl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-6-aminium trifluoroacetat (135**)**

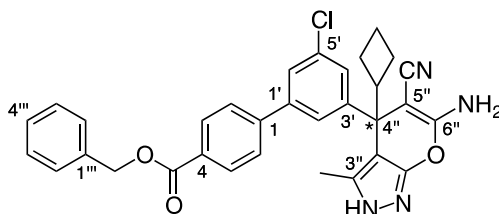


In einem Rundkolben wurde **134** (19 mg, 0.03 mmol) in TFA (1 mL) gelöst, während 14 h bei 25 °C gerührt und am RV eingedampft. Trocknung am HV während 2 d ergab **135** (19.1 mg, quant.) als gelblichen Feststoff. $R_f = 0.32$ – 0.47 (SiO₂; H₂O/THF 5:95); Smp. 123–131 °C; ¹H-NMR (400 MHz, (D₈)THF): $\delta = 0.89$ and 0.99 (2 d, $J = 6.6$ Hz, 6 H; CHMe₂), 1.86 (s, 3 H; Me-C(3)), 1.94 – 2.06 (m, 1 H; CHCH_aH_b), 2.17 – 2.28 (m, 1 H; CHCH_aH_b), 2.33 – 2.48 (m, 2 H; CH₂CO₂), 2.88 (hept., $J = 6.7$ Hz, 1 H; CHMe₂), 4.63 – 4.70 (br. td, $J = 8.6, 4.8$ Hz, 1 H;

NHCH), 6.29 (br. s, 2 H; NH₂), 7.47 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H; H-C(4'')), 7.64 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H; H-C(3'')), 7.69 (br. t, $J = 1.6$ Hz, 1 H; H-C(2'')), 7.78 (br. d, $J = 8.3$ Hz, 1 H; CONH), 7.91 (br. t, $J = 1.8$ Hz, 1 H; H-C(6')), 7.95 ppm (br. t, $J = 1.5$ Hz, 1 H; H-C(4')); ¹³C-NMR (100 MHz, (D₈)THF): $\delta = 12.33$ (Me-C(3)), 18.92 and 19.44 (CHMe₂), 28.30 (CHCH₂), 31.04 (CH₂CO₂), 36.30 (CHMe₂), 48.90 (C(4)), 52.91 (NHCH), 62.80 (C(5)), 99.67 (C(3a)), 114.56 (C(3')), 119.12 (NC-C(3')), 120.13 (NC-C(5)), 125.94 (C(4'')), 128.22 (C(4')), 129.77 (C(3'')), 131.01 (C(6')), 132.59 (C(2')), 135.95 and 136.01 (C(5', 3)), 141.36 (C(2'')), 147.13 (C(5'')), 148.36 (C(1')), 157.52 (C(7a)), 161.82 (CONH), 163.00 (C(6)), 173.61 (CHCO₂), 174.48 ppm (CH₂CO₂); IR (ATR): $\nu = 3500$ – 2200 (m), 3313 (w), 3187 (w), 3094 (w), 2967 (w), 2931 (w), 2234 (w), 2188 (w), 1714 (m), 1632 (s), 1587 (s), 1545 (s), 1519 (s), 1493 (m), 1421 (m), 1392 (s), 1347 (m), 1296 (m), 1259 (s), 1203 (s), 1149 (s), 1096 (s), 1070 (m), 1030 (s), 935 (m), 883 (m), 816 (s), 740 (m), 695 (m), 656 cm⁻¹ (m). HR-ESI-MS: m/z (%): 576.1736 (13), 575.1709 (36, [M + H]⁺, ber. für C₂₈H₂₇N₆O₆S⁺: 575.1707), 282.2799 (100).

7.4.1.2 Charakterisierung der BASF-Verbindungen

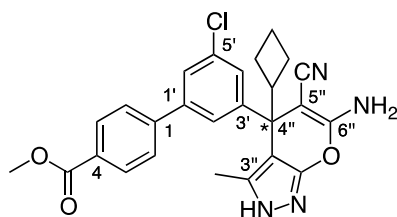
(±)-Benzyl 3'-(6-Amino-5-cyano-4-cyclobutyl-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-4-yl)-5'-chlorobiphenyl-4-carboxylat ((±)-136)



$R_f = 0.25$ (SiO₂; *n*Hexan/EtOAc 1:1); Smp. 204–205 °C; ¹H-NMR (400 MHz, (D₈)THF): $\delta = 1.53$ – 1.68 (m, 1 H von Cyclobutyl), 1.74 (s, 3 H; Me-C(3'')), 1.77– 1.92 (m, 3 H von Cyclobutyl), 1.99– 2.11 (m, 2 H von Cyclobutyl), 3.38 (quint., $J = 7.8$ Hz, 1 H; HC-C(4'')), 5.36 (s, 2 H; OCH₂Ph), 6.25 (br. s, 2 H; NH₂), 7.25– 7.39 (m, 4 H; H-C(4', 3''', 4''', 5''')), 7.46 (br. d, $J = 7.5$ Hz, 2 H; H-C(2''', 6''')), 7.55– 7.59 (m, 2 H; H-C(2', 6')), 7.70 (br. d, $J = 8.7$ Hz, 2 H; H-C(2, 6)), 8.11 (br. d, $J = 8.6$ Hz, 2 H; H-C(3, 5)), 11.28 ppm (br. s, 1 H; NH); ¹³C-NMR (100 MHz, (D₈)THF): $\delta = 11.34$ (Me-C(3'')), 18.23 (C(3) von Cyclobutyl), 25.70 (C(2, 4) von Cyclobutyl), 45.88 (C(1) von Cyclobutyl), 46.79 (C(4'')), 62.60 (C(5'')), 67.35 (CH₂Ph), 100.74 (C(3''a)), 120.33 (CN), 126.32 and 126.34 (C(2', 6')), 128.16 (C(2, 6)), 128.98 (C(4')), 129.08 (C(2''', 6''')), 129.10 (C(4''')), 129.41 (C(3''', 5''')), 130.80 (C(4)), 131.09 (C(3, 5)), 135.53 (C(5')), 136.06 (C(3'')), 137.77 (C(1''')), 142.47 (C(1')), 145.41 (C(1)),

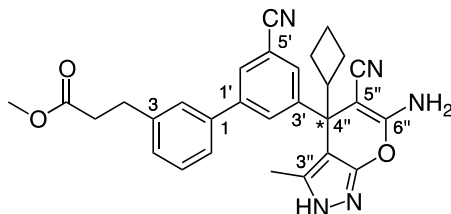
150.16 (C(3')), 157.26 (C(7''a)), 162.98 (C(6'')), 166.32 ppm (C=O); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3500–2600, 3315 (w), 2932 (w), 2188 (m), 1714 (m), 1633 (s), 1583 (s), 1487 (s), 1440 (m), 1390 (s), 1270 (s), 1181 (m), 1101 (s), 1017 (s), 911 (m), 885 (m), 851 (m), 791 (m), 770 (s), 735 (s), 696 cm^{-1} (s); HR-ESI-MS: m/z (%): 554.1864 (13), 553.1836 (39, $[M + H]^+$, ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{28}^{37}\text{ClN}_4\text{O}_3^+$: 553.1818), 552.1882 (34), 551.1848 (100, $[M + H]^+$, ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{28}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_3^+$: 551.1844).

(±)-Methyl 3'-(6-Amino-5-cyano-4-cyclobutyl-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-4-yl)-5'-chlorobiphenyl-4-carboxylat ((±)-137)



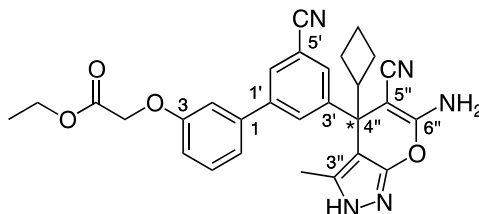
R_f = 0.20 (SiO₂; *n*Hexan/EtOAc 1:1); Smp. 173–175 °C; ¹H-NMR (400 MHz, (D₈)THF): δ = 1.60–1.66 (m, 1 H von Cyclobutyl), 1.74 (s, 3 H; Me–C(3'')), 1.77–1.92 (m, 3 H von Cyclobutyl), 1.98–2.11 (m, 2 H von Cyclobutyl), 3.39 (quint., J = 8.3 Hz, 1 H; HC–C(4'')), 3.87 (s, 3 H; OMe), 6.25 (br. s, 2 H; NH₂), 7.33 (t, J = 1.8 Hz, 1 H; H–C(4')), 7.57 and 7.58 (2 br. t, J = 1.6 Hz, 2 H; H–C(2',6')), 7.70 (br. d, J = 8.6 Hz, 2 H; H–C(2,6)), 8.06 (br. d, J = 8.6 Hz, 2 H; H–C(3,5)), 11.20–11.33 ppm (br. s, 1 H; NH); ¹³C-NMR (100 MHz, (D₈)THF): δ = 11.33 (Me–C(3'')), 18.23 (C(3) von Cyclobutyl), 25.60 (C(2,4) von Cyclobutyl), 45.87 (C(1) von Cyclobutyl), 46.80 (C(4'')), 52.32 (OMe), 62.64 (C(5'')), 100.78 (C(3''a)), 120.31 (CN), 126.28 and 126.37 (C(2',6')), 128.14 (C(2,6)), 129.09 (C(4')), 130.78 (C(4)), 130.94 (C(3,5)), 135.52 (C(5')), 136.06 (C(3'')), 142.48 (C(1')), 145.26 (C(1)), 150.17 (C(3')), 157.27 (C(7''a)), 162.98 (C(6'')), 166.90 ppm (C=O); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3500–2700 (w), 3311 (w), 3173 (w), 2949 (w), 2187 (m), 1717 (m), 1633 (s), 1586 (s), 1487 (m), 1435 (m), 1390 (s), 1278 (s), 1184 (m), 1106 (s), 1054 (m), 1030 (m), 1018 (s), 968 (m), 890 (m), 851 (m), 802 (m), 771 (s), 735 cm^{-1} (m); HR-ESI-MS: m/z (%): 478.1539 (12), 477.1516 (39, $[M + H]^+$, ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{Cl}^{37}\text{N}_4\text{O}_3^+$: 477.1504), 476.1564 (32), 475.1532 (100, $[M + H]^+$, ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{Cl}^{35}\text{N}_4\text{O}_3^+$: 475.1531).

(±)-Methyl 3-[3'-(6-Amino-5-cyano-4-cyclobutyl-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-4-yl)-5'-cyanobiphenyl-3-yl]propanoat ((±)-138)



$R_f = 0.14$ (SiO₂; *n*Hexan/EtOAc 1:1); ¹H-NMR (400 MHz, (D₈)THF): $\delta = 1.60$ – 1.68 (m, 1 H von Cyclobutyl), 1.72 (s, 3 H; Me–C(3'')), 1.76– 1.96 (m, 3 H von Cyclobutyl), 1.98– 2.15 (m, 2 H von Cyclobutyl), 2.64 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H; CH₂C=O), 2.97 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H; CH₂CH₂C=O), 3.41 (quint., 1 H; HC–C(3'')), 3.60 (s, 3 H; OMe), 6.30 (br. s, 2 H; NH₂), 7.24 (br. dt, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1 H; H–C(4)), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H; H–C(5)), 7.43 (br. dt, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1 H; H–C(6)), 7.50 (br. t, $J = 1.7$ Hz, 1 H; H–C(2)), 7.60 (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H; H–C(4')), 7.83 and 7.84 (2 br. t, $J = 1.8$ and 1.6 Hz, 2 H; H–C(2',6')), 10.70– 11.80 ppm (br. s, 1 H; NH); ¹³C-NMR (100 MHz, (D₈)THF): $\delta = 11.29$ (Me–C(3'')), 18.23 (C(3) von Cyclobutyl), 25.47 (C(2,4) von Cyclobutyl), 31.85 (CH₂CH₂C=O), 36.18 (CH₂C=O), 45.70 (C(1) von Cyclobutyl), 46.78 (C(4'')), 51.66 (OMe), 62.39 (C(5'')), 100.66 (C(3''a)), 114.12 (C(5')), 119.48 (NC–C(5')), 120.29 (NC–C(5'')), 126.02 (C(6)), 128.25 (C(2)), 129.19 (C(4)), 129.72 (C(2')), 130.00 (C(5)), 131.53 (C(4')), 131.90 (C(6')), 136.05 (C(3'')), 140.46 (C(1')), 142.99 (C(1)), 143.21 (C(3)), 149.38 (C(3')), 157.28 (C(7''a)), 163.10 (C(6'')), 173.28 ppm (C=O); HR-ESI-MS: m/z (%): 175.0961 (100), 495.2220 (11), 494.2187 (33, [M + H]⁺, ber. für C₂₉H₂₈N₅O₃⁺: 494.2187).

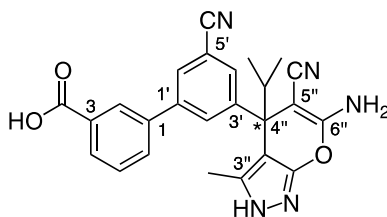
(±)-Ethyl {[3'-(6-Amino-5-cyano-4-cyclobutyl-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-4-yl)-5'-cyanobiphenyl-3-yl]oxy}acetat ((±)-139)



$R_f = 0.13$ (SiO₂; *n*Hexan/EtOAc 1:1); Smp. 228 °C (Zersetzung); ¹H-NMR (400 MHz, (D₈)THF): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; OCH₂Me), 1.59– 1.69 (m, 1 H von Cyclobutyl), 1.72 (s, 3 H; Me–C(3'')), 1.77– 1.95 (m, 3 H von Cyclobutyl), 1.99– 2.15 (m, 2 H von Cyclobutyl), 3.41 (quint., $J = 8.1$ Hz, 1 H; HC–C(4'')), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; OCH₂Me), 4.71 (s, 2 H; OCH₂CO₂), 6.30 (br. s, 2 H; NH₂), 6.92 (ddd, $J = 8.3, 2.4, 1.0$ Hz, 1 H; H–C(4)), 7.15– 7.23

(m, 2 H; H-C(2,6)), 7.33 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H; H-C(5)), 7.61 (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H; H-C(4')), 7.83 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H; H-C(2')), 7.85 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H; H-C(6')), 11.30 ppm (br. s, 1 H; NH); ^{13}C -NMR (100 MHz, $(\text{D}_8)\text{THF}$): $\delta = 11.29$ (Me-C(3'')), 14.68 (OCH₂Me), 18.23 (C(3) von Cyclobutyl), 25.51 (C(2,4) von Cyclobutyl), 45.69 (C(1) von Cyclobutyl), 46.77 (C(4'')), 61.56 (OCH₂Me), 62.36 (C(5'')), 66.15 (OCH₂CO₂), 100.62 (C(3''a)), 114.14 (C(5')), 114.77 (C(2)), 115.22 (C(4)), 119.44 (NC-C(5')), 120.30 (NC-C(5'')), 121.08 (C(6)), 129.77 (C(6')), 130.89 (C(5)), 131.73 (C(2')), 131.93 (C(4')), 136.04 (C(3'')), 141.74 (C(1)), 142.89 (C(1')), 149.39 (C(3')), 157.28 (C(7''a)), 160.07 (C(3)), 163.11 (C(6'')), 169.21 ppm (C=O); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3450\text{--}2500$ (w), 3306 (w), 3070 (m), 2964 (w), 2932 (m), 2864 (w), 2230 (w), 2194 (m), 1759 (s), 1636 (s), 1586 (s), 1491 (s), 1428 (m), 1393 (s), 1316 (m), 1278 (m), 1249 (m), 1199 (s), 1176 (s), 1098 (m), 1079 (m), 1027 (m), 993 (m), 963 (w), 955 (w), 917 (m), 865 (m), 816 (m), 783 (s), 714 (m), 695 (s), 617 cm^{-1} (m); HR-ESI-MS: m/z (%): 511.2170 (33), 510.2136 (100, $[M + H]^+$, ber. für C₂₉H₂₈N₅O₄⁺: 510.2136).

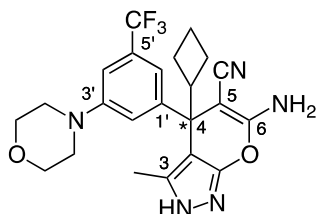
(±)-3'-(6-Amino-5-cyano-3-methyl-4-isopropyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-4-yl)-5'-cyanobiphenyl-3-carbonsäure ((±)-140)



$R_f = 0.07$ (SiO₂; EtOAc/CH₂Cl₂ 7:3); Smp. 212–214 °C; ^1H -NMR (400 MHz, $(\text{D}_8)\text{THF}$): $\delta = 0.90$ and 0.99 (2 d, $J = 6.5$ Hz, 6 H; CHMe₂), 1.88 (s, 3 H; Me-C(3'')), 2.92 (hept., $J = 6.6$ Hz, 1 H; CHMe₂), 6.28 (br. s, 2 H; NH₂), 7.55 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H; H-C(5)), 7.73 (t, $J = 1.6$, 1 H; H-C(4')), 7.84 (ddd, $J = 7.7, 2.0, 1.1$ Hz, 1 H; H-C(6)), 7.92 (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H; H-C(6')), 7.95 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H; H-C(2')), 8.04 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1 H; H-C(4)), 8.28 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H; H-C(2)), 10.10–12.60 ppm (br. s, 2 H; NH; CO₂H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $(\text{D}_8)\text{THF}$): $\delta = 12.35$ (Me-C(3'')), 18.95 and 19.46 (CHMe₂), 36.34 (CHMe₂), 48.97 (C(4'')), 63.13 (C(5'')), 99.79 (C(3''a)), 114.32 (C(5')), 119.39 (NC-C(5')), 120.25 (NC-C(5'')), 129.37 (C(2)), 129.83 (C(6')), 130.02 (C(5)), 130.28 (C(4)), 132.34 (C(2')), 132.40 (C(4')), 132.44 (C(6)), 132.92 (C(3)), 135.99 (C(3'')), 140.80 (C(1)), 142.35 (C(1')), 148.02 (C(3')), 157.58 (C(7''a)), 162.90 (C(6'')), 167.49 ppm (C=O); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3500\text{--}2500$ (w), 3325 (m), 3189 (m), 2973 (w), 2238 (w), 2188 (m), 1693 (s), 1661 (s), 1604 (s), 1591 (s), 1496 (m), 1463 (w), 1412 (s), 1377 (m), 1272 (m), 1249 (m), 1169 (m), 1055 (m), 1000 (w), 886 (w),

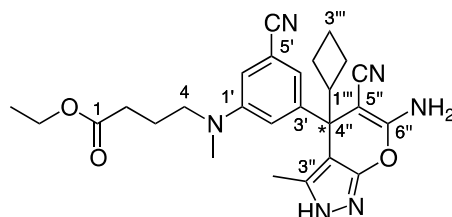
807 (w), 759 (m), 746 (m), 693 (s), 666 (m), 634 cm⁻¹ (m); HR-ESI-MS: *m/z* (%): 441.1749 (31), 440.1717 (100, [M + H]⁺, ber. für C₂₅H₂₂N₅O₃⁺: 440.1717).

(±)-6-Amino-4-cyclobutyl-3-methyl-4-[3-(morpholin-4-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitril ((±)-141)



R_f = 0.07 (SiO₂; *n*Hexan/EtOAc 1:1); Smp. 207–208 °C; ¹H-NMR (400 MHz, (D₈)THF): δ = 1.56–1.65 (m, 1 H von Cyclobutyl), 1.69 (s, 3 H; Me–C(3)), 1.76–1.91 (m, 3 H von Cyclobutyl), 1.96–2.07 (m, 2 H von Cyclobutyl), 3.10–3.17 (br. t, *J* ≈ 4.8 Hz, 4 H; N(CH₂)₂), 3.32 (quint., *J* = 8.3 Hz, 1 H; HC–C(4)), 3.73–3.77 (br. t, *J* ≈ 4.7 Hz, 4 H; O(CH₂)₂), 6.18 (br. s, 2 H; NH₂), 7.00–7.05 (m, 2 H; H–C(4',6')), 7.12 (br. s, 1 H; H–C(2')), 11.21 ppm (br. s, 1 H; NH); ¹³C-NMR (100 MHz, (D₈)THF): δ = 11.23 (Me–C(3)), 18.20 (C(3) von Cyclobutyl), 25.56 (C(2,4) von Cyclobutyl), 46.07 (C(1) von Cyclobutyl), 46.82 (C(4)), 49.92 (N(CH₂)₂), 62.77 (C(5)), 67.55 (O(CH₂)₂), 100.86 (C(3a)), 110.66 (q, ³*J*(C,F) = 3.8 Hz; C(4')), 116.58 (q, ³*J*(C,F) = 4.0 Hz; C(6')), 119.82 (q, ⁵*J*(C,F) = 1.8 Hz; C(2')), 120.25 (CN), 125.83 (q, ¹*J*(C,F) = 272.4 Hz, CF₃), 131.58 (q, ²*J*(C,F) = 31.1 Hz, C(5')), 136.04 (C(3)), 148.97 (C(1')), 152.94 (C(3')), 157.26 (C(7a)), 162.89 ppm (C(6)); ¹⁹F-NMR (282 MHz, (D₈)THF): –63.21 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3500–2600 (w), 3297 (w), 3169 (w), 2954 (w), 2924 (m), 2855 (w), 2185 (m), 1638 (m), 1603 (s), 1489 (m), 1450 (m), 1397 (m), 1373 (m), 1363 (m), 1296 (m), 1265 (m), 1235 (m), 1154 (s), 1109 (s), 1069 (m), 1050 (m), 1031 (m), 954 (w), 923 (m), 850 (m), 806 (w), 794 (w), 743 (m), 703 (m), 693 (m), 667 cm⁻¹ (m); HR-ESI-MS: *m/z* (%): 461.14987 (26), 460.1953 (100, [M + H]⁺, ber. für C₂₃H₂₅F₃N₅O₂⁺: 460.1955).

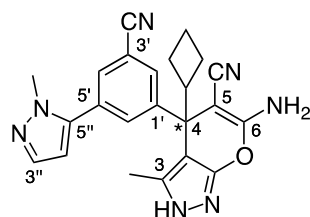
(±)-Ethyl-4-{{3-(6-Amino-5-cyano-4-cyclobutyl-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-4-yl)-5-cyanophenyl}(methyl)amino}butanoat ((±)-142)



R_f = 0.11 (SiO₂; *n*Hexan/EtOAc 1:1); Smp. 191–192 °C; ¹H-NMR (400 MHz, (D₈)THF): δ = 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; OCH₂Me), 1.56–1.66 (m, 1 H von Cyclobutyl), 1.73 (s, 3 H; Me–

C(3''), 1.76–1.90 (m, 5 H; H₂C(3), 3 H von Cyclobutyl), 1.98–2.07 (m, 2 H von Cyclobutyl), 2.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H; H₂–C(2)), 2.94 (s, 3 H; NMe), 3.34 (quint., 1 H; H–C(1''')), 3.39 (br. t, $J \approx 7.5$ Hz, 2 H; H₂–C(4)), 4.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; OCH₂Me), 6.15 (br. s, 2 H; NH₂), 6.80 (t, $J = 1.4$ Hz, 1 H; H–C(4')), 6.83 (dd, $J = 2.5, 1.3$ Hz, 1 H; H–C(6')), 6.98 (dd, $J = 2.6, 1.6$ Hz, 1 H; H–C(2')), 11.21 ppm (br. s, 1 H; NH); ¹³C-NMR (100 MHz, (D₈)THF): $\delta = 11.34$ (Me–C(3'')), 14.77 (OCH₂Me), 18.26 (C(3''')), 22.84 (C(3)), 25.57 (C(2'''), 4''')), 31.77 (C(2)), 38.60 (NMe), 45.74 (C(1''')), 46.72 (C(4')), 52.52 (C(4)), 60.87 (OCH₂Me), 62.85 (C(5''')), 100.86 (C(3''a)), 113.44 (C(6')), 114.04 (C(5')), 116.76 (C(2')), 120.30 (CN), 120.33 (CN), 120.53 (C(4')), 136.03 (C(3'')), 149.23 (C(3')), 150.21 (C(1')), 157.27 (C(7''a)), 162.87 (C(6'')), 173.31 ppm (C=O); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3500$ –2700 (w), 3316 (w), 2935 (w), 2228 (w), 2187 (m), 1724 (m), 1633 (s), 1591 (s), 1487 (s), 1380 (s), 1300 (m), 1166 (s), 1118 (m), 1067 (m), 1024 (s), 988 (s), 839 (s), 796 (m), 741 (m), 695 cm⁻¹ (m); HR-ESI-MS: m/z (%): 476.2484 (31), 475.2449 (100, [M + H]⁺, ber. für C₂₆H₃₁N₆O₃⁺: 475.2452).

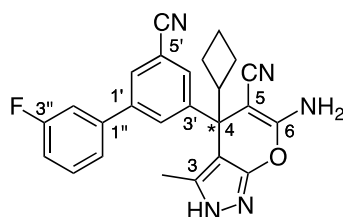
(±)-6-Amino-4-[3-cyano-5-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]-4-cyclobutyl-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril ((±)-143)



$R_f = 0.17$ (SiO₂; EtOAc/CH₂Cl₂ 7:3); Smp. 242–243 °C; ¹H-NMR (400 MHz, (D₈)THF): $\delta = 1.61$ –1.69 (m, 1 H von Cyclobutyl), 1.73 (s, 3 H; Me–C(3)), 1.76–1.91 (m, 3 H von Cyclobutyl), 2.03–2.12 (m, 2 H von Cyclobutyl), 3.39 (quint., $J = 8.2$ Hz, 1 H; HC–C(4)), 3.83 (s, 3 H; NMe), 6.34 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H; H–C(4'')), 6.36 (br. s, 2 H; NH₂), 7.37 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H; H–C(3'')), 7.67 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H; H–C(2')), 7.71 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H; H–C(6')), 7.72 (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H; H–C(4')), 11.33 ppm (br. s, 1 H; NH); ¹³C-NMR (100 MHz, (D₈)THF): $\delta = 11.26$ (Me–C(3)), 18.20 (C(3) von Cyclobutyl), 25.50 (C(2,4) von Cyclobutyl), 38.04 (NMe), 45.46 (C(1) von Cyclobutyl), 46.78 (C(4)), 62.07 (C(5)), 100.57 (C(3a)), 107.09 (C(4'')), 114.15 (C(3')), 119.06 (NC–C(3')), 120.46 (NC–C(5)), 131.28 (C(4')), 132.23 (C(2')), 133.28 (C(5'')), 133.59 (C(6')), 135.97 (C(3)), 138.92 (C(3'')), 142.12 (C(5')), 149.48 (C(1')), 157.26 (C(7a)), 163.20 ppm (C(6)); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3500$ –2500 (w), 3424 (w), 3254 (w), 3125 (m), 3005 (w), 2948 (w), 2887 (w), 2855 (w), 2238 (w), 2196 (m), 1634 (s), 1605 (s), 1585 (m), 1538 (w), 1511 (w), 1483 (s), 1421 (m), 1385 (s), 1339 (w), 1276 (m),

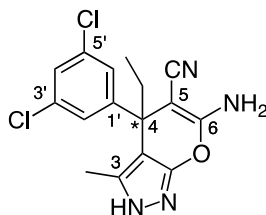
1254 (m), 1217 (w), 1173 (m), 1068 (m), 1036 (m), 1008 (w), 952 (m), 935 (m), 840 (w), 820 (w), 785 (s), 740 (m), 715 (m), 704 (m), 686 (m), 673 (m), 659 (m), 651 (m), 616 (m), 604 cm⁻¹ (w); HR-ESI-MS: *m/z* (%): 413.1908 (25), 412.1877 (100, [M + H]⁺, ber. für C₂₃H₂₂N₇O⁺: 412.1880).

(±)-6-Amino-4-(5-cyano-3'-fluorobiphenyl-3-yl)-4-cyclobutyl-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-carbonitril ((±)-144):



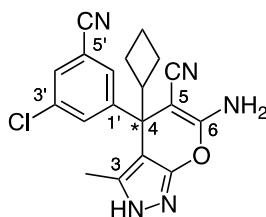
R_f = 0.19 (SiO₂; *n*Hexan/EtOAc 1:1); Smp. 170–172 °C; ¹H-NMR (400 MHz, (D₈)THF): δ = 1.60–1.69 (m, 1 H von Cyclobutyl), 1.72 (s, 3 H; Me–C(3)), 1.76–1.93 (m, 3 H von Cyclobutyl), 2.00–2.14 (m, 2 H von Cyclobutyl), 3.42 (quint., *J* ≈ 8.2 Hz, 1 H; HC–C(4)), 6.32 (br. s, 2 H; NH₂), 7.08–7.15 (m, 1 H; H–C(4'')), 7.38–7.43 (m, 1 H; H–C(2'')), 7.41–7.51 (m, 2 H; H–C(5''),6'')), 7.65 (t, *J* = 1.6 Hz, 1 H; H–C(4')), 7.85 (t, *J* = 1.8 Hz, 1 H; H–C(2')), 7.91 (t, *J* = 1.6 Hz, 1 H; H–C(6')), 11.32 ppm (br. s, 1 H; NH); ¹³C-NMR (100 MHz, (D₈)THF): δ = 11.28 (Me–C(3)), 18.22 (C(3) von Cyclobutyl), 25.52 (C(2,4) von Cyclobutyl), 45.65 (C(4) von Cyclobutyl), 46.80 (C(4)), 62.25 (C(5)), 100.59 (C(3a)), 114.32 (C(5')), 114.98 (d, ²*J*(C,F) = 22.6 Hz; C(2'')), 115.83 (d, ²*J*(C,F) = 21.3 Hz; C(4'')), 119.33 (NC–C(5')), 120.32 (NC–C(5)), 124.03 (d, ⁴*J*(C,F) = 2.8 Hz; C(6'')), 129.87 (C(6')), 131.73 (d, ³*J*(C,F) = 8.4 Hz; C(5'')), 131.92 (C(2')), 132.10 (C(4')), 136.04 (C(3)), 141.78 (d, ⁴*J*(C,F) = 2.3 Hz; C(1')), 142.68 (d, ³*J*(C,F) = 7.8 Hz; C(1')), 149.61 (C(3')), 157.28 (C(7a)), 163.15 (C(6)), 165.65 ppm (d, ¹*J*(C,F) = 245 Hz; C(3'')); ¹⁹F-NMR (376 MHz, (D₈)THF): δ = –113.75 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3500–2400 (w), 3288 (w), 2938 (w), 2232 (w), 2185 (m), 1728 (w), 1634 (s), 1581 (s), 1487 (s), 1456 (w), 1432 (m), 1393 (s), 1255 (m), 1218 (w), 1162 (m), 1072 (w), 1031 (m), 982 (w), 938 (w), 907 (w), 862 (m), 841 (w), 783 (m), 735 (m), 694 (s), 631 cm⁻¹ (m); HR-ESI-MS: *m/z* (%): 427.1753 (29), 426.1723 (100, [M + H]⁺, ber. für C₂₅H₂₁FN₅O⁺: 426.1725). Auftrennung der Enantiomere mittels *recycling*-HPLC (Säule: Daicel, Chiralpak-IA 250x20 mm; Fluss: 6 mL/min; Detektion: 254 nm; Eluent: CHCl₃/EtOAc (95:5); Probe in Eluent gelöst (ca. 6 mg/mL) und eingespritzt, Probenentnahme nach 4 Durchläufen): präp. HPLC: *t_R* = 5.83 min ((–)-144) und *t_R* = 6.17 min ((+)-144).

(±)-6-Amino-4-(3,5-dichlorophenyl)-4-ethyl-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-carbonitril ((±)-145)



$R_f = 0.25$ (SiO₂; *n*Hexan/EtOAc 1:1); Smp. 175 °C (Zersetzung); ¹H-NMR (400 MHz, (D₈)THF): $\delta = 0.78$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H; CH₂Me), 1.87 (s, 3 H; Me-C(3)), 2.13 and 2.23 (dq, $J = 14.1, 7.2$ Hz, 2 H; CH₂Me), 6.27 (br. s, 2 H; NH₂), 7.24–7.32 (m, 3 H; H-C(2',4',6')), 11.35 ppm (br. s, 1 H; NNH); ¹³C-NMR (100 MHz, (D₈)THF): $\delta = 9.79$ (CH₂Me), 10.87 (Me-C(3)), 30.43 (CH₂Me), 44.32 (C(4)), 62.99 (C(5)), 99.77 (C(3a)), 119.07 (CN), 126.88 (C(2',6')), 127.34 (C(4')), 135.63 (C(3',5')), 135.81 (C(3)), 153.41 (C(1')), 157.29 (C(7a)), 162.72 ppm (C(6)); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3500\text{--}2400$ (w), 3312 (w), 3171 (w), 2966 (w), 2931 (w), 2876 (w), 2190 (m), 1634 (s), 1583 (s), 1564 (s), 1488 (s), 1432 (m), 1391 (s), 1279 (w), 1259 (w), 1185 (m), 1167 (m), 1126 (w), 1086 (m), 1023 (m), 995 (w), 916 (w), 903 (w), 852 (m), 816 (m), 797 (s), 764 (m), 737 (m), 690 (m), 667 cm⁻¹ (m); HR-ESI-MS: m/z (%): 353.0571 (11, [M + H]⁺, ber. für C₁₆H₁₅³⁷Cl₂N₄O⁺: 353.0559), 352.0625 (11), 351.0593 (65, [M + H]⁺, ber. für C₁₆H₁₅³⁷Cl ³⁵CIN₄O⁺: 351.0589), 350.0653 (18), 349.0620 (100, [M + H]⁺, ber. für C₁₆H₁₅³⁵Cl₂N₄O⁺: 349.0617).

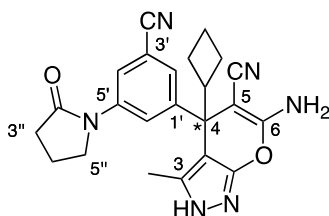
(±)-6-Amino-4-(3-chloro-5-cyanophenyl)-4-cyclobutyl-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-carbonitril ((±)-146)



$R_f = 0.21$ (SiO₂; *n*Hexan/EtOAc 1:1); Smp. 224–225 °C; ¹H-NMR (400 MHz, (D₈)THF): $\delta = 1.56\text{--}1.65$ (m, 1 H von Cyclobutyl), 1.70 (s, 3 H; Me-C(3)), 1.73–1.93 (m, 3 H von Cyclobutyl), 1.94–2.10 (m, 2 H von Cyclobutyl), 3.33 (quint., $J = 8.3$ Hz, 1 H; HC-C(4)), 6.36 (br. s, 2 H; NH₂), 7.59 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H; H-C(2')), 7.61 (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H; H-C(6')), 7.68 (dd, $J = 2.0, 1.4$ Hz, 1 H; H-C(4')), 11.34 ppm (br. s, 1 H; NH); ¹³C-NMR (100 MHz, (D₈)THF): $\delta = 11.20$ (Me-C(3)), 18.16 (C(3) von Cyclobutyl), 25.44 (C(2,4) von Cyclobutyl), 45.32 (C(1) von Cyclobutyl), 46.76 (C(4)), 61.83 (C(5)), 100.26 (C(3a)), 115.05 (C(5')),

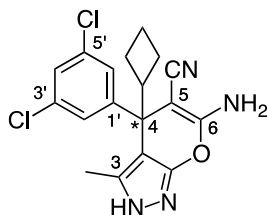
118.22 (NC-C(5')), 120.09 (NC-C(5)), 131.04 (C(4')), 131.23 (C(6')), 133.85 (C(2')), 135.74 (C(3')), 136.04 (C(3)), 151.26 (C(1')), 157.15 (C(7a)), 163.17 ppm (C(6)); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3500–2500 (w), 3471 (w), 3370 (w), 3258 (m), 3084 (m), 2949 (w), 2234 (w), 2183 (m), 1638 (s), 1571 (s), 1520 (w), 1490 (s), 1431 (m), 1404 (s), 1390 (s), 1300 (w), 1253 (m), 1234 (m), 1171 (m), 1149 (m), 1064 (m), 1030 (m), 988 (w), 892 (w), 858 (m), 823 (w), 798 (w), 735 (m), 709 (m), 691 (m), 673 (m), 657 (m), 618 (m), 602 cm⁻¹ (m); HR-ESI-MS: *m/z* (%): 368.1090 (30, , [M + H]⁺, ber. für C₁₉H₁₇³⁷ClN₅O⁺: 368.1088), 367.1146 (23), 366.1114 (100, [M + H]⁺, ber. für C₁₉H₁₇³⁵ClN₅O⁺: 366.1116).

(±)-6-Amino-4-[3-cyano-5-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phenyl]-4-cyclobutyl-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril ((±)-147)



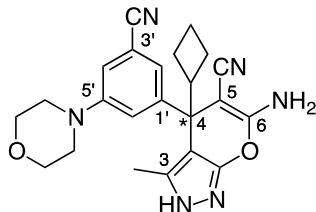
R_f = 0.14 (SiO₂; EtOAc/CH₂Cl₂ 7:3); Smp. 263 °C (Zersetzung); ¹H-NMR (400 MHz, (D₈)THF): δ = 1.52–1.66 (m, 1 H von Cyclobutyl), 1.70 (s, 3 H; Me-C(3)), 1.72–1.91 (m, 3 H von Cyclobutyl), 1.89–2.06 (m, 2 H von Cyclobutyl), 2.06–2.16 (m, 2 H; H₂-C(4')), 2.50 (t, *J* = 8.3 Hz, 2 H; H-C(3')), 3.31 (quint., *J* = 8.7 Hz, 1 H; H-C(1'')), 3.77–3.91 (m, 2 H; H-C(5')), 6.26 (br. s, 2 H; NH₂), 7.31 (t, *J* = 1.5 Hz, 1 H; H-C(2')), 7.83 (dd, *J* = 2.2, 1.4 Hz, 1 H; H-C(4')), 8.19 (t, *J* ≈ 1.9 Hz, 1 H; H-C(6')), 11.30 ppm (br. s, 1 H; NH); ¹³C-NMR (100 MHz, (D₈)THF): δ = 11.31 (Me-C(3)), 18.21 (C(3) von Cyclobutyl), 18.71 (C(4'')), 25.82 (C(2,4) von Cyclobutyl), 33.35 (C(3'')), 45.79 (C(1) von Cyclobutyl), 46.80 (C(4)), 48.98 (C(5'')), 62.40 (C(5)), 100.56 (C(3a)), 113.69 (C(3')), 119.44 (NC-C(3')), 120.24 (NC-C(5)), 120.31 (C(4')), 123.44 (C(6')), 128.19 (C(2')), 136.19 (C(3)), 141.78 (C(5'')), 149.36 (C(1')), 157.20 (C(7a)), 163.05 (C(6)), 174.86 ppm (C=O); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3500–2400 (w), 3471 (w), 3345 (w), 3084 (m), 2962 (w), 2229 (w), 2178 (m), 1679 (s), 1631 (m), 1589 (s), 1492 (m), 1444 (m), 1392 (s), 1331 (m), 1309 (m), 1284 (m), 1236 (m), 1188 (m), 1169 (m), 1125 (w), 1101 (w), 1029 (m), 996 (w), 952 (w), 919 (w), 886 (m), 870 (m), 817 (w), 796 (w), 741 (m), 718 (m), 692 (m), 671 (m), 647 (m), 629 cm⁻¹ (w); HR-ESI-MS: *m/z* (%): 416.1907 (26), 415.1875 (100, [M + H]⁺, ber. für C₂₃H₂₃N₆O₂⁺: 415.1877).

(±)-6-Amino-4-cyclobutyl-4-(3,5-dichlorophenyl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril ((±)-148)



$R_f = 0.25$ (SiO₂; *n*Hexan/EtOAc 1:1); Smp. 231–232 °C; ¹H-NMR (400 MHz, (D₈)THF): $\delta = 1.55$ – 1.66 (m, 1 H von Cyclobutyl), 1.72 (s, 3 H; Me–C(3)), 1.73– 1.90 (m, 3 H von Cyclobutyl), 1.92– 2.09 (m, 2 H von Cyclobutyl), 3.29 (quint., $J = 8.2$ Hz, 1 H; HC–C(4)), 6.29 (br. s, 2 H; NH₂), 7.25 (d, $J = 1.9$ Hz, 2 H; H–C(2',6')), 7.30 (t, $J = 1.9$ Hz, 1 H; H–C(4')), 11.30 ppm (br. s, 1 H; NH); ¹³C-NMR (100 MHz, (D₈)THF): $\delta = 11.24$ (Me–C(3)), 18.17 (C(3) von Cyclobutyl), 25.50 (C(2,4) von Cyclobutyl), 45.51 (C(1) von Cyclobutyl), 46.73 (C(4)), 62.17 (C(5)), 100.46 (C(3a)), 120.10 (CN), 127.49 (C(4')), 127.95 (C(2',6')), 135.55 (C(3',5')), 136.07 (C(3)), 151.36 (C(1')), 157.13 (C(7a)), 163.02 ppm (C(6)); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3500$ – 2500 (w), 3479 (w), 3370 (w), 3261 (m), 3076 (m), 2988 (w), 2954 (w), 2189 (m), 1634 (s), 1582 (s), 1565 (s), 1519 (w), 1491 (s), 1433 (m), 1413 (m), 1397 (s), 1286 (m), 1261 (w), 1248 (w), 1177 (m), 1121 (w), 1079 (m), 1056 (m), 1031 (m), 985 (m), 926 (w), 905 (w), 850 (m), 792 (s), 730 (m), 704 (m), 689 (m), 668 (m), 612 cm⁻¹ (m); HR-ESI-MS: m/z (%): 379.0727 (11, [M + H]⁺, ber. für C₁₈H₁₇³⁷Cl₂N₄O⁺: 379.0716), 378.0776 (14), 377.0747 (69, [M + H]⁺, ber. für C₁₈H₁₇³⁷Cl³⁵CIN₄O⁺: 377.0745), 376.0806 (21), 375.0774 (100, [M + H]⁺, ber. für C₁₈H₁₇³⁵Cl₂N₄O⁺: 375.0774).

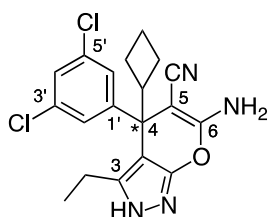
(±)-6-Amino-4-[3-cyano-5-(morpholin-4-yl)phenyl]-4-cyclobutyl-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril ((±)-149)



$R_f = 0.28$ (SiO₂; EtOAc/CH₂Cl₂ 7:3); Smp. 232–233 °C; ¹H-NMR (400 MHz, (D₈)THF): $\delta = 1.54$ – 1.66 (m, 1 H von Cyclobutyl), 1.70 (s, 3 H; Me–C(3)), 1.73– 1.92 (m, 3 H von Cyclobutyl), 1.95– 2.07 (m, 2 H von Cyclobutyl), 3.12 (br. t, $J = 4.9$ Hz, 4 H; N(CH₂)₂), 3.30 (quint., $J = 8.3$ Hz, 1 H; HC–C(4)), 3.70– 3.78 (m, 4 H; OCH₂), 6.21 (br. s, 2 H; NH₂), 7.04 (br. t, $J \approx 1.4$ Hz, 1 H; H–C(2')), 7.07– 7.10 (m, 1 H; H–C(4')), 7.14 (br. t, $J = 1.9$ Hz, 1 H;

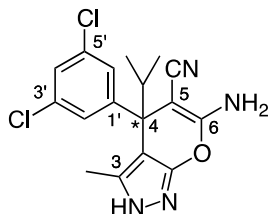
H-C(6')), 11.26 ppm (br. s, 1 H; NNH); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, (D_8) THF): $\delta = 11.26$ (Me-C(3)), 18.23 (C(3) von Cyclobutyl), 25.63 (C(2,4) von Cyclobutyl), 45.78 (C(1) von Cyclobutyl), 46.74 (C(4)), 49.65 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 62.62 (C(5)), 67.50 ($\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 100.76 (C(3a)), 113.97 (C(3')), 117.11 (C(4')), 119.97 (CN), 120.24 (CN), 120.47 (C(6')), 123.54 (C(2')), 136.02 (C(3)), 149.41 (C(1')), 152.85 (C(5')), 157.26 (C(7a)), 162.93 ppm (C(6)); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3500\text{--}2400$ (w), 3367 (m), 3297 (w), 3118 (w), 2967 (w), 2931 (w), 2861 (w), 2231 (w), 2181 (m), 1643 (m), 1588 (s), 1489 (m), 1444 (m), 1394 (s), 1305 (w), 1268 (m), 1253 (s), 1200 (m), 1171 (m), 1155 (m), 1118 (s), 1070 (m), 1052 (m), 1029 (m), 1001 (s), 963 (w), 941 (m), 904 (w), 878 (m), 846 (m), 827 (w), 796 (w), 779 (w), 741 (m), 688 (s), 654 cm^{-1} (m); HR-ESI-MS: m/z (%): 418.2071 (30), 417.2035 (100, $[\text{M} + \text{H}]^+$, ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_2^+$: 417.2034).

(±)-6-Amino-4-cyclobutyl-4-(3,5-dichlorophenyl)-3-ethyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril ((±)-150)



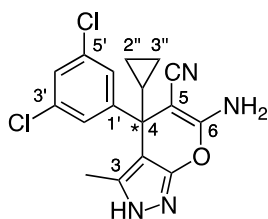
$R_f = 0.30$ (SiO_2 ; $n\text{Hexan}/\text{EtOAc}$ 1:1); Smp. $230\text{ }^\circ\text{C}$ (Zersetzung); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, (D_8) THF): $\delta = 0.86$ (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H; CH_2Me), 1.55–1.68 (m, 1 H von Cyclobutyl), 1.74–1.88 (m, 3 H von Cyclobutyl), 1.95–2.06 (m, 2 H von Cyclobutyl), 1.98 and 2.20 (2 dq, $J = 15.2, 7.6$ Hz, 2 H; CH_2Me), 3.28 (quint., $J = 8.3$ Hz, 1 H; HC-C(4)), 6.28 (br. s, 2 H; NH_2), 7.26 (d, $J = 1.9$ Hz, 2 H; H-C(2',6')), 7.30 (t, $J = 1.9$ Hz, 1 H; H-C(4')), 11.36 ppm (br. s, 1 H; NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, (D_8) THF): $\delta = 12.80$ (CH_2Me), 18.18 (C(3) von Cyclobutyl), 19.75 (CH_2Me), 25.49 (C(2,4) von Cyclobutyl), 45.61 (C(1) von Cyclobutyl), 46.80 (C(4)), 62.21 (C(5)), 99.83 (C(3a)), 120.14 (CN), 127.48 (C(4')), 128.00 (C(2',6')), 135.52 (C(3',5')), 141.58 (C(3)), 151.81 (C(1')), 156.88 (C(7a)), 162.97 ppm (C(6)); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3500\text{--}2600$ (w), 3418 (w), 3289 (w), 3113 (w), 2976 (w), 2181 (m), 1641 (s), 1602 (s), 1582 (s), 1567 (s), 1489 (s), 1400 (s), 1258 (m), 1190 (s), 1170 (s), 1057 (s), 1026 (s), 908 (m), 853 (s), 792 (s), 709 cm^{-1} (s); HR-ESI-MS: m/z (%): 393.0885 (13, $[\text{M} + \text{H}]^+$, ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{37}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}^+$: 393.0872), 392.0934 (16), 391.0904 (74, $[\text{M} + \text{H}]^+$, ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{37}\text{Cl}^{35}\text{ClN}_4\text{O}^+$: 391.0902), 390.0963 (24), 389.0929 (100, $[\text{M} + \text{H}]^+$, ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}^+$: 389.0930).

(±)-6-Amino-4-(3,5-dichlorophenyl)-4-isopropyl-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-carbonitril ((±)-151)



$R_f = 0.25$ (SiO_2 ; $n\text{Hexan}/\text{EtOAc}$ 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{D}_8)\text{THF}$): $\delta = 0.85$ and 0.95 (2 d, $J = 6.6$ Hz, 6 H; CHMe_2), 1.84 (s, 3 H; $\text{Me-C}(3)$), 2.76 (hept., $J = 6.6$ Hz, 1 H; CHMe_2), 6.25 (br. s, 2 H; NH_2), 7.31 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(4')$), 7.34 (d, $J = 1.9$ Hz, 2 H; $\text{H-C}(2',6')$), 11.31 (br. s, 1 H; NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $(\text{D}_8)\text{THF}$): $\delta = 12.21$ ($\text{Me-C}(3)$), 18.95 and 19.43 (CHMe_2), 36.27 (CHMe_2), 48.87 ($\text{C}(4)$), 62.73 ($\text{C}(5)$), 99.89 ($\text{C}(3a)$), 120.02 (CN), 127.33 ($\text{C}(4')$), 128.30 ($\text{C}(2',6')$), 135.52 ($\text{C}(3',5')$), 135.91 ($\text{C}(3)$), 149.98 ($\text{C}(1')$), 157.37 ($\text{C}(7a)$), 162.91 ppm ($\text{C}(6)$); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3500\text{--}2600$ (w), 3310 (w), 3172 (m), 2968 (m), 2873 (w), 2187 (m), 1634 (s), 1582 (s), 1563 (s), 1488 (s), 1438 (m), 1392 (s), 1236 (w), 1167 (m), 1050 (s), 994 (m), 901 (m), 852 (m), 794 (s), 735 (m), 705 cm^{-1} (m); HR-ESI-MS: m/z (%): 304.2608 (100), 365.0745 (37, ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}^{37}\text{Cl}^{35}\text{ClN}_4\text{O}^+$: 365.0745), 363.0775 (55, $[\text{M} + \text{H}]^+$, ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}^+$: 363.0774).

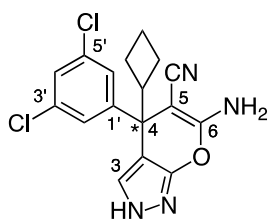
(±)-6-Amino-4-cyclopropyl-4-(3,5-dichlorophenyl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-carbonitril ((±)-152)



$R_f = 0.25$ (SiO_2 ; $n\text{Hexan}/\text{EtOAc}$ 1:1); Smp. $215\text{--}216$ $^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{D}_8)\text{THF}$): $\delta = 0.16\text{--}0.24$ (m, 1 H von cyclopropyl), $0.37\text{--}0.46$ (m, 1 H von cyclopropyl), $0.51\text{--}0.64$ (m, 2 H von cyclopropyl), 1.56 (tt, $J = 8.2, 5.4$ Hz, 1 H; $\text{HC-C}(4)$), 1.72 (s, 3 H; $\text{Me-C}(3)$), 6.29 (br. s, 2 H; NH_2), 7.33 (t, $J = 1.9$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(4')$), 7.49 (d, $J = 1.9$ Hz, 2 H; $\text{H-C}(2',6')$), 11.29 ppm (br. s, 1 H; NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $(\text{D}_8)\text{THF}$): $\delta = 2.89$ and 3.27 ($\text{C}(2'',3'')$), 11.02 ($\text{Me-C}(3)$), 22.11 ($\text{C}(1'')$), 44.71 ($\text{C}(4)$), 62.44 ($\text{C}(5)$), 100.83 ($\text{C}(3a)$), 119.98 (CN), 127.59 ($\text{C}(4')$), 128.16 ($\text{C}(2',6')$), 135.51 ($\text{C}(3',5')$), 136.02 ($\text{C}(3)$), 152.37 ($\text{C}(1')$), 156.69 ($\text{C}(7a)$), 162.73 ppm ($\text{C}(6)$); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3450\text{--}2500$ (w), 3464 (w), 3265 (m), 3085 (m), 3011 (w), 2925 (w), 2191 (m), 1636 (s), 1599 (m), 1581 (s), 1567 (s), 1516 (w), 1493 (s),

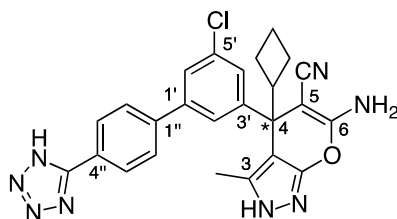
1455 (w), 1419 (m), 1399 (s), 1279 (m), 1216 (w), 1178 (m), 1123 (w), 1101 (m), 1078 (w), 1046 (m), 1031 (m), 1000 (m), 977 (w), 914 (w), 858 (s), 827 (m), 796 (s), 765 (m), 731 (m), 714 (s), 692 (s), 668 (m), 617 cm^{-1} (m); HR-ESI-MS: m/z (%): 365.0573 (11, $[M + H]^+$, ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}^{37}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}^+$: 365.0559), 364.0621 (13), 363.0591 (66, $[M + H]^+$, ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}^{37}\text{Cl}^{35}\text{ClN}_4\text{O}^+$: 363.0589), 362.0652 (19), 361.0617 (100, $[M + H]^+$, ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}^+$: 361.0617).

(±)-6-Amino-4-cyclobutyl-4-(3,5-dichlorophenyl)-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-carbonitril ((±)-153)



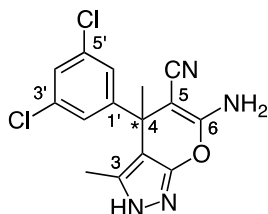
$R_f = 0.35$ (SiO_2 ; $n\text{Hexan}/\text{EtOAc}$ 1:1); Smp. 193–194 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{D}_8)\text{THF}$): $\delta = 1.49\text{--}1.69$ (m, 2 H von Cyclobutyl), 1.77–1.90 (m, 1 H von Cyclobutyl), 1.89–2.00 (m, 2 H von Cyclobutyl), 2.00–2.11 (m, 1 H von Cyclobutyl), 3.33 (quint., $J = 8.5$ Hz, 1 H; HC–C(4)), 6.30 (br. s, 2 H; NH_2), 7.23 (d, $J = 1.9$, 2 H; H–C(2',6')), 7.26 (t, $J = 1.9$ Hz, 1 H; H–C(4')), 7.32 (br. s, 1 H; H–C(3)), 11.75 ppm (br. s, 1 H; NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $(\text{D}_8)\text{THF}$): $\delta = 17.67$ (C(3) von Cyclobutyl), 24.73 and 25.68 (C(2,4) von Cyclobutyl), 44.36 (C(1) von Cyclobutyl), 46.53 (C(4)), 62.22 (C(5)), 102.70 (C(3a)), 119.68 (CN), 127.35 (C(2',6')), 127.36 and 127.41 (C(3,4')), 135.53 (C(3',5')), 152.55 (C(1')), 157.17 (C(7a)), 162.67 ppm (C(6)); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3500\text{--}2500$ (w), 3490 (w), 3259 (m), 3082 (m), 2938 (w), 2861 (w), 2191 (m), 1633 (s), 1594 (s), 1575 (s), 1562 (s), 1504 (m), 1471 (m), 1434 (w), 1414 (m), 1397 (s), 1302 (w), 1249 (w), 1213 (m), 1183 (m), 1089 (m), 1039 (w), 955 (w), 905 (w), 853 (m), 795 (s), 760 (m), 727 (s), 702 (m), 675 (m), 608 cm^{-1} (m); HR-ESI-MS: m/z (%): 364.0623 (6), 363.0593 (34, $[M + H]^+$, ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}^{37}\text{Cl}^{35}\text{ClN}_4\text{O}^+$: 363.0589), 362.0652 (9), 361.0619 (44, $[M + H]^+$, ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}^+$: 361.0617), 304.2609 (100).

(±)-6-Amino-4-[5-chloro-4'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-3-yl]-4-cyclobutyl-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-carbonitril ((±)-154)



$R_f = 0.03$ (SiO₂; EtOAc/CH₂Cl₂ 7:3); Smp. 211 °C (Zersetzung); ¹H-NMR (400 MHz, (D₈)THF): $\delta = 1.56$ – 1.68 (m, 1 H von Cyclobutyl), 1.76 (s, 3 H; Me–C(3)), 1.78– 1.98 (m, 3 H von Cyclobutyl), 2.00– 2.15 (m, 2 H von Cyclobutyl), 3.40 (quint., $J = 8.0$ Hz, 1 H; HC–C(4)), 6.27 (br. s, 2 H; NH₂), 7.33 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H; H–C(4')), 7.60 (d, $J = 1.8$ Hz, 2 H; H–C(2',6')), 7.79 (br. d, $J = 8.3$ Hz, 2 H; H–C(2'',6'')), 8.15 (br. d, $J = 8.5$ Hz, 2 H; H–C(3'',5'')), 10.80– 12.00 ppm (br. s, 1 H; NH), Tetrazol-NH nicht sichtbar; ¹³C-NMR (100 MHz, (D₈)THF): $\delta = 11.34$ (Me–C(3)), 18.24 (C(3) von Cyclobutyl), 25.57 (C(2,4) von Cyclobutyl), 45.88 (C(1) von Cyclobutyl), 46.80 (C(4)), 62.65 (C(5)), 100.81 (C(3a)), 120.37 (CN), 126.11 and 126.18 (C(2',6')), 126.61 (C(4'')), 128.40 (C(3'',5'')), 128.79 (C(2'',6'')), 128.86 (C(4')), 135.51 (C(5')), 136.12 (C(3)), 142.61 (C(1')), 143.06 (C(1'')), 150.14 (C(3')), 157.26 (C(7a)), 158.69 (C(5) von Tetrazole), 163.00 ppm (C(6)); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3500$ – 2600 (w), 2933 (m), 2188 (m), 1632 (s), 1582 (s), 1488 (s), 1432 (s), 1389 (s), 1294 (m), 1248 (m), 1166 (s), 1073 (s), 1024 (s), 996 (s), 882 (m), 841 (s), 815 (s), 793 (s), 754 (s), 737 (s); HR-ESI-MS: m/z (%): 488.1593 (10), 487.1573 (39, $[M + H]^+$, ber. für C₂₅H₂₂³⁷CIN₈O⁺: 487.1572), 486.1619 (30), 485.1591 (99, $[M + H]^+$, ber. für C₂₅H₂₂³⁵CIN₈O⁺: 485.1600).

(±)-6-Amino-4-(3,5-dichlorophenyl)-3,4-dimethyl-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-carbonitril ((±)-155)

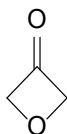


$R_f = 0.19$ (SiO₂; *n*Hexan/EtOAc 1:1); Smp. 190– 192 °C; ¹H-NMR (400 MHz, (D₈)THF): $\delta = 1.81$ (s, 3 H; Me–C(4)), 1.90 (s, 3 H; Me–C(3)), 6.23 (br. s, 2 H; NH₂), 7.25 (d, $J = 1.9$ Hz, 2 H; H–C(2',6')), 7.28 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H; H–C(4')), 11.32 ppm (br. s, 1 H; NH); ¹³C-NMR (100 MHz, (D₈)THF): $\delta = 10.87$ (Me–C(3)), 27.65 (Me–C(4)), 39.22 (C(4)), 66.10 (C(5)), 102.92 (C(3a)), 119.30 (CN), 126.69 (C(2',6')), 127.34 (C(4')), 135.65

(C(3',5')), 136.09 (C(3)), 153.04 (C(1')), 155.77 (C(7a)), 161.28 ppm (C(6)); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3500–2500 (w), 3477 (w), 3270 (m), 3104 (m), 3074 (m), 2984 (w), 2182 (m), 1632 (s), 1606 (m), 1585 (s), 1565 (s), 1523 (w), 1487 (s), 1435 (m), 1417 (m), 1388 (s), 1297 (w), 1241 (w), 1201 (w), 1170 (m), 1122 (w), 1100 (m), 1079 (w), 1032 (w), 1009 (m), 995 (m), 869 (m), 840 (w), 799 (s), 779 (m), 736 (m), 697 (s), 678 (m), 618 cm^{-1} (m); HR-ESI-MS: m/z (%): 339.0412 (10 $[M + H]^+$, ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}^{37}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}^+$: 339.0402), 338.0467 (12), 337.0438 (66, $[M + H]^+$, ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}^{35}\text{Cl}^{37}\text{ClN}_4\text{O}^+$: 337.0432), 336.0494 (20), 335.0462 (100, $[M + H]^+$, ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}^+$: 335.0461).

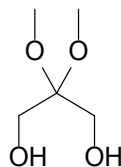
7.4.2 ASST-Projekt

Oxetan-3-on (**36**)^[127, 158]



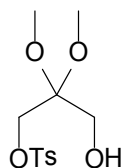
In einem 1 L 3-Halsrundkolben wurde **40** (11.9 g, 101 mmol) in CH₂Cl₂ vorgelegt. Zur klaren Lösung wurde bei 24 °C portionenweise Montmorillonit K10 (30 g) zugegeben. Das Gemisch rührte während 5 h unter Rückfluss, wobei CH₂Cl₂ / MeOH azeotrop abdestilliert und das Reaktionsvolumen durch Nachfüllen von CH₂Cl₂ beibehalten wurde. Die Reaktion wurde über Hyflo filtriert und mit CH₂Cl₂ nachgewaschen. Das Filtrat wurde mittels Gegenstrom-Vakumdestillation (Vigreux-Kolonnen, AT: 24 °C, KT: 24 °C, 400–200 mbar → AT: 65 °C, KT: 24 °C, 200mbar → AT: 65 °C, KT: 24 °C, 20 mbar) aufkonzentriert. Die Verwendung von Kühlfallen (N₂-Kühlung) verhinderte den Verlust des flüchtigen Produkts **36**. Der Rückstand bestehend aus **36** und CH₂Cl₂ wurde in THF verdünnt und nach vorsichtiger Destillation von CH₂Cl₂ wurden 40.5 g einer Lösung von **36** in THF (7.4%-w, 41%) erhalten, welche direkt für weitere Reaktionen verwendet wurde. ¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ = 5.38 (s, 4 H).

2,2-Dimethoxypropan-1,3-diol (**38**)^[127, 158]



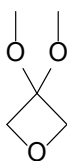
In einem 3 L Rundkolben wurde Dihydroxyaceton (**37**; 188.4 g, 2.09 mol) und MeOH (2 L) bei 24 °C vorgelegt. Zur weissen Suspension wurde bei 24 °C Trimethyl-orthoformiat (222.0 g, 2.09 mol) und *p*Toluolsulfonsäure (0.684 g, 3.97 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde während 24 h bei 24 °C gerührt und durch Zugabe von Amberlyst A26 (22.0 g) gestoppt. Das Reaktionsgemisch wurde über Hyflo filtriert und am RV eingedampft. Trocknung am HV während 1 h ergab **38** (142 g, 50%) als gelbes Öl, welches direkt weiter verwendet wurde.

(3-Hydroxy-2,2-dimethoxypropyl)-4-methylbenzolsulfonat (**39**)^[127, 158]



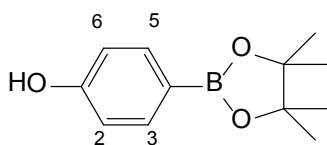
In einem 2 L Zweihalsrundkolben wurde **38** (roh, 72.0 g, 529 mmol) bei 24 °C vorgelegt, in Et₂O/THF (30:70, 900 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Bei 0–10 °C wurde während 2 h *n*BuLi (631 mL, 1.01 mol) als 1.6 M Lösung in Hexan zugetropft und während 30 min bei 0 °C nachgerührt. Zum Reaktionsgemisch wurde *p*Tosylchlorid (154.0 g, 0.79 mol) als Lösung in Et₂O/THF (30:70, 300 mL) während 1.75 h zwischen 0–8 °C zugetropft und während 1 h bei 5 °C und 2 h bei 24 °C nachgerührt. Durch vorsichtige Zugabe von ges. wässr. NaCl-Lösung (100 mL) wurde die Reaktion gestoppt und am RV eingedampft. Der Rückstand wurde mit Et₂O extrahiert (2x), mit ges. wässr. NaCl-Lösung nachgewaschen (3x), die organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Eindampfen am RV ergab das Rohprodukt **39**, welches direkt weiterverwendet wurde.

3,3-Dimethoxyoxetan (**40**)^[127, 158]



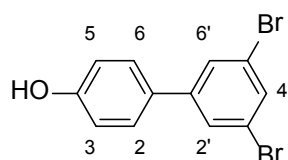
In einem 2 L Zweihalsrundkolben wurde **39** (roh, 308 g, 1.06 mol) vorgelegt, in THF (1.8 L) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Während 0.75 h wurde portionenweise NaH (92.0 g, 2.29 mol) zwischen 0–6 °C zugegeben. Das Gemisch wurde während 40 min bei 0 °C, während 15 min bei 24 °C und während 1 h bei 50 °C gerührt (gut rühren!). Die braune, dickflüssige Reaktionssuspension wurde vorsichtig auf Eiswasser gegeben und mit Et₂O extrahiert (3x). Die Wasserphasen wurden dabei mit NaCl (fest) abgesättigt. Die organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lösung nachgewaschen (3x) über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am RV (30 °C, 150 mbar) eingedampft. Vakuumdestillation des Rückstands (Vigreux-Kolonnen, 24 °C / 20 mbar → 40 °C / 20 mbar → 40 °C / 2 mbar → 70 °C / 2 mbar → 90 °C / 2 mbar → 110 °C / 2 mbar) ergab **40** (38.5 g, 15% über 3 Stufen) als farblose Flüssigkeit. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.18 (s, 6 H; OCH₃), 4.52 ppm (s, 4 H; CH₂ (Oxetan)).

4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (**42**)^[159]



In einem 250 mL 2-Halsrundkolben wurde *p*Iodphenol (9.54 g, 43.4 mmol) und CuI (0.83 g, 4.34 mmol) in THF (175 mL) suspensiert. Zum Gemisch wurde bei 24 °C während 10 min NaH (4.16 g, 173 mmol) und während 2 min Pinakolboran (8.32 g, 65.0 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch rührte während 16 h bei 24 °C. Es erfolgte eine erneute Zugabe von NaH (2.2 g, 91.6 mmol), Pinakolboran (3.3 g, 25.8 mmol) und CuI (0.41 g, 2.15 mmol) und das Gemisch wurde während weiteren 24 h bei 24 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch vorsichtige Zugabe von ges. wässr. NH₄Cl-Lösung (30 mL) gestoppt, mit EtOAc extrahiert (2x) und mit ges. wässr. NH₄Cl-Lösung (2x), Wasser (1x) und ges. wässr. NaCl-Lösung (1x) nachgewaschen. Die org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert, am RV eingedampft und die Reinigung mittels Flashsäule (SiO₂; EtOAc/Heptan 10:90→40:60) ergab **42** (2.76 g, 29%) als weissen Feststoff. $R_f = 0.33$ (SiO₂; Heptan/EtOAc 80:20); Smp: 117–118 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.34$ (s, 12 H; (C(CH₃))₂), 5.16 (s, 1 H; OH), 6.79–6.85 (m, 2 H; H–C(2,6)), 7.68–7.74 ppm (m, 2 H; H–C(3,5)); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 25.09, 83.80, 114.86$ (2,6), 136.81 (3,5), 158.25 ppm, C(4) versinkt im Rauschen.

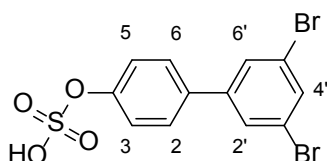
3',5'-Dibrombiphenyl-4-ol (**43**)



Zu einer Lösung aus **42** (0.20 g, 0.91 mmol) und 1,3,5-Tribrombenzol (**35**; 1.43 g, 4.54 mmol) in Toluol/EtOH (6:1, 27.5 mL) wurde [Pd(PPh₃)₄] (39.0 mg, 0.034 mmol), wässr. Na₂CO₃-Lösung (1 mL, 2 M) zugegeben und während 19 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am RV eingedampft, mit CH₂Cl₂ (3x) extrahiert, mit Wasser (2x) nachgewaschen, die org. Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am RV eingedampft. Reinigung mittels MPLC (SiO₂; 80 g Kartusche, EtOAc/Hexan 15:85→50:50) ergab **43** (172 mg, 58%) als braune Kristalle. $R_f = 0.48$ (SiO₂; Heptan/EtOAc 70:30); Smp: 153–154 °C; ¹H-NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 6.84$ –6.89 (m, 2 H; H–C(2,6)), 7.37–7.42 (m, 2 H; H–C(3,5)), 7.56 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H; H–C(4')), 7.63 ppm (d, $J = 1.7$ Hz, 2 H; H–C(2',6'))); ¹³C-NMR (100 MHz, MeOD): $\delta = 116.93$ (2,6), 124.18 (3',5'), 129.20 (2',6'), 129.23 (3,5), 130.47, 132.47, 146.30, 159.39 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3271$ (w), 2436 (w), 1609 (w), 1595 (w),

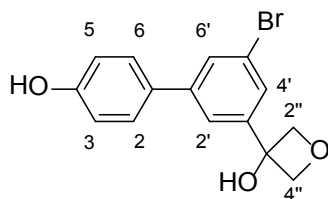
1583 (s), 1548 (m), 1518 (s), 1448 (w), 1429 (m), 1396 (m), 1364 (m), 1274 (w), 1250 (m), 1212 (m), 1178 (s), 1105 (m), 1045 (m), 986 (m), 871 (w), 844 (m), 821 (s), 806 (m), 769 (w), 739 (s), 669 (s), 639 cm^{-1} (m); HR-ESI-MS (neg.): m/z (%): 326.8849 (100, $[M-H]^-$, ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_7^{81}\text{Br}^{79}\text{BrO}^-$: 326.8843), 324.8869 (51, $[M-H]^-$, ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_7^{79}\text{Br}_2\text{O}^-$: 324.8864), 328.8829 (49, $[M-H]^-$, ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_7^{81}\text{Br}_2\text{O}^-$: 328.8823; Elementaranalyse ber. (%) für $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Br}_2\text{O}$ (328.00): C 43.94, H 2.46, O 4.88, Br 48.72; gef.: C 43.82, H 2.61, O 5.13, Br 48.51.

3',5'-Dibrombiphenyl-4-yl-hydrogensulfat (44)



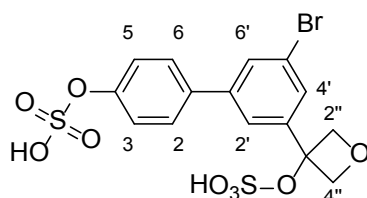
In einem 5 mL Rundkolben wurde Pyridin (0.85 mL, 10.6 mmol) vorgelegt und bei 24 °C mit konz. Schwefelsäure (0.05 mL, 0.92 mmol) versetzt. Der entstandene weisse Niederschlag wurde im Ultraschallbad in Lösung gebracht. Bei 55 °C wurde Essigsäureanhydrid (0.09 mL, 0.92 mmol) zugegeben und während 10 min nachgerührt. Zur klaren Reaktionslösung wurde bei 55 °C eine Lösung aus **43** (50 mg, 0.15 mmol) in Pyridin (0.85 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch rührte während 2 h bei 55 °C. Die Reaktion wurde auf 0 °C abgekühlt, mit wässr. NH_4OH -Lösung (0.35 mL, $w = 25\%$) und H_2O (0.4 mL) versetzt und während 1 h bei 0 °C gerührt. Der Niederschlag wurde über einen Spritzenfilter filtriert, das Filtrat eingedampft, in MeOH gelöst und zusammen mit SiO_2 vorsichtig eingedampft. Reinigung mittels MPLC-Säule (SiO_2 ; 20 g Kartusche, 20 mL/min, MeOH/ CH_2Cl_2 (10:90 \rightarrow 20:80)) ergab **44** (31.5 mg, 51%) als weissen Feststoff. $R_f = 0.08$ (SiO_2 ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10); Smp: 168 °C (Zersetzung); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD): $\delta = 7.38\text{--}7.43$ (m, 2 H; H-C(3,5)), 7.55–7.61 (m, 2 H; H-C(2,6)), 7.67 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H; H-C(4')), 7.75 ppm (d, $J = 1.7$ Hz, 2 H; H-C(2',6')); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3544$ (w), 3068 (w), 1604 (w), 1584 (w), 1546 (m), 1507 (m), 1425 (w), 1391 (w), 1233 (s), 1213 (s), 1166 (w), 1106 (w), 1066 (s), 1054 (s), 1014 (m), 989 (w), 867 (s), 843 (s), 802 (m), 750 (s), 716 (s), 682 (m), 647 cm^{-1} (s); HR-MALDI-MS (3-HPA, neg.): m/z (%): 406.8417 (100, $[M-H]^-$, ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_7^{81}\text{Br}^{79}\text{BrO}_4\text{S}^-$: 406.8411), 408.8395 (52, $[M-H]^-$, ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_7^{81}\text{Br}_2\text{O}_4\text{S}^-$: 408.8391), 404.8437 (50, $[M-H]^-$, ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_7^{79}\text{Br}_2\text{O}^-$: 404.8432).

3-(5-Brom-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)oxetan-3-ol (45)



Eine Lösung von **43** (108 mg, 0.33 mmol) in THF (2 mL) wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und während 20 min tropfenweise mit 1.6 M *n*BuLi-Lösung in Hexan (0.37 mL, 0.58 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ während 1 min mit einer Lösung von Oxetan-3-on (**36**) in CH_2Cl_2 (70 mg, 0.25 mmol, $w = 26.1\%$) versetzt, während 40 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und während 1.5 h bei $24\text{ }^{\circ}\text{C}$ nachgerührt. Die Reaktion wurde bei $24\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Wasser versetzt, mit EtOAc extrahiert (3x) und mit Wasser nachgewaschen (2x). Die org. Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und am RV eingedampft. Reinigung mittels MPLC (SiO_2 ; 20 g Kartusche, EtOAc/Heptan 60:40 \rightarrow 100:0) ergab **45** (11.5 mg, 14%) als weissen Feststoff. $R_f = 0.12$ (SiO_2 ; Heptan/EtOAc 70:30); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD): $\delta = 4.84$ (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H; $\text{H}_a\text{-C}(2'',4'')$), 4.91 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H; $\text{H}_b\text{-C}(2'',4'')$), 6.85–6.91 (m, 2 H; $\text{H-C}(3,5)$), 7.44–7.50 (m, 2 H; $\text{H-C}(2,6)$), 7.65 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(4')$), 7.70 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(2')$), 7.79 ppm (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(6')$). Da diese Substanz sofort für Kokristallisationsmessungen am PSI gebraucht wurde, wurden keine weiteren Messungen durchgeführt.

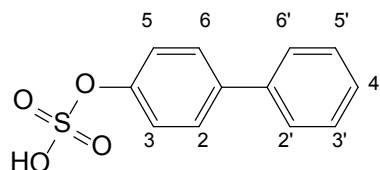
3-[5-Brom-4'-(sulfooxy)biphenyl-3-yl]oxetan-3-yl-hydrogensulfat (46)



In einem 5 mL Rundkolben wurde Pyridin (0.4 mL, 5 mmol) vorgelegt und bei $24\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit konz. Schwefelsäure (20.2 mg, 0.21 mmol) versetzt. Der entstandene weisse Niederschlag wurde im Ultraschallbad in Lösung gebracht. Bei $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde Essigsäureanhydrid (21.0 mg, 0.21 mmol) zugegeben und während 10 min nachgerührt. Zur klaren Reaktionslösung wurde bei $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Lösung aus **45** (11.0 mg, 0.034 mmol) in Pyridin (0.3 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch rührte während 2 h bei $55\text{ }^{\circ}\text{C}$. Die Reaktion wurde auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt, mit wässr. NH_4OH -Lösung (0.30 mL, $w = 25\%$) und H_2O (0.45 mL) versetzt und während 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Der Niederschlag wurde über einen Spritzenfilter filtriert, das Filtrat eingedampft, in MeOH gelöst und zusammen mit SiO_2 vorsichtig eingedampft. Reinigung mittels MPLC-Säule (SiO_2 ; 20 g Kartusche, 20 mL/min, MeOH/ CH_2Cl_2 (5:95 \rightarrow 10:90 \rightarrow 20:80))

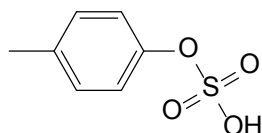
ergab **46** (11.5 mg, 70%) als weissen Feststoff. $R_f = 0.15$ (SiO_2 ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 80:20); Smp: n.b.; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD): $\delta = 4.79$ (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H; $\text{H}_a\text{-C}(2'',4'')$), 5.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H; $\text{H}_b\text{-C}(2'',4'')$), 7.37–7.43 (m, 2 H; $\text{H-C}(2,6)$), 7.61–7.67 (m, 2 H; $\text{H-C}(3,5)$), 7.72 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(4')$), 7.83 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(2')$), 7.92 ppm (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(6')$). Da diese Substanz sofort für Kokkristallisationsmessungen am PSI gebraucht wurde, wurden keine weiteren Messungen durchgeführt.

Biphenyl-4-yl-hydrogensulfat (**47**)



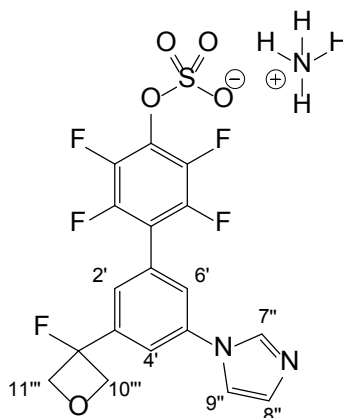
In einem 50 mL 2-Halsrundkolben wurde Pyridin (37.4 g, 472 mmol) vorgelegt und bei 24 °C mit konz. Schwefelsäure (4.15 g, 42.3 mmol) versetzt. Der entstandene weisse Niederschlag wurde im Ultraschallbad in Lösung gebracht. Bei 55 °C wurde Essigsäureanhydrid (4.32 g, 42.3 mmol) zugegeben und während 10 min nachgerührt. Zur klaren Reaktionslösung wurde bei 55 °C eine Lösung aus 4-Hydroxybiphenyl (1.20 g, 7.05 mmol) in Pyridin (4 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch rührte während 6 h bei 55 °C. Die Reaktion wurde auf 0 °C abgekühlt, mit wässr. NH_4OH -Lösung (13 mL, $w = 25\%$) und H_2O (19 mL) versetzt und während 1 h bei 0 °C gerührt. Der Niederschlag wurde über Hyflo filtriert und über Nacht bei 24 °C stehen gelassen. Die organische Phase wurde abdekantiert und am RV (45 °C) eingedampft. Der Rückstand wurde mit CHCl_3 aus MeOH kristallisiert und ergab **47** (1.33 g, 75%) als weisser Feststoff. Smp. 260–261 °C; $R_f = 0.60$ (SiO_2 ; MeOH/EtOAc 2:8); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): $\delta = 7.27\text{--}7.33$ (m, 1 H; $\text{H-C}(4')$), 7.36–7.44 (m, 4 H; $\text{H}_{\text{Arom.}}$), 7.55–7.60 ppm (m, 4 H; $\text{H}_{\text{Arom.}}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD): $\delta = 122.77$ (3,5), 127.84 (3',5'), 128.16, 128.68 (2',6'), 129.80 (2,6), 139.15, 141.78, 153.45 ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3226$ (w), 1608 (w), 1586 (w), 1513 (w), 1481 (w), 1411 (m), 1312 (w), 1286 (w), 1249 (s), 1207 (s), 1182 (m), 1175 (m), 1113 (w), 1041 (s), 1020 (m), 1005 (m), 877 (m), 824 (s), 769 (s), 758 (s), 707 (m), 699 (s), 648 (s), 625 (m), 615 cm^{-1} (m); HR-ESI-MS (neg.): m/z (%): 249.0220 (100, $[\text{M-H}]^-$, ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_4\text{S}^-$: 249.0227).

4-Methylphenylhydrogensulfat (**48**)^[160]



In einem 50 mL 2-Halsrundkolben wurde Pyridin (40 mL, 0.49 mol) vorgelegt und bei 24 °C mit konz. Schwefelsäure (2.8 mL, 49.9 mmol) versetzt. Der entstandene weisse Niederschlag wurde im Ultraschallbad in Lösung gebracht. Bei 52 °C wurde Essigsäureanhydrid (4.8 mL, 49.9 mmol) zugegeben und während 5 min nachgerührt. Zur klaren Reaktionslösung wurde bei 55 °C während 30 sek *p*Kresol (0.90 g, 8.32 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch rührte während 40 min bei 55 °C. Die Reaktion wurde auf 0 °C abgekühlt, mit wässr. NH₄OH-Lösung (15 mL, w = 25%) und H₂O (22 mL) versetzt und während 1 h bei 0 °C gerührt. Der Niederschlag wurde über Hyflo abfiltriert und das Filtrat wurde am RV bei 45 °C eingedampft. Das Produkt wurde konzentriert in *i*PrOH gelöst und durch vorsichtige Zugabe von Heptan wurde **48** (1.19 g, 76%) als weisser Feststoff erhalten. $R_f = 0.09$ (SiO₂; MeOH/EtOAc 2:8); Smp: 197–198 °C; ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 2.32$ (s, 3 H; CH₃), 7.14–7.30 ppm (m, 4 H; H_{Arom.}); ¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): $\delta = 19.91, 121.32, 130.16, 136.49, 148.87$ ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3220$ (w), 2988 (w), 1612 (w), 1588 (w), 1504 (m), 1415 (m), 1311 (w), 1256 (s), 1204 (s), 1171 (s), 1118 (w), 1040 (s), 1016 (m), 949 (w), 873 (m), 814 (s), 798 (s), 717 (s), 641 (s), 720 cm⁻¹ (m); HR-ESI-MS (neg.): *m/z* (%): 187.0068 (100, [M-H]⁻, ber. für C₇H₇O₄S⁻: 187.0071).

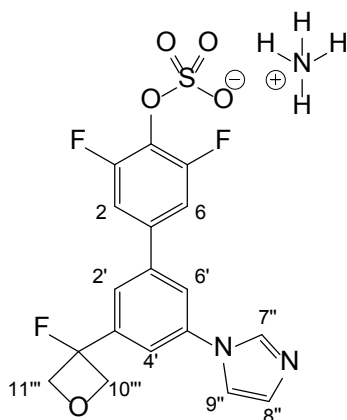
Ammonium-2,3,5,6-tetrafluor-3'-(3-fluoroxetan-3-yl)-5'-(1*H*-imidazol-1-yl)biphenyl-4-yl-sulfat (**49**)



In einem 10 mL Kolben wurde **61** (0.020 g, 0.034 mmol), MeOH/THF (1.50 mL, 3.5:1), Ammoniumformiat (0.013 g, 0.202 mmol) und Zinkstaub (4.40 mg, 0.126 mmol) analog der **AAV3** angesetzt und ergab **49** (9 mg, 56%) als weissen, flockigen Feststoff. $R_f = 0.23$ (SiO₂;

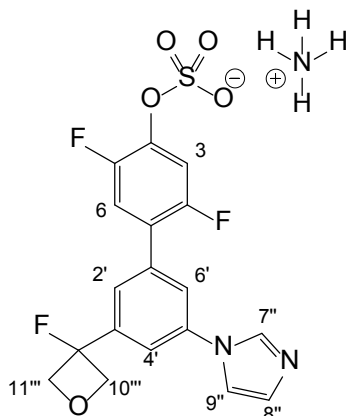
CH₂Cl₂/(MeOH/NH₄OH (25w-% aq.) 4:1) 90:10); Smp. = 223 °C (Zersetzung); HR-ESI-MS (neg.): *m/z* (%): 461.0232 (100, [M-NH₄⁺]⁻, ber. für C₁₈H₁₀F₅N₂O₅S⁻: 461.0236). Das Ammoniumsulfat **49** desulfurylierte schnell in MeOD und D₂O, weshalb keine NMR-Messungen gemacht wurden.

Ammonium-3,5-difluor-3'-(3-fluoroxetan-3-yl)-5'-(1H-imidazol-1-yl)biphenyl-4-yl sulfat (50)



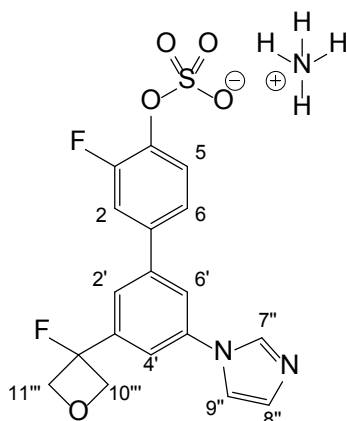
In einem 10 mL Kolben wurde **62** (0.025 g, 0.045 mmol), MeOH/THF (0.75 mL, 3.5:1), Ammoniumformiat (0.017 g, 0.269 mmol) und Zinkstaub (5.86 mg, 0.090 mmol) analog der **AAV3** angesetzt und ergab **50** (14 mg, 70%) als weissen, flockigen Feststoff. *R_f* = 0.23 (SiO₂; CH₂Cl₂/(MeOH/NH₄OH (25w-% aq.) 4:1) 90:10); Smp. = 257 °C (Zersetzung); ¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 5.01 (dd, *J* = 22.2, 8.4 Hz, 2 H; H_a-C(10''',11''')), 5.17 (dd, *J* = 24.7, 8.9 Hz, 2 H; H_b-C(10''',11''')), 7.10 (t, *J* = 49.3 Hz, 4 H; H₄N⁺), 7.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H; H-C(2,6)), 7.82 (s, 1 H; H-C(8'')), 7.93–8.04 (m, 2 H; H-C(2',6')), 8.16–8.19 (m, 1 H; H-C(4')), 8.41 (s, 1 H; H-C(9'')), 9.60 (s, 1 H; H-C(7'')); ¹³C-NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 80.89 (d, ²*J*(C,F) = 25.2 Hz, 2 C), 95.78 (d, ¹*J*(C,F) = 205.5 Hz, quart.), 110.75 (2 C), 111.10, 117.74 (d, ³*J*(C,F) = 7.2 Hz), 120.50 (d, ³*J*(C,F) = 10.6 Hz, 2 C), 122.53, 123.65 (d, ³*J*(C,F) = 7.7 Hz), 134.69 (quart.), 135.23 (quart.), 136.16 (quart.), 140.24 (d, ²*J*(C,F) = 23.9 Hz, quart.), 156.81 ppm (dd, ¹*J*(C,F) = 249.8 Hz, ³*J*(C,F) = 6.6 Hz, 2 C, quart.); ¹⁹F-NMR (376 MHz, (CD₃)₂SO): δ = -143.04 (quint., ³*J*(H,F) = 23.2 Hz, 1 F), -123.33 ppm (d, *J* = 8.9 Hz, 2 F); IR(ATR): $\tilde{\nu}$ = 3071 (w), 1583 (w), 1547 (m), 1513 (w), 1410 (w), 1387 (w), 1263 (s), 1047 (s), 949 (w), 868 (m), 839 (m), 746 (m), 692 (s), 640 (s), 622 (w), 607 cm⁻¹ (w); HR-ESI-MS: *m/z* (%): 425.0423 (100, [M-NH₄⁺]⁻, ber. für C₁₈H₁₂F₃N₂O₅S⁻: 425.0425).

Ammonium-2,5-difluor-3'-(3-fluoroxetan-3-yl)-5'-(1H-imidazol-1-yl)biphenyl-4-yl sulfat (51)



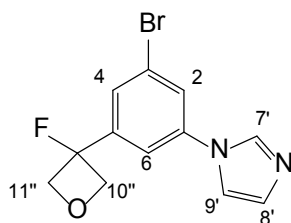
In einem 10 mL Kolben wurde **63** (0.029 g, 0.052 mmol), MeOH/THF (0.85 mL, 3.5:1), Ammoniumformiat (0.020 g, 0.312 mmol) und Zinkstaub (6.80 mg, 0.104 mmol) analog der **AAV3** angesetzt und ergab **51** (16 mg, 69%) als weissen, flockigen Feststoff. $R_f = 0.23$ (SiO₂; CH₂Cl₂/(MeOH/NH₄OH (25w-% aq.) 4:1) 90:10); Smp. = 257 °C (Zersetzung); ¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO): $\delta = 5.02$ (dd, $J = 22.5, 8.9$ Hz, 2 H; H_a-C(10''',11''')), 5.10 (dd, $J = 24.0, 8.7$ Hz, 2 H; H_b-C(10''',11''')), 7.08 (t, $J = 51.2$ Hz, 4 H; H₄N⁺), 7.51 (dd, $J = 12.1, 6.9$ Hz, 1 H; H-C(6)), 7.71 (dd, $J = 11.1, 17.5$ Hz, 1 H; H-C(3)), 7.80 (s, 1 H; H-C(8'')), 7.87 (s, 1 H; H-C(4')), 8.01 (d, $J = 19.3$ Hz, 2 H; H-C(2',6'')), 8.35 (s, 1 H; H-C(9'')), 9.54 ppm (s, 1 H; H-C(7'')); ¹³C-NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO): $\delta = 81.02$ (d, $^2J(C,F) = 25.0$ Hz, 2 C), 95.57 (d, $^1J(C,F) = 206.0$ Hz, quart.), 110.08 (d, $^2J(C,F) = 29.1$ Hz), 117.25 (dd, $^2J(C,F) = 22.4$ Hz, $^3J(C,F) = 4.5$ Hz), 117.79 (d, $^3J(C,F) = 7.9$ Hz), 120.50, 120.81 (dd, $^2J(C,F) = 15.2$ Hz, $^3J(C,F) = 6.8$ Hz), 122.55 (2 C), 125.41, 135.27 (quart.), 135.96 (quart.), 136.33 (quart.), 139.80 (quart.), 140.04 (quart.), 142.12, 149.85 (d, $^1J(C,F) = 239.6$ Hz, $^4J(C,F) = 2.7$ Hz quart.), 154.26 ppm (d, $^1J(C,F) = 243.5$ Hz, $^4J(C,F) = 2.2$ Hz quart.); ¹⁹F-NMR (376 MHz, (CD₃)₂SO): $\delta = -144.42$ (quint., $^3J(H,F) = 22.9$ Hz, 1 F), -135.97 bis -135.85 (m, 1 F), -121.26 bis -121.12 ppm (m, 1 F); IR(ATR): $\tilde{\nu} = 3132$ (w), 1605 (w), 1510 (m), 1470 (w), 1408 (w), 1279 (m), 1237 (s), 1175 (w), 1139 (w), 1048 (m), 1030 (s), 981 (w), 943 (w), 875 (m), 853 (m), 769 (m), 753 (m), 693 (w), 673 (m), 644 (s), 618 cm⁻¹ (w); HR-ESI-MS (neg.): m/z (%): 425.0423 (100, [M-NH₄⁺]⁻, ber. für C₁₈H₁₂F₃N₂O₅S⁻: 425.0425).

**Ammonium-3-fluor-3'-(3-fluoroxetan-3-yl)-5'-(1*H*-imidazol-1-yl)biphenyl-4-yl-sulfate
(52)**



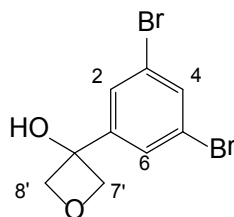
In einem 10 mL Kolben wurde **64** (0.040 g, 0.074 mmol), MeOH/THF (1.25 mL, 3.5:1), Ammoniumformiat (0.028 g, 0.445 mmol) und Zinkstaub (9.69 mg, 0.148 mmol) analog der **AAV3** angesetzt und ergab **52** (24 mg, 76%) als weissen, flockigen Feststoff. $R_f = 0.23$ (SiO₂; CH₂Cl₂/(MeOH/NH₄OH (25w-% aq.) 4:1) 90:10); Smp. = 253 °C (Zersetzung); ¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO): $\delta = 5.02$ (dd, $J = 22.1, 9.5$ Hz, 2 H; H_a-C(10''',11''')), 5.15 (dd, $J = 24.0, 9.5$ Hz, 2 H; H_b-C(10''',11''')), 7.09 (t, $J = 50.7$ Hz, 4 H; H₄N⁺), 7.62–7.67 (m, 2 H; H-C(2,6)), 7.77–7.87 (m, 2 H; H-C(2',6')), 7.93 (s, 1 H; H-C(8'')), 7.96–7.98 (m, 1 H; H-C(5)), 8.12–8.16 (m, 1 H; H-C(4')), 8.42 (s, 1 H; H-C(9'')), 9.66 ppm (s, 1 H; H-C(7'')); ¹³C-NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO): $\delta = 80.96$ (d, $^2J(C,F) = 25.0$ Hz, 2 C), 95.75 (d, $^1J = 205.5$ Hz, quart.), 114.95 (d, $^2J(C,F) = 20.3$ Hz, quart.), 117.24 (d, $^3J(C,F) = 7.8$ Hz), 120.37, 120.68, 122.17, 122.86, 123.25, 123.38, 133.86 (d, $^3J(C,F) = 7.0$ Hz), 135.19, 136.09, 140.20 (d, $^2J(C,F) = 23.9$ Hz), 141.21, 141.54 (d, $^3J(C,F) = 11.5$ Hz), 153.73 ppm (d, $^1J = 245.7$ Hz, quart.); ¹⁹F-NMR (376 MHz, (CD₃)₂SO): $\delta = -143.42$ (quint., $^3J(H,F) = 20.0$ Hz, 1 F), -130.45 bis -130.36 ppm (m, 1 F); IR(ATR): $\tilde{\nu} = 3068$ (w), 1583 (w), 1547 (w), 1510 (m), 1411 (w), 1263 (m), 1232 (s), 1122 (w), 1045 (s), 979 (w), 927 (w), 839 (s), 744 (m), 694 (m), 646 (m), 619 cm⁻¹ (w); HR-ESI-MS (neg): m/z (%) 407.0518 (100, [M-NH₄⁺]⁻), ber. für C₁₈H₁₃F₂N₂O₅S⁻: 425.0519).

1-[3-Brom-5-(3-fluoroxetan-3-yl)phenyl]-1*H*-imidazol (**53**)



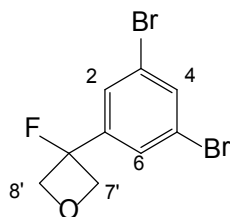
In einem 10 mL Rundkolben wurde ein Gemisch von **55** (1.80 g, 5.81 mmol), Cu(I)Cl (0.11 g, 1.07 mmol), K₂CO₃ (0.80 g, 5.81 mmol) und Imidazol (0.40 g, 5.81 mmol) in NMP (2.8 mL) suspensiert. Unter Argon wurde bei 24 °C Acetylaceton (0.24 g, 2.42 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde während 14 h bei 120 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 24 °C abgekühlt, mit EtOAc (2x) extrahiert, mit Wasser (1x) und ges. wässr. NaCl-Lösung (4x) nachgewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am RV eingedampft. Der Rückstand wurde in MeOH gelöst, mit SiO₂ (2 g) suspensiert, eingedampft und die Reinigung mittels MPLC (SiO₂; 80 g Kartusche, 80 mL/min, Cyclohexan/EtOAc 70:30 → 60:40 → 50:50 → 40:60 → 0:100) ergab **53** (0.565 g, 33%) als beigen Feststoff. *R_f* = 0.44 (SiO₂; EtOAc); Smp. = 102–103 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 4.81 (dd, *J* = 19.4, 8.9 Hz, 2 H; H_a-C(10''), 11''), 5.14 (dd, *J* = 20.5, 8.9 Hz, 2 H; H_b-C(10''), 11''), 7.23 (br., s, 1 H; H-C(8')), 7.29 (br., s, 1 H; H-C(9')), 7.53 (t, *J* = 1.7 Hz, 1 H; H-C(4)), 7.57 (t, *J* = 1.8 Hz, 1 H; H-C(2)), 7.73–7.78 (m, 1 H; H-C(6)), 7.87 ppm (br., s, 1 H; H-C(7')); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 82.94 (d, ²*J*(C,F) = 24.6 Hz, 2 C), 93.77 (d, ¹*J*(C,F) = 212.4 Hz, quart.), 115.66 (d, ³*J*(C,F) = 10.0 Hz), 118.14, 124.14 (d, ⁵*J*(C,F) = 1.7 Hz), 124.61 (quart.), 126.02 (d, ³*J*(C,F) = 9.1 Hz), 131.25, 135.60, 138.91 (quart.), 142.76 ppm (d, ²*J*(C,F) = 24.8 Hz, quart.); ¹⁹F-NMR (376 MHz, CD₃OD): δ = -151.80 ppm (*p*, ³*J*(H,F) = 19.9 Hz); IR(ATR): $\tilde{\nu}$ = 3151 (w), 3111 (w), 3090 (w), 2942 (w), 2168 (w), 1736 (w), 1611 (m), 1583 (m), 1497 (m), 1447 (w), 1403 (w), 1365 (w), 1333 (m), 1311 (m), 1291 (w), 1279 (w), 1263 (m), 1182 (m), 1148 (w), 1110 (m), 1092 (w), 1067 (s), 997 (w), 973 (s), 947 (m), 888 (s), 858 (s), 822 (m), 744 (s), 718 (m), 679 (s), 648 (s), 627 cm⁻¹ (m); HR-ESI-MS: *m/z* (%): 299.0020 (98), 297.0036 (100, [*M* + H]⁺, ber. für C₁₂H₁₁⁷⁹BrFN₂O⁺: 297.0033).

3-(3,5-Dibromphenyl)oxetan-3-ol (**54**)



Zu einer Lösung von 1,3,5-Tribrombenzol (**35**; 4.00 g, 12.71 mmol) in Et₂O (100 mL) wurde bei -78 °C während 10 min eine 1.6 M Lösung von *n*BuLi in Hexan (8.75 mL, 13.98 mmol) zugetropft und das Gemisch rührte während 3 h bei -78 °C. Bei -78 °C wurde Oxetan-3-on (**36**; 1.19 g, 16.51 mmol) während 5 min zugetropft und das Gemisch rührte während 30 min bei -78 °C bevor es als -78 °C kalte Lösung auf Wasser gegossen wurde. Die Mischung wurde mit EtOAc (2x) extrahiert, mit Wasser (1x) nachgewaschen, die organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am RV eingedampft. Reinigung mittels MPLC (SiO₂, 80 g Kartusche, 90 mL/min, EtOAc/Heptan 20:80 → 30:70 → 40:60 → 50:50 → 100:0) ergab **54** (2.30 g, 59%) als weissen Feststoff. *R*_f = 0.34 (SiO₂; EtOAc/Heptan 30:70); Smp. = 108–109 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.65 (s, 1 H; HO), 4.85 (dd, *J* = 29.2, 7.6 Hz, 4 H; H-C(7',8')), 7.64 (t, *J* = 1.7 Hz, 1 H; H-C(4)), 7.74 ppm (d, *J* = 1.7 Hz, 2 H; H-C(2,6)); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 75.03 (quart.), 85.87, 123.54 (quart.), 126.71 (2 C), 133.71, 146.34 ppm (quart., 2 C); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3317 (w), 3193 (m), 3073 (w), 2959 (w), 2883 (w), 1731 (w), 1584 (m), 1555 (m), 1485 (w), 1439 (w), 1412 (m), 1364 (w), 1328 (w), 1262 (m), 1229 (m), 1179 (m), 1146 (m), 1107 (w), 1087 (w), 1070 (w), 1027 (w), 976 (m), 959 (s), 937 (s), 894 (m), 856 (m), 828 (m), 741 (s), 682 cm⁻¹ (s).

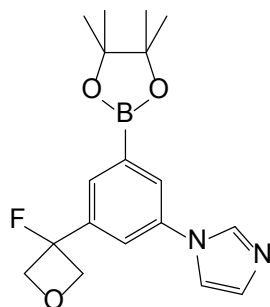
3-(3,5-Dibromphenyl)-3-fluoroxetan (**55**)



Unter Argon-Atmosphäre wurde **54** (2.30 g, 7.47 mmol) in CH₂Cl₂ (53 mL) vorgelegt und bei -78 °C tropfenweise während 2 min mit DAST (3.61 g, 22.41 mmol) versetzt. Die Reaktion rührte während 15 min bei -78 °C nach und wurde mit ges. wässr. NaHCO₃-Lösung versetzt. Die weisse Suspension wurde auf 24 °C erwärmt, mit CH₂Cl₂ (2x) extrahiert, mit Wasser (2x) nachgewaschen, die org. Phasen über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Reinigung mittels MPLC (SiO₂, 80 g Kartusche, 90 mL/min, EtOAc/Heptan 0:100 → 10:90 →

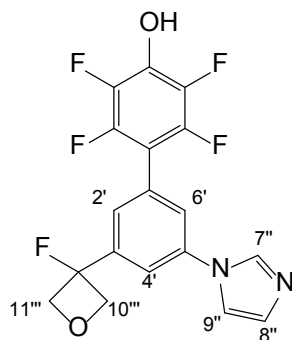
20:80 → 30:70 → 100:0) ergab **55** (1.92 g, 83%) als gelblichen Feststoff. $R_f = 0.44$ (SiO₂; EtOAc/Heptan 20:80); Smp. = 44–45 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.78$ (dd, $J = 19.8, 8.9$ Hz, 2 H; H_a-C(7',8')), 5.09 (dd, $J = 20.6, 8.8$ Hz, 2 H; H_b-C(7',8')), 7.67–7.69 ppm (m, 3 H; H-C(2,4,6)); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 82.89$ (d, $^2J(C,F) = 24.8$ Hz, 2 C), 93.67 (d, $^1J(C,F) = 212.1$ Hz, quart.), 123.59 (quart., 2 C), 126.05 (d, $^3J(C,F) = 9.4$ Hz, 2 C), 134.38, 142.42 ppm (d, $^2J(C,F) = 24.7$ Hz, quart.); ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): $\delta = -151.37$ ppm (quint., $^3J(H,F) = 20.2$ Hz); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3178$ (w), 3075 (w), 2942 (w), 2882 (w), 1589 (w), 1556 (m), 1487 (m), 1469 (w), 1449 (w), 1411 (m), 1365 (w), 1335 (w), 1281 (m), 1179 (m), 1135 (w), 1084 (w), 1028 (w), 982 (m), 946 (m), 886 (m), 857 (m), 839 (m), 743 (s), 681 cm⁻¹ (s).

1-[3-(3-Fluoroxetan-3-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1H-imidazol (56)



In einem 5 mL Kolben wurde **53** (0.100 g, 0.337 mmol), [Pd(dppf)Cl₂] (20 mg, 0.027 mmol), bis(Pinacolato)diboron (94 mg, 0.370 mmol), KOAc (99 mg, 1.010 mmol) und DMF (3 mL) analog der AAV1 angesetzt und ergab **56** (0.157 g, quant.) als Rohprodukt, welches direkt für die Suzuki-Kupplung verwendet wurde.

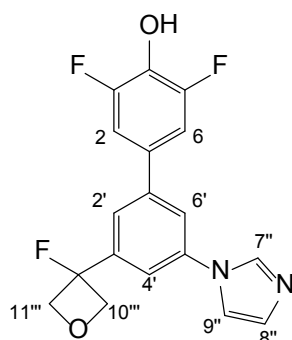
2,3,5,6-Tetrafluor-3'-(3-fluoroxetan-3-yl)-5'-(1H-imidazol-1-yl)biphenyl-4-ol (57)



In einem 10 mL Rundkolben wurde **56** (0.116 g, 0.337 mmol), 4-Brom-2,3,5,6-tetrafluorphenol (0.083 g, 0.337 mmol), Na₂CO₃ (45 mg, 0.421 mmol) und [PdCl₂(PPh₃)₂] (24 mg, 0.034 mmol) vorgelegt, mit THF/Wasser (6 mL, 4:1) suspensiert, unter Argon im

Ultraschallbad entgast und anschliessend während 14 h bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 24 °C abgekühlt, mit EtOAc (2x) extrahiert und mit Wasser (2x) sowie ges. wässr. NaCl-Lösung (1x) nachgewaschen. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, über Hyflo abfiltriert und am RV eingedampft. Der Rückstand wurde in MeOH gelöst, mit SiO₂ (1.5 g) versetzt, eingedampft und nachfolgende Reinigung mittels MPLC (SiO₂, 80 g Kartusche, 90 mL/min, MeOH/CH₂Cl₂ 2:98 → 5:95 → 10:90 → 20:80) ergab **57** (30 mg, 24%) als gelber Feststoff. $R_f = 0.43$ (SiO₂; MeOH/CH₂Cl₂ 3:97); Smp.: 277–279 °C; ¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO): $\delta = 4.99$ (dd, $J = 22.7, 8.9$ Hz, 2 H; H_a-C(10''',11''')), 5.08 (dd, $J = 24.5, 9.0$ Hz, 2 H; H_b-C(10''',11''')), 7.15 (s, 1 H; H-C(8'')), 7.61 (s, 1 H; H-C(9'')), 7.86–7.95 (m, 3 H; H-C(2',4',6')); 8.41 ppm (s, 1 H; H-C(7'')); ¹³C-NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO): $\delta = 81.01$ (d, $^2J(C,F) = 25.1$ Hz, 2 C), 95.64 (d, $^1J(C,F) = 205.5$ Hz, quart.), 117.13 (d, $^3J(C,F) = 6.4$ Hz), 118.15 (2 C), 124.69, 129.48 (quart.), 130.10 (quart.), 135.81 (quart.), 137.55 (quart.), 139.86 ppm (d, $^2J(C,F) = 24.0$ Hz, quart.); ¹⁹F-NMR (376 MHz, (CD₃)₂SO): $\delta = -161.81$ (s, 2 F), -146.18 (s, 2 F), -143.95 ppm (quint., $^3J(H,F) = 23.0$ Hz, 1 F); IR(ATR): $\tilde{\nu} = 2955$ (w), 1785 (w), 1651 (w), 1604 (w), 1521 (w), 1493 (m), 1472 (m), 1439 (m), 1375 (w), 1318 (m), 1253 (w), 1181 (w), 1132 (w), 1087 (m), 1071 (m), 1010 (m), 974 (s), 951 (m), 888 (m), 868 (m), 833 (m), 782 (w), 739 (m), 698 (m), 690 (s), 652 (m), 632 cm⁻¹ (m); HR-ESI-MS: m/z (%): 383.0806 (100, [M+H]⁺, ber. für C₁₈H₁₂F₅N₂O₂⁺: 383.0813).

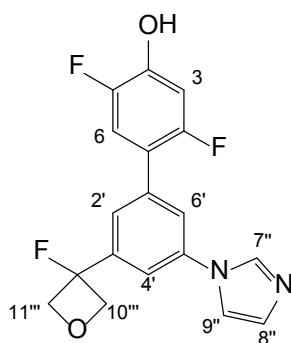
3,5-Difluor-3'-(3-fluoroxetan-3-yl)-5'-(1H-imidazol-1-yl)biphenyl-4-ol (**58**)



In einem 10 mL Rundkolben wurde **56** (0.116 g, 0.337 mmol), **71** (0.109 g, 0.337 mmol), Na₂CO₃ (45 mg, 0.421 mmol) und [PdCl₂(PPh₃)₂] (24 mg, 0.034 mmol) vorgelegt, mit THF/Wasser (6 mL, 4:1) suspensiert, unter Argon im Ultraschallbad entgast und anschliessend während 14 h bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 24 °C abgekühlt, mit EtOAc (2x) extrahiert und mit Wasser (2x) sowie ges. wässr. NaCl-Lösung (1x) nachgewaschen. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, über Hyflo abfiltriert und am RV eingedampft. Der Rückstand wurde in MeOH gelöst, mit SiO₂ (1.5 g) versetzt, einge-

dampft und nachfolgende Reinigung mittels MPLC (SiO₂, 80 g Kartusche, 90 mL/min, MeOH/CH₂Cl₂ 0:100 → 2:98 → 5:95 → 10:90) ergab **58** (50 mg, 42%) als beiger Feststoff. $R_f = 0.43$ (SiO₂; MeOH/CH₂Cl₂ 2:98); Smp.: 273–275 °C; ¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO): $\delta = 4.98$ (dd, $J = 21.6, 8.9$ Hz, 2 H; H_a-C(10'''),11''')), 5.15 (dd, $J = 23.6, 8.9$ Hz, 2 H; H_b-C(10'''),11''')), 7.14 (s, 1 H; H-C(8'')), 7.69 (d, $J = 10.1$ Hz, 2 H; H-(C(2,6))), 7.74 (s, 1 H; H-C(9'')), 7.77–7.80 (m, 1 H; H-C(4')), 7.95–8.00 (m, 2 H; H-C(2',6')), 8.48 ppm (s, 1 H; H-C(7'')); ¹³C-NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO): $\delta = 80.93$ (d, ² J (C,F) = 25.2 Hz, 2 C), 95.91 (d, ¹ J (C,F) = 204.7 Hz, quart.), 110.71 (dd, ² J (C,F) = 15.6 Hz, ⁴ J (C,F) = 7.4 Hz, 2 C), 115.79 (d, ³ J (C,F) = 7.2 Hz), 118.36 (d, ³ J (C,F) = 11.8 Hz, 2 C), 121.06 (d, ⁴ J (C,F) = 6.7 Hz), 128.97 (quart.), 129.89 (quart.), 133.95, 135.95, 137.85 (quart.), 139.97 (d, ² J (C,F) = 23.5 Hz, quart.), 144.68 (quart.), 152.62 ppm (dd, ¹ J (C,F) = 241.4 Hz, ³ J (C,F) = 7.7 Hz, 2 C, quart.); ¹⁹F-NMR (376 MHz, (CD₃)₂SO): $\delta = -142.13$ (quint., ³ J (H,F) = 19.9 Hz, 1 F), -131.97 bis -131.90 ppm (m, 2 F); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3149$ (w), 2880 (w), 2428 (w, br), 1740 (w), 1604 (m), 1586 (m), 1537 (m), 1505 (m), 1456 (m), 1418 (m), 1367 (m), 1334 (m), 1310 (s), 1261 (s), 1184 (m), 1131 (m), 1103 (m), 1067 (s), 1013 (s), 968 (s), 951 (m), 929 (m), 891 (m), 859 (s), 848 (s), 827 (s), 741 (s), 716 (s), 692 (s), 679 (s), 651 (s), 635 (m), 607 cm⁻¹ (m); HR-ESI-MS: m/z (%): 347.1004 (100, [M + H]⁺, ber. für C₁₈H₁₄F₃N₂O₂⁺: 347.1002).

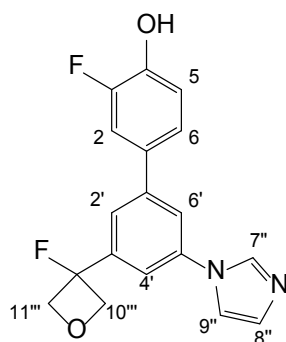
2,5-Difluor-3'-(3-fluoroxetan-3-yl)-5'-(1H-imidazol-1-yl)biphenyl-4-ol (**59**)



In einem 10 mL Rundkolben wurde **56** (0.116 g, 0.337 mmol), (4-Brom-2,5-difluor-phenoxy)(*tert*-butyl)-dimethylsilan (0.109 g, 0.337 mmol), Na₂CO₃ (45 mg, 0.421 mmol) und [PdCl₂(PPh₃)₂] (24 mg, 0.034 mmol) vorgelegt, mit THF/Wasser (6 mL, 4:1) suspensiert, unter Argon im Ultraschallbad entgast und anschliessend während 14 h bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 24 °C abgekühlt, mit EtOAc (2x) extrahiert und mit Wasser (2x) sowie ges. wässr. NaCl-Lösung (1x) nachgewaschen. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, über Hyflo abfiltriert und am RV eingedampft. Der Rückstand wurde in MeOH gelöst, mit SiO₂ (1.5 g) versetzt, eingedampft und nachfolgende Reinigung mittels MPLC (SiO₂, 80 g Kartusche, 90 mL/min, MeOH/CH₂Cl₂ 0:100 → 2:98 → 5:95 →

10:90) ergab **59** (61 mg, 52%) als beiger Feststoff. $R_f = 0.43$ (SiO₂; MeOH/CH₂Cl₂ 2:98); Smp.: 263–265 °C; ¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO): $\delta = 4.97$ (dd, $J = 21.5, 9.4$ Hz, 2 H; H_a-C(10''',11''')), 5.03 (dd, $J = 23.3, 8.8$ Hz, 2 H; H_b-C(10''',11''')), 6.86 (dd, $J = 11.9, 7.4$ Hz, 1 H; H-C(6)), 7.10 (s, 1 H; H-C(8'')), 7.55–7.63 (m, 2 H; H-C(3,4')), 7.76 (d, $J = 14.9$ Hz, 2 H; H-C(2',6')), 7.88 (s, 1 H; H-C(9'')), 8.38 ppm (s, 1 H; H-C(7'')); ¹³C-NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO): $\delta = 81.07$ (d, $^2J(C,F) = 25.1$ Hz, 2 C), 95.71 (d, $^1J(C,F) = 205.3$ Hz, quart.), 105.37 (dd, $^2J(C,F) = 27.1$ Hz, $^4J(C,F) = 2.9$ Hz, 2 C), 115.89 (d, $^3J(C,F) = 8.2$ Hz), 117.35 (dd, $^3J(C,F) = 21.7$ Hz, $^4J(C,F) = 4.9$ Hz, 2 C), 118.30, 120.69, 123.20, 129.96, 132.90, 135.91, 136.57, 137.56, 139.63 ppm (d, $^2J(C,F) = 23.8$ Hz, quart.); ¹⁹F-NMR (376 MHz, (CD₃)₂SO): $\delta = -143.77$ (quint., $^3J(H,F) = 22.8$ Hz, 1 F), -140.80 bis -131.90 (m, 1 F), -121.46 bis -121.32 ppm (m, 1 F); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3149$ (w), 2880 (w), 2428 (w, br), 1740 (w), 1604 (m), 1586 (m), 1537 (m), 1505 (m), 1456 (m), 1418 (m), 1367 (m), 1334 (m), 1310 (s), 1261 (s), 1184 (m), 1131 (m), 1103 (m), 1067 (s), 1013 (s), 968 (s), 951 (m), 929 (m), 891 (m), 859 (s), 848 (s), 827 (s), 741 (s), 716 (s), 692 (s), 679 (s), 651 (s), 635 (m), 607 cm⁻¹ (m); HR-ESI-MS: m/z (%) 347.1000 (100, [M + H]⁺, ber. für C₁₈H₁₄F₃N₂O₂⁺: 347.1002).

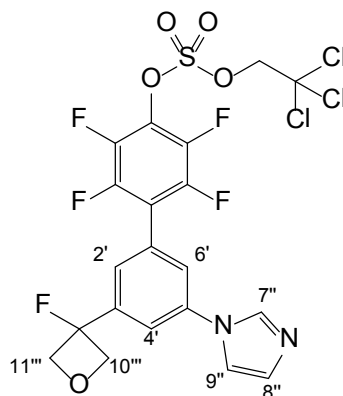
3-Fluor-3'-(3-fluoroxetan-3-yl)-5'-(1H-imidazol-1-yl)biphenyl-4-ol (**60**)



In einem 10 mL Rundkolben wurde **56** (0.116 g, 0.337 mmol), **107** (0.103 g, 0.337 mmol), Na₂CO₃ (45 mg, 0.421 mmol) und [PdCl₂(PPh₃)₂] (24 mg, 0.034 mmol) vorgelegt, mit THF/Wasser (6 mL, 4:1) suspensiert, unter Argon im Ultraschallbad entgast und anschließend während 14 h bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 24 °C abgekühlt, mit EtOAc (2x) extrahiert und mit Wasser (2x) sowie ges. wässr. NaCl-Lösung (1x) nachgewaschen. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, über Hyflo abfiltriert und am RV eingedampft. Der Rückstand wurde in MeOH gelöst, mit SiO₂ (1.5 g) versetzt, eingedampft und nachfolgende Reinigung mittels MPLC (SiO₂, 80 g Kartusche, 90 mL/min, MeOH/CH₂Cl₂ 0:100 → 2:98 → 5:95 → 10:90) ergab **60** (49 mg, 45%) als beiger Feststoff. $R_f = 0.43$ (SiO₂; MeOH/CH₂Cl₂ 2:98); Smp.: 271–273 °C; ¹H-NMR (400 MHz, *d*⁸-THF): $\delta = 4.97$ (dd, $J = 22.3, 7.2$ Hz, 2 H; H_a-C(10''',11''')), 5.03 (dd, $J = 23.1, 7.3$ Hz, 2 H; H_b-

C(10''',11'''), 5.51 (s, 1 H; HO), 6.97–7.03 (m, 1 H; H–C(5)), 7.10 (s, 1 H; H–C(8'')), 7.39–7.43 (m, 1 H; H–C(6)), 7.54 (dd, $J = 12.1, 2.2$ Hz, 1 H; H–C(2)), 7.60 (s, 1 H; H–C(9'')), 7.64–7.67 (m, 2 H; C–(2',6')), 7.79 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H; H–C(4')), 8.09 ppm (s, 1 H; H–C(7'')); ^{13}C -NMR (100 MHz, d^8 -THF): $\delta = 83.09$ (d, $^2J(\text{C},\text{F}) = 25.0$ Hz, 2 C), 97.46 (quart.), 115.58 (d, $^2J(\text{C},\text{F}) = 19.6$ Hz, quart.), 116.15 (d, $^3J(\text{C},\text{F}) = 8.6$ Hz), 118.67, 119.27, 119.96, 121.54 (d, $^3J(\text{C},\text{F}) = 8.3$ Hz), 124.28 (d, $^4J(\text{C},\text{F}) = 3.0$ Hz), 128.65, 131.47, 139.83, 142.24 (d, $^2J(\text{C},\text{F}) = 24.0$ Hz), 143.46 ppm; ^{19}F -NMR (376 MHz, d^8 -THF): $\delta = -148.81$ (quint., $^3J(\text{H},\text{F}) = 21.6$ Hz, 1 F), -138.56 bis -138.45 ppm (m, 1 F); IR(ATR): $\tilde{\nu} = 3361$ (m, br.), 3127 (m), 2961 (m), 2567 (m), 1768 (w), 1606 (m), 1582 (m), 1519 (m), 1503 (s), 1476 (m), 1449 (m), 1416 (m), 1375 (m), 1345 (w), 1329 (w), 1292 (s), 1263 (s), 1220 (s), 1179 (m), 1123 (m), 1102 (m), 1069 (s), 1057 (s), 998 (w), 966 (s), 943 (m), 923 (m), 860 (s), 833 (s), 820 (s), 794 (w), 741 (s), 717 (w), 688 (s), 655 (m), 645 (m), 635 (m), 610 cm^{-1} (w); HR-ESI-MS: m/z (%) 329.1093 (100, $[M + \text{H}]^+$, ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2^+$: 329.1096).

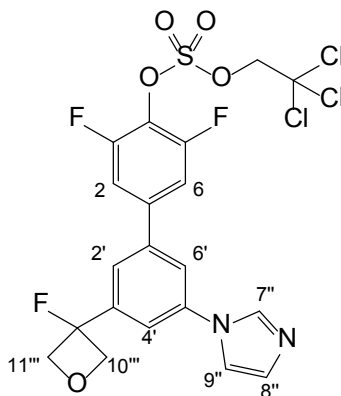
2,3,5,6-Tetrafluor-3'-(3-fluoroxetan-3-yl)-5'-(1H-imidazol-1-yl)biphenyl-4-yl-2,2,2-trichlorethyl-sulfat (61)



In einem 5 mL Kolben wurde **57** (20 mg, 0.052 mmol), NEt_3 (6 mg, 0.063 mmol), DMAP (6 mg, 0.052 mmol), THF (1.5 mL) und 2,2,2-Trichlorethylsulfochloridat (**73**; 16 mg, 0.063 mmol) analog der **AAV2** angesetzt und ergab **61** (20 mg, 45%) als dunkelgelbes Öl. $R_f = 0.42$ (SiO_2 ; EtOAc); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.87$ (dd, $J = 19.3, 8.8$ Hz, 2 H; $\text{H}_a\text{-C}(10''',11''')$), 5.03 (s, 2 H; $-\text{OCH}_2\text{CCl}_3$), 5.21 (dd, $J = 20.4, 8.7$ Hz, 2 H; $\text{H}_b\text{-C}(10''',11''')$), 7.29 (s, 1 H; H–C(8'')), 7.36 (s, 1 H; H–C(9'')), 7.52 (s, 1 H; H–C(4')), 7.71–7.78 (m, 2 H; H–C(2',6')); 7.99 ppm (s, 1 H; H–C(7'')); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 81.43, 83.15$ (d, $^2J(\text{C},\text{F}) = 24.6$ Hz, 2 C), 91.98 (quart.), 94.04 (d, $^1J(\text{C},\text{F}) = 212.0$ Hz, quart.), 118.30, 118.37 (d, $^3J(\text{C},\text{F}) = 7.3$ Hz), 123.16, 124.58, 128.83, 131.02, 135.74, 138.43, 142.14, 142.38, 142.96, 144.86 ppm; ^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -152.34$ (quint., $^3J(\text{H},\text{F}) = 19.8$ Hz, 1 F); -150.75 bis -150.6 (m, 2 F), -141.00 bis -140.88 ppm (m, 2 F);

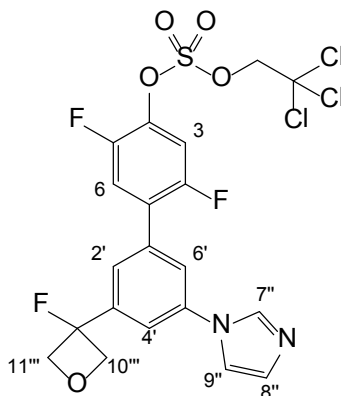
IR(ATR): $\tilde{\nu}$ = 3671 (w), 3321 (w, br.), 2987 (m), 1394 (w), 1250 (w), 1023 (s), 624 cm^{-1} (w);
 HR-ESI-MS: m/z (%): 594.9503 (100, $[M + H]^+$, ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{13}^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}^+$: 594.9497).

3,5-Difluor-3'-(3-fluoroxetan-3-yl)-5'-(1*H*-imidazol-1-yl)biphenyl-4-yl 2,2,2-trichlorethyl sulfat (62)



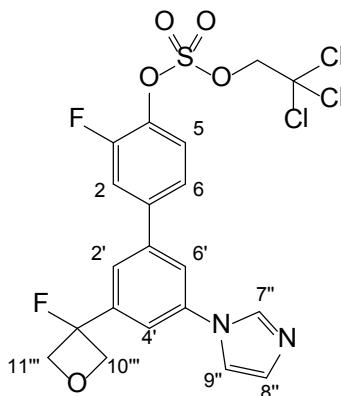
In einem 5 mL Kolben wurde **58** (0.026 g, 0.077 mmol), NEt_3 (9 mg, 0.092 mmol), DMAP (9 mg, 0.074 mmol), THF (1.5 mL) und 2,2,2-Trichlorethylsulfochloridat (**73**; 23 mg, 0.092 mmol) analog der **AAV2** angesetzt und ergab **62** (30 mg, 70%) als farbloses Öl. R_f = 0.42 (SiO_2 ; EtOAc/Heptan 90:10); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.88 (dd, J = 19.3, 8.6 Hz, 2 H; $\text{H}_a\text{-C}(10''', 11''')$), 5.00 (s, 2 H; $-\text{OCH}_2\text{CCl}_3$), 5.21 (dd, J = 20.4, 8.6 Hz, 2 H; $\text{H}_b\text{-C}(10''', 11''')$), 7.27 (s, 1 H; $\text{H-C}(8'')$), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2 H; $\text{H-C}(2,6)$), 7.37–7.39 (m, 1 H; $\text{H}_{\text{Arom.}}$), 7.53–7.57 (m, 1 H; $\text{H}_{\text{Arom.}}$), 7.67–7.71 (m, 1 H; $\text{H}_{\text{Arom.}}$), 7.74 (s, 1 H; $\text{H-C}(9'')$), 7.95 ppm (s, 1 H; $\text{H-C}(7'')$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 81.06, 83.12 (d, $^2J(\text{C},\text{F})$ = 24.7 Hz, 2 C), 92.25 (quart.), 94.14 (d, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 211.8 Hz, quart.), 111.74, 112.06, 118.33, 120.27, 121.46 (d, $^4J(\text{C},\text{F})$ = 9.1 Hz), 126.45 (d, $^3J(\text{C},\text{F})$ = 11.8 Hz, 2 C), 131.31, 132.29, 135.74, 138.88 (quart.), 140.78 (quart.), 142.42 (d, $^2J(\text{C},\text{F})$ = 24.6 Hz, quart.), 155.70 ppm (dd, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 255.7 Hz, $^3J(\text{C},\text{F})$ = 3.5 Hz, 2 C, quart.); $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -151.56 (quint., $^3J(\text{H},\text{F})$ = 19.8 Hz, 1 F), -122.74 bis -122.63 ppm (m, 2 F); IR(ATR): $\tilde{\nu}$ = 3325 (w, br.), 2943 (w), 2832 (w), 1605 (w), 1504 (w), 1417 (w), 1296 (w), 1224 (w), 1118 (w), 1022 (s), 862 (w), 834 (w), 754 (w), 689 (w), 647 cm^{-1} (w); HR-ESI-MS: m/z (%): 556.9707 (100, $[M + H]^+$, ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{15}^{35}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}^+$: 556.9714).

2,5-Difluor-3'-(3-fluoroxetan-3-yl)-5'-(1*H*-imidazol-1-yl)biphenyl-4-yl-2,2,2-trichlorethylsulfat (63)



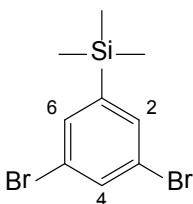
In einem 5 mL Kolben wurde **59** (0.040 g, 0.116 mmol), NEt₃ (14 mg, 0.139 mmol), DMAP (14 mg, 0.116 mmol), THF (3.0 mL) und 2,2,2-Trichlorethylsulfochloridat (**73**; 27 mg, 0.110 mmol) analog der **AAV2** angesetzt und ergab **63** (45 mg, 72%) als gelbliches Öl. $R_f = 0.42$ (SiO₂; EtOAc/Heptan 90:10); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.86$ (dd, $J = 19.7, 8.8$ Hz, 2 H; H_a-C(10'''), 11''')), 4.95 (s, 2 H; -OCH₂CCl₃), 5.17 (dd, $J = 20.5, 8.8$ Hz, 2 H; H_b-C(10'''), 11''')), 7.23 (s, 1 H; H-C(8'')), 7.34 (m, 1 H; H-C(2')), 7.40 (dd, $J = 10.0, 6.7$ Hz, 2 H; H-C(3,6)), 7.55 (m, 1 H; H-C(6')), 7.66 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H; H-C(4')), 7.71 (s, 1 H; H-C(9'')), 7.92 ppm (s, 1 H; H-C(7'')); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 80.92, 83.04$ (d, ² J (C,F) = 24.7 Hz, 2 C), 92.14 (quart.), 94.18 (d, ¹ J (C,F) = 211.5 Hz, quart.), 112.80 (d, ² J (C,F) = 28.7 Hz), 117.29 (d, ³ J (C,F) = 9.9 Hz), 118.28, 118.45 (dd, ² J (C,F) = 21.3 Hz, ³ J (C,F) = 4.0 Hz), 122.03 (d, ⁴ J (C,F) = 3.5 Hz), 123.23 (dd, ³ J (C,F) = 8.9 Hz, ⁴ J (C,F) = 2.8 Hz), 128.25 (dd, ² J (C,F) = 15.6 Hz, ³ J (C,F) = 6.6 Hz, quart.), 131.06, 135.68, 136.00 (quart.), 136.81 (dd, ³ J (C,F) = 14.5 Hz, 11.2 Hz, quart.), 138.35 (quart.), 141.82 (d, ² J (C,F) = 24.6 Hz, quart.), 150.49 (d, ¹ J (C,F) = 250.1 Hz, ⁴ J (C,F) = 3.6 Hz quart.), 154.82 ppm (d, ¹ J (C,F) = 249.7 Hz, ⁴ J (C,F) = 2.7 Hz quart.); ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): $\delta = -151.57$ (quint., ³ J (H,F) = 20.1 Hz, 1 F), -132.57 bis -132.45 (m, 1 F), -117.85 bis -117.70 ppm (m, 1 F); IR(ATR): $\tilde{\nu} = 3405$ (w, br.), 2987 (w), 1409 (w), 1250 (w), 1020 (s), 879 (w), 653 (w), 609 cm⁻¹ (w); HR-ESI-MS: m/z (%): 556.9707 (100, [M+H]⁺, ber. für C₂₀H₁₅³⁵Cl₃F₃N₂O₅S⁺: 556.9714).

3-Fluor-3'-(3-fluoroxetan-3-yl)-5'-(1H-imidazol-1-yl)biphenyl-4-yl-2,2,2-trichlorethylsulfat (64)



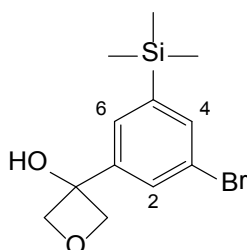
In einem 5 mL Kolben wurde **60** (0.073 g, 0.222 mmol), NEt₃ (29 mg, 0.289 mmol), DMAP (29 mg, 0.239 mmol), THF (3.0 mL) und 2,2,2-Trichlorethylsulfochloridat (**73**; 70 mg, 0.282 mmol) analog der **AAV2** angesetzt und ergab **64** (83 mg, 70%) als farbloses Öl. $R_f = 0.42$ (SiO₂; EtOAc/Heptan 90:10); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.89$ (dd, $J = 19.5, 8.8$ Hz, 2 H; H_a-C(10'''), 11'''), 4.96 (s, 2 H; -OCH₂CCl₃), 5.20 (dd, $J = 20.5, 8.8$ Hz, 2 H; H_b-C(10'''), 11'''), 7.27 (s, 1 H; H-C(8'')), 7.37 (s, 1 H; H-C(9'')), 7.46–7.52 (m, 2 H; H-C(2,6)), 7.56 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H; H-C(2')), 7.61 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H; H-C(5)), 7.65 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H; H-C(6')), 7.76 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H; H-C(4')), 7.95 ppm (s, 1 H; H-C(7'')); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 80.84, 83.14$ (d, ² J (C,F) = 24.8 Hz, 2 C), 92.32 (quart.), 93.25 (d, ¹ $J = 211.4$ Hz, quart.), 116.50 (d, ² J (C,F) = 19.5 Hz, quart.), 116.98 (d, ³ J (C,F) = 9.8 Hz), 118.35, 121.61 (d, ³ J (C,F) = 9.0 Hz), 123.97 (d, ⁵ J (C,F) = 3.6 Hz), 124.76, 131.16, 135.75, 137.33 (d, ³ J (C,F) = 12.7 Hz), 138.74, 140.98 (d, ³ J (C,F) = 6.9 Hz), 141.48, 142.15 (d, ² J (C,F) = 24.5 Hz), 154.18 ppm (d, ¹ $J = 253.4$ Hz, quart.); ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): $\delta = -151.37$ (quint., ³ J (H,F) = 20.0 Hz, 1 F), -127.11 ppm (dd, $J = 10.5, 7.8$ Hz, 1 F); IR(ATR): $\tilde{\nu} = 3675$ (w), 2988 (w), 2901 (w), 1514 (w), 1394 (w), 1249 (w), 1065 (w), 903 (s), 723 (s), 649 cm⁻¹ (m); HR-ESI-MS: m/z (%): 540.9768 (100, [M + H]⁺, ber. für C₂₀H₁₆³⁵Cl₂³⁷ClF₂N₂O₅S⁺: 540.9779).

(3,5-Dibromphenyl)(trimethyl)silan (**67**)^[161]



Unter Argon wurde eine Lösung von 1,3,5-Tribrombenzol (1.00 g, 3.18 mmol) in Diethylether (25 mL) vorgelegt und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt, wobei sich eine feine Suspension bildete. Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde während 10 min 1.6 M *n*BuLi in Hexan (2.20 mL, 3.49 mmol) zugetropft und während 3 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nachgerührt. Chlortrimethylsilan (0.424 g, 3.91 mmol) wurde in einer Portion bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde während 30 min auf $24\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Das Lösungsmittel wurde eingedampft, der Rückstand mit Heptan versetzt und das LiCl durch Filtration entfernt. Eindampfen des Filtrats am RV ergab **67** (0.780 g, 80%) als braune Flüssigkeit, welches als Rohprodukt weiter verwendet wurde. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.28$ (s, 9 H; $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 7.53 (d, $J = 1.8$ Hz, 2 H; H-C(2,6), 7.64 ppm (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H; H-C(4)).

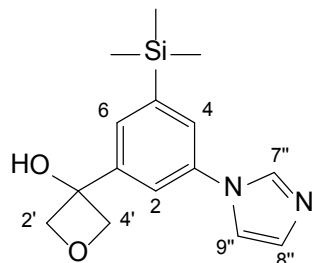
3-[3-Brom-5-(trimethylsilyl)phenyl]-3-oxetan (**68**)



Unter Argon wurde eine Lösung von **67** (350 mg, 1.14 mmol, roh) in Diethylether (4.8 mL) vorgelegt und während 10 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 1.6 M *n*BuLi in Hexan (0.78 mL, 1.25 mmol) versetzt. Die Reaktion wurde während 2.5 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ während 10 min mit Oxetan-3-on (**36**; 100 mg, 1.25 mmol) als Lösung in Diethylether (1.3 mL) versetzt. Nachdem die Reaktion während 1 h bei $24\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt hat, wurde das Gemisch mit EtOAc (2x) extrahiert, mit Wasser (2x) und ges. wässr. NaCl-Lösung nachgewaschen, die org. Phasen mit MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Die Reinigung mittels MPLC (SiO_2 , 80 g Kartusche, 60 mL/min, EtOAc/Heptan 10:90 \rightarrow 20:80 \rightarrow 30:70 \rightarrow 100:0) ergab **68** (229 mg, 67%) als gelbliches Öl. $R_f = 0.35$ (SiO_2 ; Heptan:EtOAc 80:20); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.29$ (s, 9 H; $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 2.96 (s, 1 H, OH), 4.89 (s, 4 H, H_{Oxetan}), 7.58 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1 $\text{H}_{\text{Arom.}}$), 7.64 (dd, $J = 1.7, 0.9$ Hz, 1 $\text{H}_{\text{Arom.}}$), 7.74 ppm (t, $J = 1.9$ Hz, 1 $\text{H}_{\text{Arom.}}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): n.b.; IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3675$ (w), 3117 (w), 2954 (w),

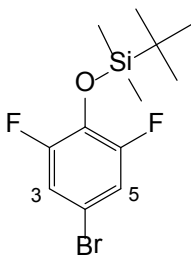
2929 (w), 2858 (w), 1605 (m), 1499 (m), 1462 (m), 1405 (w), 1391 (w), 1362 (w), 1324 (w), 1251 (s), 1176 (m), 1106 (w), 1059 (m), 1012 (w), 976 (m) 908 (s), 835 (s), 809 (s), 781 (s), 750 (m), 732 (s), 700 (s), 656 (m), 619 cm^{-1} (m).

3-[3-(1*H*-Imidazol-1-yl)-5-(trimethylsilyl)phenyl]-3-oxetanol (**69**)



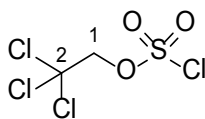
In einem 5 mL Vial wurde **68** (190 mg, 0.631 mmol), CuCl (11.5 mg, 0.116 mmol), K_2CO_3 (87.0 mg, 0.631 mmol) und Imidazol (43.0 mg, 0.631 mmol) vorgelegt, in NMP (300 μL) gelöst und mit Acetylaceton (26.3 mg, 0.262 mmol) versetzt. Das bläuliche Reaktionsgemisch wurde unter Argon während 15 h bei 120 °C gerührt. Das Gemisch wurde mit EtOAc (2x) extrahiert, mit Wasser (3x) und ges. wässr. NaCl-Lösung nachgewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Eine Reinigung mittels MPLC (SiO_2 , 20 g, 20 mL/min, EtOAc/MeOH 100:0 \rightarrow 90:10 \rightarrow 80:20 \rightarrow 70:30) ergab **69** (80.1 mg, 44%) als weissen Feststoff, wobei 70 mg Edukt rückgewonnen wurden und die Ausbeute somit auf 81% korrigiert werden konnte. $R_f = 0.14$ (SiO_2 ; MeOH:EtOAc 10:90); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD): $\delta = 0.34$ (s, 9 H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 4.87 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H, $\text{H}_a\text{-C}(2',4')$), 4.94 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H; $\text{H}_b\text{-C}(2',4')$), 7.18 (s, 1 H; $\text{H-C}(8'')$), 7.60 (dd, $J = 2.2, 0.8$ Hz, 1 $\text{H}_{\text{Arom.}}$), 7.61 (s, 1 H; $\text{H-C}(9'')$), 7.75–7.79 (m, 1 $\text{H}_{\text{Arom.}}$), 7.87 (dd, $J = 0.9, 1.7$ Hz, 1 $\text{H}_{\text{Arom.}}$), 8.18 ppm (s, 1 H, $\text{H-C}(7'')$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD): $\delta = -1.19, 48.79, 49.21, 75.66, 87.09, 119.57, 126.15, 129.64, 130.28, 138.31, 144.87, 146.50$ ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3116$ (w), 2955 (w), 2875 (w), 2208 (w), 1604 (m), 1500 (m), 1471 (m), 1422 (w), 1377 (w), 1344 (w), 1322 (w), 1270 (m), 1249 (m), 1179 (m), 1131 (w), 1089 (w), 1059 (m), 1014 (w), 964 (m), 932 (m), 910 (m), 872 (m), 831 (s), 728 (s), 688 (s), 658 (m), 641 (m), 623 (m), 609 cm^{-1} (m).

(4-Brom-2,6-difluorophenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (71)



Zu einer Lösung von 2,6-Difluor-4-bromphenol (1.00 g, 4.78 mmol) in CH_2Cl_2 (16 mL) wurde bei 24 °C Imidazol (0.638 g, 9.380 mmol) und TBDMSCl (1.197 g, 7.940 mmol) zugegeben. Nach 5 min Rühren bei 24 °C wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben, mit CH_2Cl_2 (2x) extrahiert, mit Wasser (2x) nachgewaschen, die organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am RV eingedampft. Eine Reinigung mittels MPLC (SiO_2 ; 80 g Kartusche, 80 mL/min, Heptan) ergab **71** (1.53 g, 99%) als farblose Flüssigkeit. $R_f = 0.64$ (SiO_2 ; Heptan); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.19$ (s, 6 H; $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.01 (s, 9 H; $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 7.00–7.09 ppm (m, 2 H; H–C(3,5)); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.84$ (2 C), 18.59 (quart.), 25.57 (3 C), 111.39 (t, $^3J(\text{C},\text{F}) = 11.3$ Hz, quart.), 115.77 (dd, $^2J(\text{C},\text{F}) = 18.0$ Hz, $^4J(\text{C},\text{F}) = 8.3$ Hz, 2 C), 132.42 (t, $^2J(\text{C},\text{F}) = 15.4$ Hz, quart.), 155.30 ppm (dd, $^1J(\text{C},\text{F}) = 249.4$ Hz, $^3J(\text{C},\text{F}) = 6.3$ Hz, 2 C, quart.); $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -126.76$ ppm (d, $J = 6.6$ Hz 2 F); IR(ATR): $\tilde{\nu} = 2932$ (w), 2888 (w), 2860 (w), 1580 (w), 1541 (w), 1503 (s), 1472 (w), 1464 (w), 1425 (m), 1392 (w), 1364 (w), 1311 (m), 1251 (s), 1194 (w), 1031 (s), 911 (m), 833 (s), 783 (s), 731 (w), 687 (w), 634 (w), 615 cm^{-1} (w).

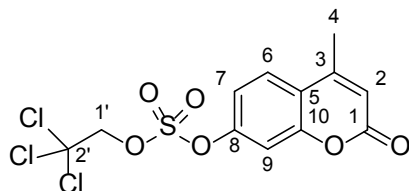
2,2,2-Trichlorethyl-sulfochloridat (73)



Die Reaktion wurde unter Argon und trockenen Bedingungen durchgeführt. In einem 100 mL Zweihalsrundkolben wurde Sulfurylchlorid (8.13 mL, 0.10 mol, frisch destilliert bei 1013 mbar / 95 °C; farblose Flüssigkeit) in Et_2O (10 mL) verdünnt und auf -78 °C abgekühlt. Danach wurde eine Lösung von 2,2,2-Trichlorethanol (15 g, 0.10 mol) und Pyridin (8.10 mL, 0.10 mol) in Et_2O (18.2 mL) während 1 h zugetropft. Das Reaktionsgemisch rührte während 14 h bei 24 °C. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert, mit Et_2O (3x) gewaschen und am RV eingedampft. Eine Vakuum-Destillation des Rückstands (90 °C / 0 mbar) ergab das Produkt **73** (17.69 g, 71%) als farblose Flüssigkeit, welche unter Argon bei -20 °C gelagert wurde. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.92$ ppm (s, 2 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3):

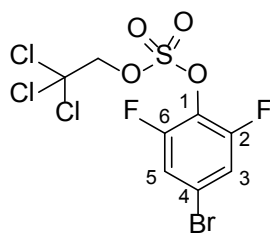
$\delta = 81.31$ (1), 91.44 ppm (2); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3855$ (w, br.), 3685 (m), 3675 (m), 3224 (w, br.), 2987 (s, br.), 2901 (s, br.), 2254 (w), 2112 (w), 1933 (w, br.), 1451 (m), 1406 (s), 1394 (s), 1382 (s), 1250 (s), 1229 (s), 1193 (m), 1056 (s, br.), 903 (s), 879 (m), 780 (w), 725 (s), 650 (w), 612 cm^{-1} (w).

4-Methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl-(2,2,2-trichlorethyl)-sulfate (76)



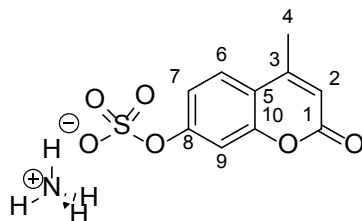
In einem 25 mL Kolben wurde 7-Hydroxy-4-methyl-2H-chromen-2-on (**10**; 250 mg, 1.42 mmol), NEt_3 (0.24 mL, 1.70 mmol), DMAP (173 mg, 1.42 mmol), THF (8.0 mL) und 2,2,2-Trichlorethylsulfochloridat (**73**; 422 mg, 1.70 mmol) analog der **AAV2** angesetzt und ergab **76** (473 mg, 86%) als weisser Feststoff. $R_f = 0.30$ (SiO_2 ; EtOAc/Heptan 30:70); Smp.: $130.3\text{--}130.6$ $^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.45$ (d, $J = 1.3$ Hz, 3 H; H-C(4)), 4.88 (s, 2 H; H-C(1')), 6.33 (q, $J = 1.4$ Hz, 1 H; H-C(2)), 7.33 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1 H; H-C(7)), 7.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H; H-C(9)), 7.68 ppm (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H; H-C(6)); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.77$ (C(4)), 80.69 (C(1')), 92.13 (C(2')), 110.09 (C(9)), 115.66 (C(2)), 117.08 (C(7)), 119.53 (C(3/5)), 126.26 (C(6)), 151.37 (C(5/3)), 151.58 (C(10)), 154.19 (C(8)), 159.74 ppm (C(1)); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3074$ (w), 2969 (w), 1719 (s), 1701 (s), 1626 (m), 1611 (m), 1574 (w), 1493 (w), 1416 (s), 1380 (s), 1326 (w), 1260 (m), 1227 (w), 1206 (s), 1183 (m), 1142 (w), 1115 (m), 1091 (m), 1069 (m), 1042 (w), 1017 (w), 1002 (s), 978 (s), 944 (w), 900 (m), 869 (s), 849 (s), 819 (s), 782 (s), 764 (s), 720 (s), 707 (s), 682 (w), 638 (s), 613 cm^{-1} (m).

4-Brom-2,6-difluorphenyl-(2,2,2-trichlorethyl)-sulfat (77)



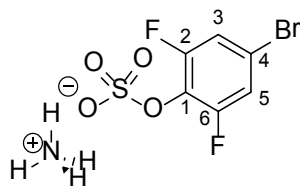
In einem 25 mL Kolben wurde 4-Brom-2,6-difluorphenol (**75**; 300 mg, 1.44 mmol), NEt_3 (0.24 mL, 1.72 mmol), DMAP (175 mg, 1.44 mmol), THF (8.0 mL) und 2,2,2-Trichlorethylsulfochloridat (**73**; 427 mg, 1.72 mmol) analog der **AAV2** angesetzt und ergab **77** (590 mg, 98%) als gelbliches Öl. $R_f = 0.59$ (SiO_2 ; EtOAc/Heptan 20:80); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.95$ (s, 2 H; CH_2CCl_3), 7.27 ppm (dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 2 H; H-C(3,5)); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 81.05, 92.19, 117.04$ (C(3,5)), 121.11, 126.16, 155.37 ppm (C(2,6)); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3074$ (w), 3037 (w), 2981 (w), 1603 (m), 1580 (w), 1557 (w), 1493 (m), 1445 (m), 1419 (s), 1377 (w), 1309 (w), 1260 (w), 1215 (m), 1181 (s), 1142 (w), 1082 (m), 1040 (s), 995 (s), 888 (m), 868 (s), 847 (s), 821 (s), 784 (s), 751 (m), 716 (s), 691 (s) 622 cm^{-1} (s).

Ammonium 4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl sulfat (78)



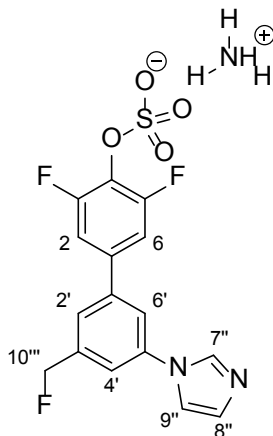
In einem 10 mL Kolben wurde **76** (100 mg, 0.258 mmol), MeOH/THF (5 mL, 3.5:1), Ammoniumformiat (98 mg, 1.55 mmol) und Zinkstaub (33.7 mg, 0.52 mmol) analog der **AAV3** angesetzt und ergab **78** (53 mg, 75%) als weissen, flockigen Feststoff. Smp.: $265.5\text{ }^\circ\text{C}$ (Zersetzung); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 2.47$ (d, $J = 1.2$ Hz, 3 H; H-C(4)), 6.34 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H; H-C(2)), 7.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H; H-C(7)), 7.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H; H-C(9)), 7.77–7.83 ppm (m, 1 H; H-C(6)); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3526$ (w, br.), 2935 (w), 2472 (s, br.), 1613 (w, br.), 1203 (m, br.), 1061 (w), 983 cm^{-1} (w, br.); HR-ESI-MS (neg.): m/z (%): 254.9959 (42, $[\text{M-H}]^-$, ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_6\text{S}^-$: 254.9969).

Ammonium-4-brom-2,6-difluorphenyl-sulfat (**79**)



In einem 10 mL Kolben wurde **77** (100 mg, 0.258 mmol), MeOH/THF (4.5 mL, 3.5:1), Ammoniumformiat (90 mg, 1.42 mmol) und Zinkstaub (31.1 mg, 0.48 mmol) analog der **AAV3** angesetzt und ergab **79** (68 mg, 93%) als weissen, flockigen Feststoff. Smp.: 186 °C (Zersetzung); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 7.31\text{--}7.41$ ppm (m, 2 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): $\delta = 99.98, 115.89, 154.61, 157.13$ ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3523$ (w, br.), 2933 (m), 2446 (s, br.), 1398 (w), 1388 (w), 1290 (w, br.), 1202 (m), 1070 (w), 1061 (w), 1030 (w), 950 cm^{-1} (w); HR-ESI-MS (neg.): m/z (%): 288.8807 (50, $[\text{M-NH}_4^+]^-$, ber. für $\text{C}_6\text{H}_2^{81}\text{BrF}_2\text{O}_4\text{S}^-$: 288.8810).

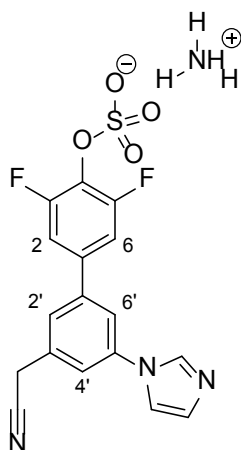
Ammonium-3,5-difluor-3'-(fluormethyl)-5'-(1H-imidazol-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl-sulfat (**80**)



In einem 10 mL Kolben wurde **102** (55 mg, 0.107 mmol), MeOH/THF (1.8 mL, 3.5:1), Ammoniumformiat (49 mg, 0.64 mmol) und Zinkstaub (20.9 mg, 0.32 mmol) analog der **AAV3** angesetzt und ergab **80** (32 mg, 75%) als weissen, flockigen Feststoff. $R_f = 0.09$ (SiO_2 ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}(25\%)$ 80:16:4); Smp.: 258 °C (Zersetzung); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 5.58$ (d, $J = 47.2$ Hz, 2 H; $\text{H-C}(10''')$), 7.23 (t, $J = 51.2$ Hz, 3 H; NH_4^+), 7.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H; $\text{H-C}(2,6)$), 7.89 (s, 1 H; $\text{H-C}(8'')$), 7.91 (s, 1 H; $\text{H-C}(4')$), 7.97 (s, 1 H; $\text{H-C}(2'')$), 8.17 (s, 1 H; $\text{H-C}(6')$), 8.41 (s, 1 H; $\text{H-C}(9'')$), 9.71–9.77 ppm (m, 1 H; $\text{H-C}(7'')$); $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 83.29$ (d, $J = 164.5$ Hz; $\text{C}(10''')$), 110.66 (d, $J = 24.4$ Hz; $\text{C}(2,6)$), 120.07 (d, $J = 6.3$ Hz; $\text{C}(4')$), 120.17 ($\text{C}(6')$), 120.60 ($\text{C}(9'')$), 121.73 ($\text{C}(8'')$), 126.21 (d, $J = 5.7$ Hz; $\text{C}(2'')$), 129.89 (t, $J = 15.6$ Hz; $\text{C}(4)$), 134.67 (t, $J = 9.0$ Hz;

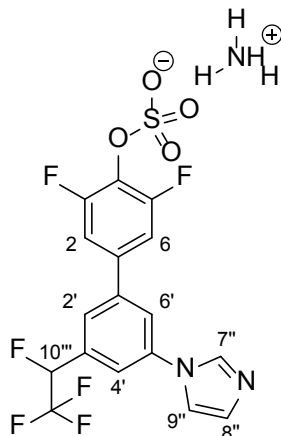
C(1)), 134.95 (C(7'')), 135.92 (C(5')), 139.10 (d, $J = 17.2$ Hz; C(3')), 139.65 (C(1')), 156.81 ppm (dd, $J = 249.9, 5.9$ Hz; C(3,5)); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 1592$ (w), 1516 (w), 1477 (w), 1415 (w), 1383 (w), 1327 (w), 1252 (s), 1029 (s), 857 (s), 823 (m), 755 (m), 706 (s), 657 (s), 641 cm^{-1} (s); HR-ESI-MS (neg.): m/z (%): 383.0317 (42, $[M-H]^+$, ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^-$: 383.0319).

Ammonium-3'-(cyanomethyl)-3,5-difluor-5'-(1*H*-imidazol-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl-sulfat (81)



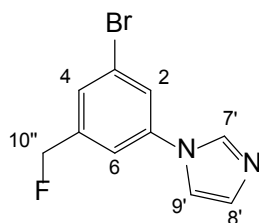
In einem 10 mL Kolben wurde **103** (15.6 mg, 0.030 mmol), MeOH/THF (2.5 mL, 3.5:1), Ammoniumformiat (23 mg, 0.365 mmol) und Zinkstaub (7 mg, 0.107 mmol) analog der **AAV3** (es wurden zwei MPLC-Reinigungen durchgeführt, da nach der Ersten ein dreifacher Überschuss an NH_4^+ -Gegenionen vorhanden war) angesetzt und ergab **81** (5 mg, 41%) als weissen, flockigen Feststoff. $R_f = 0.05$ (SiO_2 ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}(25\%)$ 80:16:4); Smp.: 261 °C (Zersetzung); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 4.17$ (s, 2 H; CH_2CN), 7.03–7.25 (t, $J = 51.0$ Hz, 4 H; NH_4^+), 7.57–7.64 (m, 3 H; H–C(2,6), $\text{H}_{\text{Imidazol}}$), 7.75–7.79 (m, 1 H; H–C(4')), 7.84 (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H; H–C(2')), 8.05 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H; H–C(6')), 8.19 (s, 1 H; $\text{H}_{\text{Imidazol}}$), 9.20 (s, 1 H; $\text{H}_{\text{Imidazol}}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 22.44$ (CH_2CN), 110.64 (d, $J = 24.2$ Hz; C(2,6)), 118.65 (CN), 118.95 (C(6')), 119.68 ($\text{C}_{\text{Imidazol}}$), 120.44 (4'), 125.07 ($\text{C}_{\text{Imidazol}}$), 126.37 (C(2')), 129.89 (t, $J = 15.6$ Hz; C(4)), 134.18 (C(3')), 134.78 (t, $J = 8.9$ Hz; C(1)), 135.37 ($\text{C}_{\text{Imidazol}}$), 136.82 (C(5')), 139.97 (C(1')), 156.80 (dd, $J = 249.9, 6.0$ Hz; C(3,5)); $^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = -123.24$; IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3144$ (w), 1594 (w), 1547 (w), 1519 (w), 1481 (w), 1446 (w), 1412 (w), 1334 (w), 1267 (m), 1250 (m), 1170 (w), 1072 (m), 1003 (w), 937 (w), 870 (w), 859 (w), 842 (w), 816 (m), 757 (m), 708 (m), 679 (w), 652 (m), 636 cm^{-1} (m); HR-ESI-MS (pos.): m/z (%): 392.0511 (22, $[M+H]^+$, ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}^+$: 392.0511).

Ammonium-3,5-difluor-3'-(1*H*-imidazol-1-yl)-5'-(1,2,2,2-tetrafluorethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl sulfat (82**)**



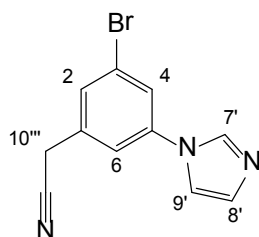
In einem 10 mL Kolben wurde **104** (18 mg, 0.031 mmol), MeOH/THF (1 mL, 3.5:1), Ammoniumformiat (12 mg, 0.185 mmol) und Zinkstaub (4.0 mg, 0.062 mmol) analog der **AAV3** angesetzt und ergab **82** (10.5 mg, 73%) als weissen, flockigen Feststoff. $R_f = 0.11$ (SiO₂; CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH(25%) 80:16:4); Smp.: 176–177 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 6.53$ (dq, $J = 42.9, 6.4$ Hz, 1 H; H-C(10'')), 7.09 (t, $J = 51.1$ Hz, 1 H; NH₄⁺), 7.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H; H-C(2,6)), 7.66 (s, 1 H; H-C(8'')), 7.93 (s, 1 H; H-C(4')), 7.99 (s, 1 H; H-C(2')), 8.23–8.28 (m, 2 H; H-C(6',9'')), 9.31 ppm (s, 1 H; H-C(7'')); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 87.23$ (dq, $J(C,F) = 182.7, 34.5$ Hz; C(10'')), 110.81 (d, $J(C,F) = 24.6$ Hz; C(2,6)), 119.09 (d, $J(C,F) = 7.1$ Hz; C(4')), 119.97 (C(9'')), 121.94 (C(6')), 122.07 (qd, $J =$ teilweise vom Rauschen verdeckt; CF₃), 124.46 (C(8'')), 125.47 (d, $J(C,F) = 6.5$ Hz; C(2')), 130.14 (t, $J(C,F) = 15.5$ Hz; C(4)), 132.68 (d, $J(C,F) = 20.3$ Hz; C(3')), 134.27 (t, $J(C,F) = 9.1$ Hz; C(1)), 135.54 (C(7'')), 136.82 (C(5')), 140.08 (C(1')), 156.83 ppm (dd, $J(C,F) = 250.1, 6.0$ Hz; C(3,5)); ¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = -123.10, -77.31, -77.27$ ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu} = 1593$ (w), 1517 (m), 1475 (w), 1415 (w), 1254 (s), 1185 (m), 1144 (m), 985 (w), 883 (w), 843 (m), 758 (m), 704 (s), 657 cm⁻¹ (s); HR-ESI-MS (pos.): m/z (%): 453.0337 (87, [M + H]⁺, ber. für C₁₇H₁₁F₆N₂O₄S⁺: 453.0338).

1-[3-Brom-5-(fluormethyl)phenyl]-1*H*-imidazol (**83**)



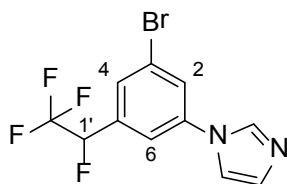
In einem 5 mL Rundkolben wurde ein Gemisch von **88** (1.50 g, 5.60 mmol), Cu(I)Cl (0.105 g, 1.06 mmol), K₂CO₃ (1.16 g, 8.40 mmol) und Imidazol (0.381 g, 5.60 mmol) in NMP (2.8 mL) suspensiert. Unter Argon wurde bei 24 °C Acetylaceton (0.224 g, 2.24 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde während 4 h bei 120 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 24 °C abgekühlt, mit EtOAc (2x) extrahiert, mit Wasser (1x) und ges. wässr. NaCl-Lösung (4x) nachgewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am RV eingedampft. Der Rückstand wurde in MeOH gelöst, mit SiO₂ (2 g) suspensiert, eingedampft und die Reinigung mittels MPLC (SiO₂; 80 g Kartusche, 80 mL/min, Cyclohexan/EtOAc 70:30 → 60:40 → 50:50 → 40:60 → 0:100) ergab **83** (0.33 g, 23%) als beigen Feststoff. $R_f = 0.38$ (SiO₂; Cyclohexan/EtOAc 60:40); Smp.: 56–57 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.33$ (d, $J = 47.0$ Hz, 2 H; H–C(10'')), 7.16 (br., s, 1 H; H–C(8')), 7.24 (br., s, 1 H; H–C(9')), 7.26–7.29 (m, 1 H; H–C(6)), 7.38 (s, 1 H; H–C(4)), 7.45 (s, 1 H; H–C(2)), 7.82 ppm (br., s, 1 H; H–C(7')); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 82.58$ (d, $^1J(\text{C},\text{F}) = 170.8$ Hz), 117.98 (d, $^3J(\text{C},\text{F}) = 7.0$ Hz), 123.44, 124.14 (d, $^5J(\text{C},\text{F}) = 1.7$ Hz), 126.78, 126.99 (quart.), 128.30 (d, $^3J(\text{C},\text{F}) = 6.8$ Hz), 130.94, 138.56 (quart.), 140.11 ppm (d, $^2J(\text{C},\text{F}) = 18.1$ Hz, quart.); ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): $\delta = 32.01$ ppm (t, $^1J(\text{H},\text{F}) = 47.2$ Hz, 1 F); IR(ATR): $\tilde{\nu} = 3170$ (w), 3111 (w), 3034 (w), 2955 (w), 2897 (w), 1703 (w), 1609 (m), 1583 (s), 1504 (s), 1456 (m), 1381 (m), 1309 (s), 1298 (m), 1255 (m), 1205 (m), 1137 (w), 1114 (m), 1069 (s), 1014 (m), 998 (m), 966 (s), 907 (m), 892 (m), 850 (s), 748 (s), 720 (s), 689 (s), 655 (m), 636 (m), 618 cm⁻¹ (m); HR-ESI-MS: m/z (%): 254.9923 (100, [M + H]⁺, ber. für C₁₀H₉⁷⁹BrFN₂O⁺: 254.9928).

[3-Bromo-5-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl]acetonitrile (**84**)



In einem 5 mL Rundkolben wurde ein Gemisch von **90** (0.436 g, 1.586 mmol), Cu(I)Cl (0.029 g, 0.292 mmol), K₂CO₃ (0.219 g, 1.586 mmol) und Imidazol (0.108 g, 1.586 mmol) in NMP (0.8 mL) suspensiert. Unter Argon wurde bei 24 °C Acetylaceton (0.066 g, 0.660 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde während 14 h bei 120 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 24 °C abgekühlt, mit EtOAc (2x) extrahiert, mit Wasser (1x) und ges. wässr. NaCl-Lösung (4x) nachgewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am RV eingedampft. Der Rückstand wurde in MeOH gelöst, mit SiO₂ (2 g) suspensiert, eingedampft und die Reinigung mittels MPLC (SiO₂; 80 g Kartusche, 80 mL/min, Cyclohexan/EtOAc 70:30 → 60:40 → 50:50 → 40:60 → 0:100) ergab **84** (0.33 g, 23%) als beigen Feststoff. $R_f = 0.25$ (SiO₂; Cyclohexan/EtOAc 50:50); Smp.: 136–137 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.82$ (s, 2 H; H-C(10''')), 7.22 (br., s, 1 H; H-C(8')), 7.27 (br., s, 1 H; H-C(9')), 7.32 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H; H-C(2)), 7.49 (t, $J = 1.5$ Hz, 1 H; H-C(4)), 7.54 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H; H-C(6)), 7.85 ppm (br., s, 1 H; H-C(7')); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.05, 116.05, 117.77, 119.34, 123.99, 124.09, 129.69, 130.96, 133.54$ (quart.), 135.22 (quart.), 138.78 ppm (quart.); HR-ESI-MS: m/z (%): 261.9975 (100, [M + H]⁺, ber. für C₁₁H₉⁷⁹BrFN₂O⁺: 261.9974).

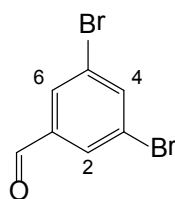
1-(3-Brom-5-(1,2,2,2-tetrafluorethyl)phenyl)-1*H*-imidazol (**85**)



In einem 5 mL Rundkolben wurde ein Gemisch von **95** (1.50 g, 4.47 mmol), Cu(I)Cl (81 mg, 0.822 mmol), K₂CO₃ (0.645 g, 4.67 mmol) und Imidazol (0.304 g, 4.47 mmol) in NMP (2.2 mL) suspensiert. Unter Argon wurde bei 24 °C Acetylaceton (0.186 g, 1.858 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde während 14 h bei 120 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 24 °C abgekühlt, mit EtOAc (2x) extrahiert, mit Wasser (1x) und ges.

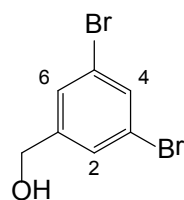
wässr. NaCl-Lösung (4x) nachgewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am RV eingedampft. Der Rückstand wurde in MeOH gelöst, mit SiO₂ (2 g) suspensiert, eingedampft und die Reinigung mittels MPLC (SiO₂; 80 g Kartusche, 80 mL/min, Cyclohexan/EtOAc 60:40 → 50:50 → 40:60 → 0:100) ergab **85** (0.351 g, 24%) als gelbliches Öl. $R_f = 0.17$ (SiO₂; Cyclohexan/EtOAc 50:50); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.65$ (dq, $J = 44.0$, 5.8 Hz, 1 H; H-C(1')), 7.25 (s, 1 H; H_{imidazol}), 7.29 (s, 1 H; H_{imidazol}), 7.44 (s, 1 H; H-C(6)), 7.60 (s, 1 H; H-C(4)), 7.68 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H; H-C(2)), 7.88 ppm (s, 1 H; H_{imidazol}); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 87.65$ (dq, $J(C,F) = 189.9, 35.6$ Hz; C(1')), 118.18 (C_{imidazol}), 118.61 (d, $J(C,F) = 7.8$ Hz; C(6)), 124.10 (C(3)), 126.55 (d, $J(C,F) = 1.1$ Hz; C(2)), 129.01 (C(4)), 129.08 (C(5)), 131.37 (C_{imidazol}), 134.03 (CF₃, im Rauschen verdeckt), 135.60 (C_{imidazol}), 138.97 ppm (C(1)); IR(ATR): $\tilde{\nu} = 1690$ (w), 1609 (w), 1585 (m), 1495 (m), 1457 (w), 1360 (w), 1308 (w), 1271 (m), 1183 (s), 1106 (m), 1058 (s), 1011 (w), 904 (w), 871 (w), 839 (m), 754 (m), 727 (s), 683 (m), 658 cm⁻¹ (s); HR-EI-MS: m/z (%): 323.9705 (100, [M]⁺, ber. für C₁₁H₇BrF₄N₂⁺: 323.9708).

3,5-Dibrombenzaldehyd (**86**)^[162]



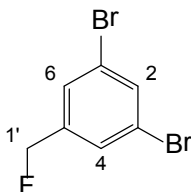
Eine Lösung aus 1,3,5-Tribrombenzol (**35**; 10.0 g, 31.8 mmol) in Et₂O (250 mL) wurde auf -70 °C (IT) abgekühlt. Zur entstandenen Suspension wurde während 15 min unterhalb einer Temperatur von -68 °C *n*BuLi (20.9 mL, 33.4 mmol, 1.6 M in Hexan) zugetropft und während 45 min bei -70 °C nachgerührt. Während 10 min wurde DMF (7.50 mL, 95.3 mmol, abs.) bei -70 °C tropfenweise zugegeben, das Gemisch während 1 h bei -70 °C nachgerührt und anschliessend bei -70 °C mit wässriger HCl-Lösung (80 mL, 10%) versetzt. Das Gemisch wurde auf 24 °C erwärmt, während 15 h bei 24 °C nachgerührt und anschliessend mit EtOAc (2x) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Wasser (2x) nachgewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am RV eingedampft. Reinigung mittels Flashsäulenchromatographie (SiO₂; Cyclohexan/EtOAc 95:5) ergab **86** (6.80 g, 81%) als gelblichen Feststoff. $R_f = 0.50$ (Cyclohexan/EtOAc 90:10); Smp.: 90–91 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.90$ (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H, H-C(4)), 7.93 (d, $J = 1.8$ Hz, 2 H; H-C(2,6)), 9.90 ppm (s, 1 H; -CHO).

(3,5-Dibromphenyl)methanol (**87**)^[163]



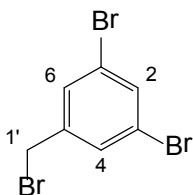
Zu einer Suspension von 3,5-Dibrombenzaldehyd (**86**; 3.00 g, 11.4 mmol) in MeOH (25 mL) wurde bei 0 °C NaBH₄ (220 mg, 5.70 mmol) in einer Portion zugegeben und das Gemisch rührte bei 0 °C während 1 h nach. Durch Zugabe von ges. wässr. HCl-Lösung wurde der pH auf 2 gestellt. Das Gemisch wurde am RV eingedampft, der Rückstand wurde mit EtOAc (3x) extrahiert, mit Wasser (2x) nachgewaschen, die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am RV eingedampft. Reinigung mittels Flashsäulenchromatographie (SiO₂; EtOAc/Cyclohexan 10:90) ergab **87** (2.5 g, 83%) als gelblichen Feststoff. Smp.: 106–107 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.87 (s, 1 H, OH), 4.66 (s, 2 H, –CH₂OH), 7.43–7.46 (m, 2 H, H–C(2,6)), 7.58 ppm (t, *J* = 1.7 Hz, 1 H, H–C(4)).

1,3-Dibrom-5-(fluormethyl)benzol (**88**)



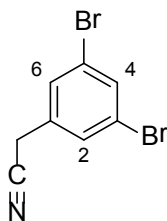
Zu einer Lösung von (3,5-Dibromphenyl)methanol (**87**; 0.90 g, 3.38 mmol) in CH₂Cl₂ (34 mL) wurde bei 24 °C während 5 min DAST (2.07 g, 12.9 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch während 14 h bei 24 °C nachgerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. wässr. NaHCO₃-Lösung (10 mL) gestoppt, mit CH₂Cl₂ (2x) extrahiert, mit Wasser (3x) nachgewaschen, die organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am RV eingedampft. Reinigung mittels MPLC (SiO₂; ISCO-Flashmaster, 40 g Kartusche, Cyclohexan/EtOAc 100:0 → 90:10 → 0:100) ergab **88** (0.68 g, 75%) als weissen Feststoff. *R*_f = 0.70 (EtOAc/Cyclohexan 10:90); Smp.: 40–41 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.32 (d, *J* = 47.1 Hz; 2 H; H–C(1')), 7.45 (s, 2 H; H–C(4,6)), 7.66 ppm (s, 1 H; H–C(2)); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 82.68 (d, ¹*J*(C,F) = 171.0 Hz; C(1')), 123.29 (C(2)), 128.73 (d, ³*J*(C,F) = 6.8 Hz; C(4,6)), 134.30 (d, ⁴*J*(C,F) = 2.3 Hz; C(1,3)), 140.11 ppm (d, ²*J*(C,F) = 18.0 Hz; C(3,5)); ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = –78.26 ppm; IR(ATR): $\tilde{\nu}$ = 3071 (w), 2882 (w), 1589 (m), 1557 (s), 1456 (w), 1424 (s), 1367 (m), 1349 (w), 1291 (w), 1250 (w), 1206 (m), 1101 (s), 1068 (w), 1016 (m), 983 (s), 845 (s), 667 (m), 614 cm^{–1} (s).

1,3-Dibrom-5-(brommethyl)benzol (**89**)^[164]



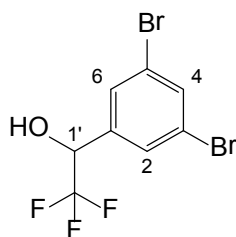
Zu einer Lösung von CBr_4 (4.45 g, 13.4 mmol) und (3,5-Dibromphenyl)methanol (**87**; 3.86 g, 10.8 mmol) in THF (26 mL) wurde eine Lösung aus Triphenylphosphin (3.53 g, 13.5 mmol) in THF (3 mL) während 5 min bei 24 °C zugetropft. Das Gemisch rührte während 16 h bei 24 °C, wurde danach mit MeOH (1.7 mL) versetzt und am RV eingedampft. Lösen des Rückstands in CH_2Cl_2 (5 mL) und Flashsäulenchromatographie (SiO_2 ; Hexan) ergaben **89** (3.26 g, 92%) als weissen Feststoff. Smp.: 94–95 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.36$ (s, 2 H; CH_2Br), 7.47 (d, $J = 1.7$ Hz, 2 H; H–C(4,6)), 7.60 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H; H–C(2)).

2-(3,5-Dibromphenyl)acetonitril (**90**)



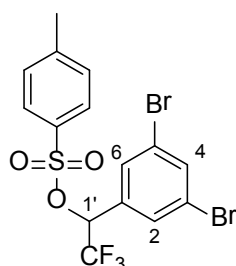
Ein Gemisch bestehend aus 3,5-Dibrombenzylbromid (**89**; 1.03 g, 3.13 mmol), KCN (0.87 g, 13.3 mmol) und $n\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$ (1.06 g, 3.13 mmol) in CH_2Cl_2 (52 mL) und Wasser (26 mL) wurde während 16 h bei 24 °C stark gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit CH_2Cl_2 (3x) extrahiert, mit Wasser (2x) nachgewaschen, die organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und am RV eingedampft. Reinigung mittels MPLC (SiO_2 ; ISCO-Flashmaster, 40 mL/min, 40 g Kartusche, Cyclohexan/EtOAc 90:10 \rightarrow 80:20 \rightarrow 0:100) ergab **90** (775 mg, 90%) als beigen Feststoff. $R_f = 0.80$ (EtOAc/Cyclohexan 50:50); Smp: 64–65 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.72$ (d, $J = 0.7$ Hz, 2 H; CH_2CN), 7.41–7.47 (m, 2 H; H–C(2,6)), 7.65 ppm (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H; H–C(4)); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.04$ (CH_2CN), 116.59 (CN), 123.75 (C(3,5)), 129.94 (C(2,6)), 133.57 (C(1)), 134.17 ppm (C(4)); IR(ATR): $\tilde{\nu} = 3069$ (w), 2950 (w), 2915 (w), 2251 (w), 1586 (s), 1556 (s), 1424 (s), 1409 (s), 1379 (w), 1291 (w), 1250 (w), 1188 (w), 1103 (m), 931 (m), 866 (m), 833 (s), 743 (s), 637 cm^{-1} (w); HR-EI-MS: m/z (%): 274.8770 (100, $[M]^+$, ber. für $\text{C}_8\text{H}_5\text{Br}_2\text{N}^+$: 274.8768).

1-(3,5-Dibromphenyl)-2,2,2-trifluorethanol (**92**)



Zu einer Lösung von 3,5-Dibrombenzaldehyd (**86**; 300 mg, 1.14 mmol) in THF (5.5 mL) wurde bei 0 °C in einer Portion zuerst Me₃SiCF₃ (0.2 mL, 1.3 mmol) und dann *n*Bu₄NF (0.12 mL, 0.12 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch während 3 d bei 24 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (3 mL) versetzt, mit EtOAc (3x) extrahiert, mit ges. wässr. NaCl-Lösung (1x) nachgewaschen und die organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am RV eingedampft. Reinigung mittels Flashsäulenchromatographie (SiO₂; EtOAc/Cyclohexan 5:95) ergab **92** (370 mg, 97%) als gelblichen Feststoff. *R*_f = 0.50 (EtOAc/Cyclohexan 10:90); Smp.: 65 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.79 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H; OH), 4.93–5.04 (m, 1 H; H–C(1')), 7.55–7.60 (m, 2 H; H–C(2,6)), 7.72 ppm (t, *J* = 1.8 Hz, 1H; H–C(4)); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 71.64 (q, ²*J*(C,F) = 32.6 Hz; C(1')), 123.27 (C(3,5)), 123.84 (q, ¹*J*(C,F) = 282.4 Hz; CF₃), 129.46 (C(2,6)), 135.35 (C(4)), 137.49 ppm (C(1)); ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = –78.26 ppm; IR(ATR): $\tilde{\nu}$ = 3500 (w), 3094 (w), 3066 (w), 2928 (w), 1802 (w), 1588 (w), 1557 (m), 1418 (m), 1366 (m), 1334 (m), 1263 (s), 1217 (w), 1180 (m), 1167 (s), 1137 (s), 1107 (s), 1081 (s), 990 (w), 909 (m), 870 (m), 830 (s), 745 (s), 670 (m), 655 cm⁻¹ (s); HR-EI-MS: *m/z* (%): 333.8629 (39, [M]⁺, ber. für C₈H₅Br₂F₃O⁺: 333.8639).

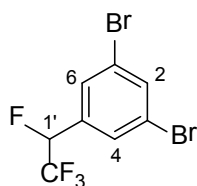
1-(3,5-Dibromphenyl)-2,2,2-trifluorethyl 4-methylbenzolsulfonat (**93**)



Zu einer Suspension von NaH (197 mg, 7.8 mmol) in Et₂O (20 mL) wurde bei 0 °C während 5 min eine Lösung aus 1-(3,5-Dibromphenyl)-2,2,2-trifluorethanol (**92**; 2.00 g, 5.89 mmol) in Et₂O (15 mL) zugegeben und während 15 min bei 0 °C nachgerührt. Anschliessend wurde eine Lösung aus TsCl (1.37 g, 7.2 mmol) in Et₂O (15 mL) während 2 min bei 0 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch während 3 h bei 24 °C nachgerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (10 mL) gestoppt, das Gemisch wurde mit EtOAc (2x) extrahiert, mit ges.

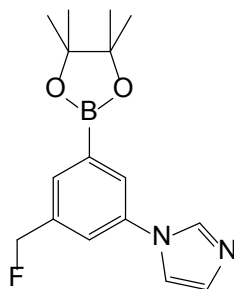
wässr. NaHCO₃-Lösung (1x), Wasser (1x) und ges. wässr. NaCl-Lösung (1x) nachgewaschen, die organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am RV eingedampft. Reinigung mittels MPLC (SiO₂; ISCO-Flashmaster, 120 g Kartusche, 85 mL/min, Cyclohexan/EtOAc 100:0 → 95:5 → 90:10 → 0:100) ergab **93** (2.41g, 82%) als weissen Feststoff. *R_f* = 0.84 (EtOAc/Cyclohexan 50:50); Smp.: 102–103 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃): δ = 2.43 (s, 3 H; CH₃), 5.54 (q, *J* = 6.1 Hz, 1 H; H–C(1')), 7.23–7.31 (m, 2 H; H_{Arom.Tosylat}), 7.34 (d, 2 H; H–(C2,6)), 7.62–7.68 ppm (m, 3 H, H–C(4), H_{Arom.Tosylat}); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 21.87, 76.54 (q, *J* = 34.9 Hz; C(1')), 123.34, 128.09 (2C), 130.02 (2C), 130.05 (2C), 132.71, 133.30, 136.04, 146.17 ppm (CF₃-Gruppe verschwindet im Rauschen); IR(ATR): $\tilde{\nu}$ = 3092 (w), 1588 (w), 1560 (m), 1425 (w), 1375 (s), 1357 (m), 1322 (w), 1296 (w), 1261 (m), 1187 (s), 1173 (s), 1134 (s), 1118 (m), 1104 (m), 1094 (m), 1022 (s), 916 (w), 904 (w), 892 (w), 876 (m), 831 (s), 815 (s), 744 (s), 724 (m), 703 cm⁻¹ (w); HR-ESI-MS (pos.): *m/z* (%): 510.8622 (49, [M + Na]⁺, ber. für C₁₅H₁₁Br₂F₃NaO₃S⁺: 510.8625).

1,3-Dibrom-5-(1,2,2,2-tetrafluorethyl)benzol (**95**)



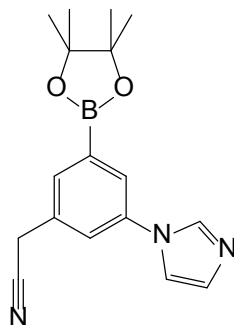
Zu einer Lösung aus 1-(3,5-Dibromphenyl)-2,2,2-trifluorethanol (**92**; 1.58 g, 4.73 mmol) in CDCl₃ (24 mL) wurde bei 24 °C während 2 min DAST (2.29 g, 14.2 mmol) zugetropft. Nach 15 min (Reaktionskontrolle mit ¹H-NMR) wurde das Reaktionsgemisch bei 24 °C vorsichtig mit ges. wässr. NaHCO₃-Lösung versetzt, mit CHCl₃ extrahiert (2x), mit Wasser (2x), ges. wässr. NaCl-Lösung (1x) nachgewaschen und die organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Filtration über Kieselgel (SiO₂) und eindampfen am RV ergab **95** (1.52 g, 96%) als gelbliches Öl. Das Rohprodukt wurde direkt weiterverwendet. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.54 (dq, *J* = 44.1, 5.9 Hz, 1H; H–C(1')), 7.50–7.58 (m, 2 H; H–C(4,6)), 7.74–7.82 (m, 2 H; H–C(2)).

**1-[3-(Fluormethyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1H-imidazol
(96)**



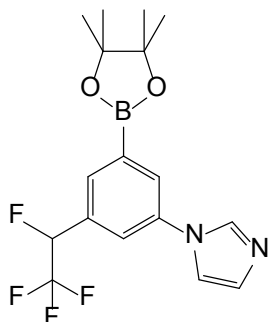
In einem 10 mL Kolben wurde **83** (0.200 g, 0.784 mmol), [Pd(dppf)Cl₂] (0.046 g, 0.063 mmol), bis(Pinacolato)diboron (0.219 g, 0.862 mmol), KOAc (0.231 g, 2.352 mmol) und DMF (7 mL) analog der **AAV1** angesetzt und ergab **96** (0.340 g, quant.) als Rohprodukt, welches direkt für die Suzuki-Kupplung verwendet wurde.

**[3-(1H-Imidazol-1-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]acetonitril
(97)**



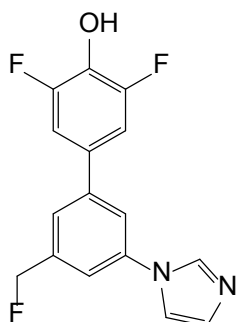
In einem 10 mL Kolben wurde **84** (0.110 g, 0.420 mmol), [Pd(dppf)Cl₂] (0.025 g, 0.034 mmol), bis(Pinacolato)diboron (0.117 g, 0.462 mmol), KOAc (0.124 g, 1.259 mmol) und DMF (4 mL) analog der **AAV1** angesetzt und ergab **97** (0.164 g, quant.) als Rohprodukt, welches direkt für die Suzuki-Kupplung verwendet wurde.

1-[3-(1,2,2,2-Tetrafluorethyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1H-imidazol (98)



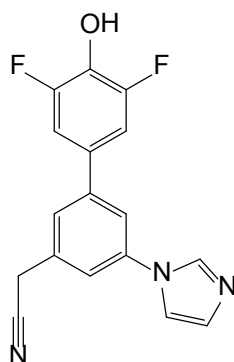
In einem 10 mL Kolben wurde **85** (250 mg, 0.774 mmol), [Pd(dppf)Cl₂] (0.045 g, 0.062 mmol), bis(Pinacolato)diboron (0.216 g, 0.851 mmol), KOAc (0.228 g, 2.321 mmol) und DMF (6.9 mL) analog der **AAV1** angesetzt und ergab **98** (0.295 g, quant.) als Rohprodukt, welches direkt für die Suzuki-Kupplung verwendet wurde.

3,5-Difluor-3'-(fluormethyl)-5'-(1H-imidazol-1-yl)biphenyl-4-ol (99)



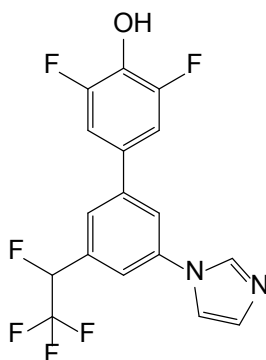
In einem 10 mL Rundkolben wurde **96** (0.102 g, 0.337 mmol), **71** (0.109 g, 0.337 mmol), Na₂CO₃ (45 mg, 0.421 mmol) und [PdCl₂(PPh₃)₂] (24 mg, 0.034 mmol) vorgelegt, mit THF/Wasser (6 mL, 4:1) suspendiert, unter Argon im Ultraschallbad entgast und anschließend während 14 h bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 24 °C abgekühlt, mit EtOAc (2x) extrahiert und mit Wasser (2x) sowie ges. wässr. NaCl-Lösung (1x) nachgewaschen. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, über Hyflo abfiltriert und am RV eingedampft. Der Rückstand wurde in MeOH gelöst, mit SiO₂ (1.5 g) versetzt, eingedampft und nachfolgende Reinigung mittels MPLC (SiO₂, 80 g Kartusche, 90 mL/min, EtOAc/Cyclohexan 70:30 → 80:20 → 100:0) ergab **99** mit noch vorhandenen Unreinheiten, welche zu diesem Zeitpunkt nicht abgetrennt werden konnten. Das Produkt **99** wurde so für die TCE-Estersynthese eingesetzt.

[3',5'-Difluor-4'-hydroxy-5-(1*H*-imidazol-1-yl)biphenyl-3-yl]acetonitril (**100**)



In einem 10 mL Rundkolben wurde **97** (0.130 g, 0.420 mmol), **71** (0.136 g, 0.420 mmol), Na₂CO₃ (56 mg, 0.525 mmol) und [PdCl₂(PPh₃)₂] (29 mg, 0.042 mmol) vorgelegt, mit THF/Wasser (7.5 mL, 4:1) suspensiert, unter Argon im Ultraschallbad entgast und anschließend während 14 h bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 24 °C abgekühlt, mit EtOAc (2x) extrahiert und mit Wasser (2x) sowie ges. wässr. NaCl-Lösung (1x) nachgewaschen. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, über Hyflo abfiltriert und am RV eingedampft. Der Rückstand wurde in MeOH gelöst, mit SiO₂ (1.5 g) versetzt, eingedampft und nachfolgende Reinigung mittels MPLC (SiO₂, 80 g Kartusche, 90 mL/min, EtOAc/Cyclohexan 70:30 → 80:20 → 100:0) ergab **100** mit noch vorhandenen Unreinheiten, welche zu diesem Zeitpunkt nicht abgetrennt werden konnten. Das Produkt **100** wurde so für die TCE-Estersynthese eingesetzt.

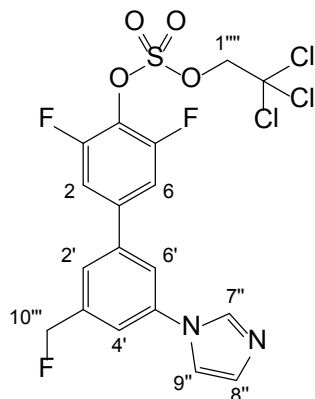
3,5-Difluor-3'-(1*H*-imidazol-1-yl)-5'-(1,2,2,2-tetrafluorethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-ol (**101**)



In einem 10 mL Rundkolben wurde **98** (0.286 g, 0.774 mmol), **71** (0.375 g, 1.161 mmol), Na₂CO₃ (103 mg, 0.968 mmol) und [PdCl₂(PPh₃)₂] (54 mg, 0.077 mmol) vorgelegt, mit THF/Wasser (14 mL, 4:1) suspensiert, unter Argon im Ultraschallbad entgast und anschließend während 14 h bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 24 °C abgekühlt, mit EtOAc (2x) extrahiert und mit Wasser (2x) sowie ges. wässr. NaCl-Lösung (1x) nachgewaschen. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, über Hyflo abfiltriert und am

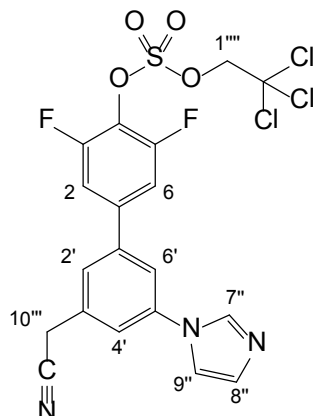
RV eingedampft. Der Rückstand wurde in MeOH gelöst, mit SiO₂ (1.5 g) versetzt, eingedampft und nachfolgende Reinigung mittels MPLC (SiO₂, 80 g Kartusche, 90 mL/min, EtOAc/Cyclohexan 70:30 → 80:20 → 100:0) ergab **101** mit noch vorhandenen Unreinheiten, welche zu diesem Zeitpunkt nicht abgetrennt werden konnten. Das Produkt **101** wurde so für die TCE-Estersynthese eingesetzt.

3,5-Difluor-3'-(fluormethyl)-5'-(1*H*-imidazol-1-yl)biphenyl-4-yl-2,2,2-trichlorethyl-sulfat (**102**)



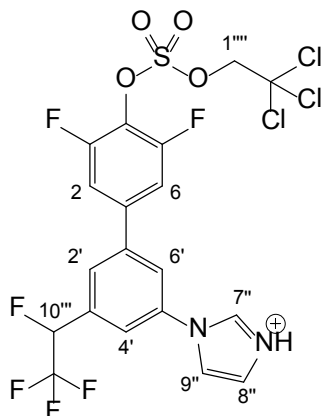
In einem 10 mL Kolben wurde **99** (0.019 g, 0.062 mmol), NEt₃ (8 mg, 0.075 mmol), DMAP (8 mg, 0.062 mmol), THF (3.0 mL) und 2,2,2-Trichlorethylsulfochloridat (**73**; 19 mg, 0.075 mmol) analog der **AAV2** angesetzt und ergab **102** (13 mg, 40%) als gelbliches Öl. $R_f = 0.29$ (SiO₂; EtOAc/Cyclohexan 80:20); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.00$ (s, 2 H; H-(1''')), 5.53 (d, $J = 47.0$ Hz, 2 H; H-C(10''')), 7.27 (br., s, 1 H; H-C(8'')), 7.29–7.34 (m, 2 H; H-C(2,6)), 7.36 (br., s, 1 H; H-C(9'')), 7.48 (s, 1 H; H-C(4')), 7.51 (s, 2 H; H-C(2',6')), 7.96 ppm (br., s, 1 H; H-C(7'')); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 81.06, 83.28$ (d, $^1J(C,F) = 170.6$ Hz), 92.27 (quart.), 111.72, 111.96, 118.39, 120.18, 120.25, 124.34 (d, $^3J(C,F) = 6.6$ Hz, 2 C), 131.03 (quart.), 138.67 (quart.), 139.96 (d, $^2J(C,F) = 18.0$ Hz, quart.), 140.38, 140.79 (quart.), 140.87, 155.68 ppm (dd, $^1J(C,F) = 255.6$ Hz, $^3J(C,F) = 3.5$ Hz, 2 C, quart.); ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): $\delta = 33.14$ (t, $^1J(H,F) = 47.1$ Hz, 1 F), -122.95 bis -122.87 ppm (m, 2 F); IR(ATR): $\tilde{\nu} = 2925$ (w), 1731 (w), 1601 (m), 1496 (m), 1467 (w), 1418 (m), 1373 (w), 1348 (w), 1308 (m), 1248 (m), 1215 (m), 1192 (s), 1170 (w), 1042 (s), 998 (s), 877 (s), 854 (s), 835 (m), 784 (m), 753 (m), 716 (s), 656 (m), 616 (w), 585 (w), 535 cm⁻¹ (s); HR-ESI-MS (neg.): m/z (%): 516.9576 (100, [M+H]⁺, ber. für C₁₈H₁₃³⁵Cl₂³⁷ClF₃N₂O₄S⁺: 516.9579).

3'-(Cyanomethyl)-3,5-difluor-5'-(1*H*-imidazol-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl-(2,2,2-trichloroethyl)sulfat (103**)**



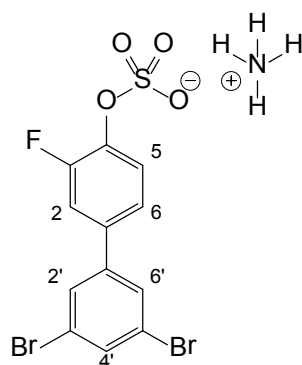
In einem 10 mL Kolben wurde **100** (30.0 mg, 0.096 mmol), NEt₃ (12 mg, 0.116 mmol), DMAP (11.8 mg, 0.096 mmol), THF (2.5 mL) und 2,2,2-Trichlorethylsulfochloridat (**73**; 29 mg, 0.116 mmol) analog der **AAV2** angesetzt und ergab **103** (40 mg, 79%) als gelbliches Öl. $R_f = 0.14$ (SiO₂; EtOAc/Cyclohexan 80:20); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.92$ (s, 2 H; H-C(10'')), 5.00 (s, 2 H, H-C(1''')), 7.25–7.27 (m, 1 H; H-C(8'')), 7.28–7.33 (m, 2 H; H-C(2,6)), 7.33–7.35 (m, 1 H; H-C(9'')), 7.44–7.46 (m, 1 H; H-C(4')), 7.46–7.52 (m, 1 H; H-C(2')), 7.51 (t, $J = 1.9$ Hz, 1 H; H-C(6')), 7.90–7.94 ppm (m, 1 H; H-C(7'')); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.79$ (C(10'')), 81.06 (C(1''')), 92.23 (CCl₃), 111.87 (d, $^2J(C,F) = 23.4$ Hz; C(2,6)), 116.80 (CN), 118.23 (C_{Imidazol}), 120.01 (C(6')), 121.42 (C(2'/4')), 125.59 (C(2'/4')), 126.59 (t, $^2J(C,F) = 16.4$ Hz; C(4)), 131.39 (C_{Imidazol}), 133.47 (C(3')), 135.65 (C_{Imidazol}), 139.09 (C(5')), 140.41 (t, $^3J(C,F) = 8.8$ Hz; C(1)), 140.98 (C(1')), 155.69 ppm (dd, $^1J(C,F) = 255.8, 3.5$ Hz; C(3,5)); ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): $\delta = -122.61$; IR(ATR): $\tilde{\nu} = 2924$ (w), 2257 (w), 1600 (w), 1497 (m), 1470 (w), 1416 (m), 1307 (w), 1211 (m), 1187 (s), 1143 (m), 1064 (s), 992 (s), 878 (s), 855 (s), 830 (s), 784 (s), 753 (m), 716 (s), 655 (m), 621 cm⁻¹ (m); HR-ESI-MS (pos.): m/z (%): 521.9650 (100, [M + H]⁺, ber. für C₁₉H₁₃Cl₃F₂N₃O₄S⁺: 521.9655).

3,5-Difluor-3'-(1*H*-imidazol-1-yl)-5'-(1,2,2,2-tetrafluorethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl (2,2,2-trichlorethyl)-sulfat (104**)**



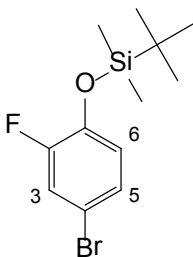
In einem 10 mL Kolben wurde **101** (120 mg, 0.322 mmol), NEt₃ (49 mg, 0.484 mmol), DMAP (39.4 mg, 0.322 mmol), THF (8.0 mL) und 2,2,2-Trichlorethylsulfochloridat (**73**; 120 mg, 0.484 mmol) analog der **AAV2** angesetzt und ergab **104** (146 mg, 78%) als gelbliches Öl. $R_f = 0.75$ (SiO₂; EtOAc/Cyclohexan 80:20); ¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): $\delta = 5.00$ (s, 2 H; H-C(1''')), 5.76 (dq, $J = 44.1, 5.8$ Hz, 1 H; H-C(10''')), 7.28 (t, $J = 1.1$ Hz, 1 H; H-C(8'')), 7.29–7.34 (m, 2 H; H-C(2,6)), 7.35 (t, $J = 1.4$ Hz, 1 H; H-C(9'')), 7.56 (s, 1 H; H-C(4')), 7.59 (s, 1 H; H-C(2')), 7.64 (t, $J = 1.9$ Hz, 1 H; H-C(6')), 7.94 ppm (t, $J = 1.2$ Hz, 1 H; H-C(7'')); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 81.08$ (C(1''')), 88.08 (dq, $J(C,F) = 189.5, 35.2$ Hz; C(10''')), 92.23 (C(CCl₃)), 111.96 (d, $J(C,F) = 23.5$ Hz; C(2,6)), 118.30 (C_{Imidazol}), 120.34 (d, $^3J(C,F) = 7.3$ Hz; C(4')), 121.88 (CF₃), 122.08 (d, $J(C,F) = 1.3$ Hz; C(6')), 124.56 (d, $^3J(C,F) = 7.0$ Hz; C(2')), 126.71 (t, $^2J(C,F) = 15.9$ Hz; C(4)), 131.31 (C_{Imidazol}), 133.79 (d, $J(C,F) = 20.7$ Hz; C(3')), 135.69 (C_{Imidazol}), 138.84 (C(5')), 140.22 (t, $J(C,F) = 8.7$ Hz; C(1)), 140.77 (C(1')), 155.74 ppm (dd, $J(C,F) = 256.0, 3.5$ Hz; C(3,5)); ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): $\delta = -122.44, -78.42$; IR(ATR): $\tilde{\nu} = 2955$ (w), 2923 (w), 1688 (w), 1600 (m), 1512 (m), 1418 (m), 1377 (w), 1361 (w), 1274 (m), 1185 (s), 1142 (s), 1086 (m), 1043 (s), 997 (m), 876 (s), 844 (s), 786 (s), 751 (m), 655 (m), 617 cm⁻¹ (w); HR-ESI-MS (pos.): m/z (%): 582.9453 (13, [M + H]⁺, ber. für C₁₉H₁₂Cl₃F₆N₂O₄S⁺: 582.9456).

Ammonium-3',5'-dibrom-3-fluorbiphenyl-4-yl-sulfat (**105**)



In einem 10 mL Kolben wurde **111** (35 mg, 0.063 mmol), MeOH/THF (1.5 mL, 3.5:1), Ammoniumformiat (24 mg, 0.377 mmol) und Zinkstaub (8.2 mg, 0.126 mmol) analog der **AAV3** angesetzt und ergab **105** (22 mg, 79%) als weissen, flockigen Feststoff. $R_f = 0.23$ (SiO₂; CH₂Cl₂/(MeOH/NH₄OH (25w-% aq.) 4:1) 90:10); Smp.: 210 °C (Zersetzung); ¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO): $\delta = 7.09$ (s, 4 H; H₄N⁺), 7.46–7.52 (m, 1 H; H–C(6)), 7.58 (t, $J = 8.5$ Hz, 1 H; H–C(5)), 7.64 (dd, $J = 12.0, 2.2$ Hz, 1 H; H–C(2)), 7.79 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H; H–C(4')), 7.89 ppm (d, $J = 1.7$ Hz, 2 H; H–C(2',6'))); ¹³C-NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO): $\delta = 114.73$ (d, ² J (C,F) = 20.5 Hz), 122.74 (d, ⁴ J (C,F) = 3.2 Hz), 123.07 (2 C), 128.37 (2 C), 132.13, 132.63 (d, ³ J (C,F) = 7.0 Hz, quart), 141.66 (d, ² J (C,F) = 11.4 Hz, quart), 142.75, 153.49 ppm (d, ¹ J (C,F) = 245.9 Hz, quart.); ¹⁹F-NMR (376 MHz, (CD₃)₂SO): $\delta = -130.38$ ppm (d, $J = 12.0, 8.6$ Hz, 1 F); IR(ATR): $\tilde{\nu} = 3084$ (w), 1584 (w), 1548 (m), 1509 (m), 1439 (w), 1388 (w), 1259 (m), 1233 (s), 1046 (s), 987 (w), 927 (w), 857 (m), 838 (s), 746 (m), 705 (m), 673 (w), 646 (m), 619 cm⁻¹ (w); HR-ESI-MS (neg.): m/z (%): 424.8322 (100, [M–NH₄⁺]⁻), ber. für C₁₂H₆⁷⁹Br⁸¹BrFO⁻: 424.8322).

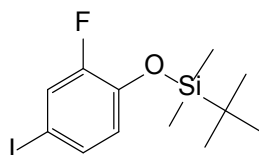
(4-Brom-2-fluorphenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**107**)



Zu einer Lösung von 4-Brom-2-fluorphenol (5.00 g, 26.20 mmol) in CH₂Cl₂ (88 mL) wurde bei 24 °C Imidazol (3.50 g, 51.40 mmol) und TBDMSCl (6.56 g, 43.50 mmol) zugegeben. Nach 5 min Rühren bei 24 °C wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben, mit CH₂Cl₂ (2x) extrahiert, mit Wasser (2x) nachgewaschen, die organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am RV eingedampft. Eine Reinigung mittels MPLC (SiO₂; 80 g Kartu-

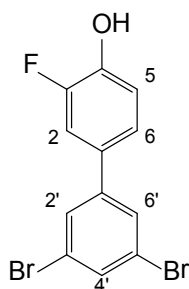
sche, 80 mL/min, Heptan) ergab **107** (8.00 g, 100%) als farblose Flüssigkeit. $R_f = 0.64$ (SiO₂: Heptan); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.18$ (s, 6 H; Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.99 (s, 9 H; Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 6.79 (t, $J = 8.7$ Hz, 1 H; H-C(6)), 7.11 (ddd, $J = 8.6, 2.4, 1.5$ Hz, 1 H; H-C(5)) 7.21 ppm (dd, $J = 10.1, 2.4$ Hz, 1 H; H-C(3)); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.64$ (2 C), 18.43 (quart.), 25.66 (3 C), 112.87 (d, $^3J(\text{C},\text{F}) = 8.3$ Hz, quart.), 120.05 (d, $^2J(\text{C},\text{F}) = 22.1$ Hz), 123.57, 127.50, 142.93 (d, $^2J(\text{C},\text{F}) = 12.3$ Hz, quart.), 154.32 ppm (d, $^1J(\text{C},\text{F}) = 249.0$ Hz, quart.); ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): $\delta = -128.51$ ppm (t, $J = 9.4$ Hz, 1 F); IR(ATR): $\tilde{\nu} = 2957$ (w), 2931 (w), 2900 (w), 2888 (w), 1601 (w), 1579 (w), 1493 (s), 1472 (m), 1407 (w), 1363 (w), 1291 (s), 1254 (m), 1204 (m), 1117 (m), 1066 (w), 1006 (w), 919 (m), 851 (s), 837 (s), 813 (s), 781 (s), 717 (w), 698 (m), 668 cm⁻¹ (w).

tert-Butyl(2,6-difluor-4-iodophenoxy)dimethylsilan (108)



Zu einer Lösung von **107** (1.00 g, 3.28 mmol) in THF (20 mL) wurde bei -78 °C während 5 min eine 1.6 M Lösung *n*BuLi in Hexan (2.25 mL, 3.60 mmol) zugegeben und das Gemisch wurde während 45 min bei -78 °C gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurde während 5 min bei -78 °C eine Lösung aus 1,2-Diodethan (1.11 g, 3.93 mmol) in THF (2 mL) zugetropft. Nach dem die Reaktion während 2.5 h bei 24 °C rührte, wurde das Gemisch mit EtOAc (2x) extrahiert, mit wässr. Na₂SO₃-Lösung (1 M), ges. wässr. NaHCO₃-Lösung und Wasser nachgewaschen. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am RV eingedampft. Reinigung mittels MPLC (SiO₂; 80 g Kartusche, 80 mL/min, Heptan) führte nicht zu ganz reinem Produkt **108**, welches vorgereinigt für die nächste Reaktion verwendet wurde.

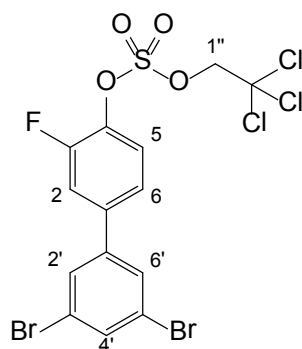
3',5'-Dibrom-3-fluorbiphenyl-4-ol (110)



In einem 5 mL Rundkolben wurde 3,5-Dibrombenzolboronsäure (0.165 g, 0.590 mmol), **108** (0.520 g, 0.180 mmol), Na₂CO₃ (78 mg, 0.738 mmol) und [PdCl₂(PPh₃)₂] (41 mg, 0.059 mmol) vorgelegt, mit THF/Wasser (13 mL, 4:1) suspensiert, unter Argon im Ultra-

schallbad entgast und anschliessend während 14 h bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 24 °C abgekühlt, mit EtOAc (2x) extrahiert und mit Wasser (2x) sowie ges. wässr. NaCl-Lösung (1x) nachgewaschen. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, über Hyflo abfiltriert und am RV eingedampft. Der Rückstand wurde in MeOH gelöst, mit SiO₂ (1.5 g) versetzt, am RV eingedampft und Reinigung mittels MPLC (SiO₂, 80 g Kartusche, 90 mL/min, EtOAc/Heptan 0:100 → 10:90 → 20:80 → 30:70 → 100:0) sowie Reinigung via HPLC (Hibar, LiChrospher 100, RP-18 (5 µm), 250 x 25 mm, 20 mL/min, MeCN/Wasser (80:20)) und Lyophilisierung der wässrigen Fraktionen ergab **110** (0.098 g, 48%) als weissen Feststoff. $R_f = 0.23$ (SiO₂: EtOAc/Heptan 10:90); Smp.: 138–139 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.32$ (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H; HO), 7.11 (t, $J = 8.7$ Hz, 1 H; H-C(5)), 7.22–7.26 (m, 1 H; H-C(6)), 7.30 (dd, $J = 11.4, 2.2$ Hz, 1 H; H-C(2)), 7.61 (d, $J = 1.7$ Hz, 2 H; H-C(2',6')), 7.64 ppm (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H; H-C(4')); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 114.39$ (d, $^2J(C,F) = 19.3$ Hz), 117.95 (d, $^4J(C,F) = 2.3$ Hz), 123.49 (quart.), 123.71 (d, $^3J(C,F) = 3.3$ Hz), 128.68 (2 C), 131.59 (d, $^3J(C,F) = 6.3$ Hz quart.), 132.68, 143.38 (d, $^4J(C,F) = 2.1$ Hz quart.), 144.07 (d, $^2J(C,F) = 14.4$ Hz, quart.), 151.30 ppm (d, $^1J(C,F) = 238.3$ Hz, quart.); ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): $\delta = -139.93$ bis -139.83 ppm (m, 1 F); IR(ATR): $\tilde{\nu} = 3294$ (m), 3067 (w), 2920 (w), 2851 (w), 1712 (w), 1623 (w), 1603 (w), 1583 (m), 1549 (m), 1523 (s), 1446 (m), 1427 (m), 1389 (m), 1347 (m), 1299 (s), 1279 (s), 1247 (m), 1211 (s), 1176 (m), 1118 (m), 1104 (m), 1045 (m), 987 (m), 919 (m), 876 (w), 863 (w), 845 (s), 814 (s), 795 (m), 741 (s), 672 (m), 625 cm⁻¹ (s); HR-ESI-MS (neg.): m/z (%): 344.8751 (100, [M-H]⁻, ber. für C₁₂H₆⁷⁹Br⁸¹BrFO⁻: 344.8755).

3',5'-Dibrom-3-fluorbiphenyl-4-yl-2,2,2-trichlorethyl-sulfate (111)



In einem 10 mL Kolben wurde **110** (0.030 g, 0.087 mmol), NEt₃ (10 mg, 0.104 mmol), DMAP (11 mg, 0.087 mmol), THF (2.0 mL) und 2,2,2-Trichlorethylsulfochloridat (**73**; 26 mg, 0.104 mmol) analog der **AAV2** angesetzt und ergab **111** (40 mg, 83%) als gelbliches Öl. $R_f = 0.36$ (SiO₂; EtOAc/Heptane 10:90); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.95$ (s, 2 H; H-C(1'')), 7.35–7.38 (m, 1 H; H-C(6)), 7.40 (dd, $J = 10.8, 2.0$ Hz, 1 H; H-C(2)), 7.56 (t,

$J = 8.1$ Hz, 1 H; H-C(5)), 7.61 (d, $J = 1.7$ Hz, 2 H; H-C(2',6')), 7.70 ppm (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H; H-C(4')); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 80.82, 80.84, 92.33$ (quart.), 116.31 (d, $^2J(\text{C,F}) = 19.6$ Hz), 123.76, 124.61, 129.12 (2 C), 134.02, 137.29 (d, $^2J(\text{C,F}) = 12.7$ Hz, quart.), 140.00 (d, $^3J(\text{C,F}) = 6.9$ Hz, quart), 142.03 (d, $^4J(\text{C,F}) = 1.8$ Hz, quart), 154.07 ppm (d, $^1J(\text{C,F}) = 253.3$ Hz, quart.); $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -127.26$ bis -127.19 ppm (m, 1 F); IR(ATR): $\tilde{\nu} = 3675$ (w), 3323 (w, br.) 2971 (w), 1551 (w), 1508 (w), 1409 (w), 1208 (w), 1023 (s), 930 (w), 870 (w), 786 (w), 746 (w), 645 (w), 620 cm^{-1} (w).

ANHANG

8 Anhang

8.1 Kristallstrukturen

8.1.1 Kristallstruktur der Verbindung 43

Tabelle 8.1: *Crystal data and structure refinement for 43.*

Crystal data

Identification code: D070510	F(000) = 632.0
C ₁₂ H ₈ Br ₂ O	D _x = 1.971 Mg m ⁻³
M _r = 328.01	Density measured by: not measured
Tetragonal <i>P4</i>	fine-focus sealed tube
a = 15.6509 (5) Å	Mo K α radiation λ = 0.71073
b = 15.6509 (5) Å	θ = 2.91–27.49°
c = 4.51360 (10) Å	μ = 7.299 mm ⁻¹
α = 90°	T = 100(2) K
β = 90°	cube
γ = 90°	0.33 x 0.27 x 0.105 mm
V = 1105.61 (6) Å ³	amber
Z = 4	Crystal source: LOC ETH Zurich

Data collection

KappaCCD CCD diffractometer	R _{int} = 0.122
Absorption correction: integration	θ_{\max} = 27.48°
7366 measured reflections	h = -15 → 20
2428 independent reflections	k = -19 → 20
Criterion: >2 σ (I)	l = -5 → 5

Refinement

Refinement on F^2	0 restraints
fullmatrix least-squares refinement	All H-atom parameters refined
R(all) = 0.0412	Calculated weights 1/[$\sigma^2(I_0) + (I_0 + I_C)^2/900$]
R(gt) = 0.0368	Δ/σ_{\max} = 0.001
wR(ref) = 0.1116	$\Delta\rho_{\max}$ = 0.540 eÅ ⁻³
wR(gt) = 0.1050	$\Delta\rho_{\min}$ = -0.663 eÅ ⁻³
S(ref) = 0.826	Extinction correction: none
2428 reflections	Atomic scattering factors from International
145 parameters	Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4

Data collection: KappaCCD^[165]
Cell refinement: HKL Scalepack^[166]
Data reduction: Denzo and Scalepak^[166]
Program used to solve structure: *SIR97*^[167]
Program used to refine structure *SHELXL-97*^[168]

Tabelle 8.2: Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic thermal parameters in Å² for **43**.

$$U_{\text{eq}} = 1/3 \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

	x	y	z	U_{eq}
Br1	0.09162 (3)	0.90078 (3)	0.20238 (11)	0.02088 (16)
Br2	-0.09380 (3)	0.59447 (3)	0.37124 (14)	0.02820 (17)
O1	0.4007 (2)	0.5696 (2)	1.4737 (9)	0.0218 (7)
C1	0.1373 (3)	0.6842 (3)	0.7062 (10)	0.0162 (8)
C2	0.1442 (3)	0.7640 (3)	0.5699 (11)	0.0210 (10)
C3	0.0803 (3)	0.7920 (3)	0.3827 (11)	0.0208 (9)
C4	0.0089 (3)	0.7429 (3)	0.3183 (11)	0.0205 (9)
C5	0.0027 (3)	0.6646 (3)	0.4576 (11)	0.0211 (10)
C6	0.0646 (3)	0.6340 (3)	0.6493 (11)	0.0209 (9)
C7	0.2076 (3)	0.6517 (3)	0.9027 (11)	0.0177 (9)
C8	0.2643 (3)	0.7091 (3)	1.0371 (10)	0.0201 (9)
C9	0.3282 (3)	0.6813 (3)	1.2269 (11)	0.0202 (9)
C10	0.3374 (3)	0.5942 (3)	1.2831 (10)	0.0178 (9)
C11	0.2824 (3)	0.5360 (3)	1.1468 (12)	0.0234 (10)
C12	0.2180 (3)	0.5650 (3)	0.9624 (10)	0.0185 (9)
H1	0.4042	0.5097	1.4771	0.05 (2)
H2	0.1944	0.7999	0.6068	0.014 (13)
H4	-0.0352	0.7629	0.1804	0.017 (13)
H6	0.0579	0.5781	0.7440	0.034 (19)
H8	0.2587	0.7704	0.9961	0.07 (2)
H9	0.3667	0.7226	1.3209	0.036 (18)
H11	0.2893	0.4746	1.1820	0.024 (15)
H12	0.1790	0.5236	0.8717	0.012 (13)

Tabelle 8.3: Anisotropic displacement parameters in Å² for **43**.

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Br1	0.0202 (3)	-0.00022 (17)	-0.00204 (18)	0.0171 (2)	0.00298 (19)	0.00298 (19)
Br2	0.0202 (3)	-0.00693 (19)	-0.0080 (2)	0.0261 (3)	0.0065 (2)	0.0065 (2)
O1	0.0169 (16)	0.0010 (13)	-0.0073 (15)	0.0194 (16)	0.0034 (14)	0.0034 (14)
C1	0.018 (2)	0.0004 (16)	0.0014 (18)	0.0138 (19)	0.0010 (18)	0.0010 (18)
C2	0.015 (2)	-0.0012 (17)	0.0011 (19)	0.027 (2)	-0.004 (2)	-0.004 (2)
C3	0.019 (2)	0.0012 (17)	0.007 (2)	0.023 (2)	0.002 (2)	0.002 (2)
C4	0.017 (2)	0.0019 (17)	0.002 (2)	0.020 (2)	0.002 (2)	0.002 (2)
C5	0.013 (2)	-0.0018 (18)	0.0015 (19)	0.026 (2)	0.000 (2)	0.000 (2)
C6	0.017 (2)	-0.0010 (17)	0.000 (2)	0.024 (2)	0.003 (2)	0.003 (2)
C7	0.018 (2)	0.0002 (17)	-0.0014 (19)	0.017 (2)	-0.0020 (18)	-0.0020 (18)
C8	0.024 (2)	0.0025 (18)	-0.0024 (19)	0.017 (2)	-0.0005 (19)	-0.0005 (19)
C9	0.018 (2)	-0.0010 (17)	-0.0016 (19)	0.022 (2)	-0.0038 (19)	-0.0038 (19)
C10	0.0121 (19)	0.0012 (16)	-0.0028 (18)	0.024 (2)	0.0032 (19)	0.0032 (19)
C11	0.021 (2)	0.0012 (18)	0.000 (2)	0.020 (2)	0.001 (2)	0.001 (2)
C12	0.020 (2)	-0.0025 (17)	-0.0027 (18)	0.018 (2)	0.0009 (19)	0.0009 (19)

Tabelle 8.4: Geometric parameters (Å, °) of **43**.

Br1—C3	1.895 (5)
Br2—C5	1.907 (5)
O1—C10	1.367 (5)
C1—C2	1.396 (7)
C1—C6	1.406 (6)
C1—C7	1.502 (6)
C2—C3	1.381 (7)
C3—C4	1.387 (7)
C4—C5	1.381 (7)
C5—C6	1.384 (7)
C7—C12	1.393 (6)
C7—C8	1.402 (7)
C8—C9	1.387 (7)
C9—C10	1.394 (7)
C10—C11	1.397 (7)
C11—C12	1.383 (7)
O1—H1	0.9399
C2—H2	0.9800
C4—H4	0.9800
C6—H6	0.9800
C8—H8	0.9800
C9—H9	0.9800
C11—H11	0.9800
C12—H12	0.9800
C2—C1—C6	118.8 (4)
C2—C1—C7	120.4 (4)
C6—C1—C7	120.7 (4)
C3—C2—C1	119.8 (4)
C2—C3—C4	122.4 (5)
C2—C3—Br1	118.7 (4)
C4—C3—Br1	118.9 (4)
C5—C4—C3	116.9 (4)
C4—C5—C6	122.9 (4)
C4—C5—Br2	118.2 (4)
C6—C5—Br2	118.9 (4)
C5—C6—C1	119.1 (4)
C12—C7—C8	117.8 (4)
C12—C7—C1	122.0 (4)
C8—C7—C1	120.2 (4)
C9—C8—C7	121.5 (4)
C8—C9—C10	119.6 (4)
O1—C10—C9	117.7 (4)
O1—C10—C11	122.7 (4)
C9—C10—C11	119.6 (4)
C12—C11—C10	120.1 (4)
C11—C12—C7	121.4 (5)
C10—O1—H1	109.5
C3—C2—H2	120.1
C1—C2—H2	120.1
C5—C4—H4	121.5
C3—C4—H4	121.5
C5—C6—H6	120.4
C1—C6—H6	120.4
C9—C8—H8	119.2
C7—C8—H8	119.2
C8—C9—H9	120.2
C10—C9—H9	120.2
C12—C11—H11	120.0
C10—C11—H11	120.0
C11—C12—H12	119.3
C7—C12—H12	119.3
C6—C1—C2—C3	0.0 (7)
C7—C1—C2—C3	178.1 (4)
C1—C2—C3—C4	-1.3 (7)
C1—C2—C3—Br1	179.8 (3)
C2—C3—C4—C5	1.9 (7)
Br1—C3—C4—C5	-179.2 (4)
C3—C4—C5—C6	-1.2 (7)
C3—C4—C5—Br2	-179.2 (4)
C4—C5—C6—C1	-0.1 (8)
Br2—C5—C6—C1	177.9 (4)
C2—C1—C6—C5	0.7 (7)
C7—C1—C6—C5	-177.4 (4)
C2—C1—C7—C12	-158.1 (5)
C6—C1—C7—C12	19.9 (7)

C2—C1—C7—C8	23.1 (7)
C6—C1—C7—C8	-158.9 (5)
C12—C7—C8—C9	-0.9 (7)
C1—C7—C8—C9	178.0 (4)
C7—C8—C9—C10	0.9 (7)
C8—C9—C10—O1	-179.4 (4)
C8—C9—C10—C11	0.2 (7)
O1—C10—C11—C12	178.2 (4)
C9—C10—C11—C12	-1.4 (8)
C10—C11—C12—C7	1.4 (8)
C8—C7—C12—C11	-0.3 (7)
C1—C7—C12—C11	-179.1 (5)

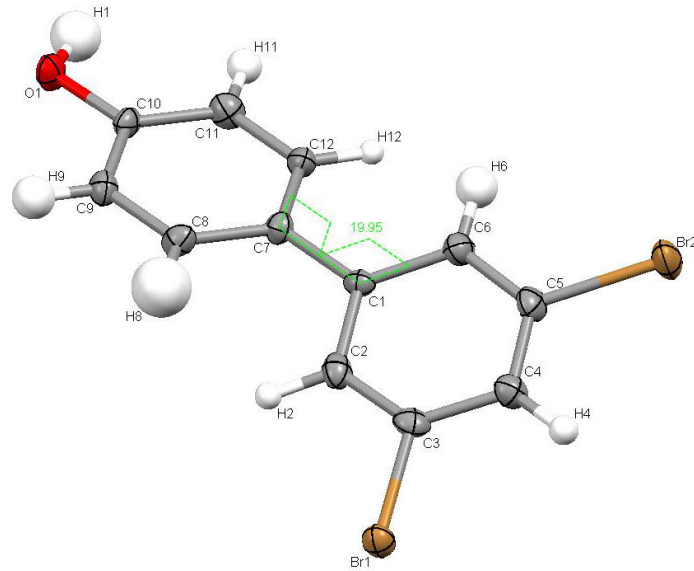


Abb. 8.1: Kristallstruktur der Verbindung **43** mit entsprechender Nummerierung der Atome.

8.1.2 Kristallstruktur der Verbindung 53

Tabelle 8.5: Crystal data and structure refinement for 53.

Crystal data

Identification code: d060611	F(000) = 596
C ₁₂ H ₁₁ BrFN ₂ O	D _x = 1.802 Mg m ⁻³
M _r = 298.14	Density measured by: not measured
Monoclinic <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	fine-focus sealed tube
a = 8.9887(5) Å	Mo Kα radiation λ = 0.71073
b = 5.1559(3) Å	θ = 2.62–27.50°
c = 24.0681(16) Å	μ = 3.738 mm ⁻¹
α = 90°	T = 100(2) K
β = 99.954(2)°	rod-like
γ = 90°	0.080 x 0.090 x 0.160 mm
V = 1098.64(11) Å ³	Colourless
Z = 4	Crystal source: LOC ETH Zurich

Data collection

Bruker Nonius Apex-II	R _{int} = 0.0298
Absorption correction: multi-scan	θ _{max} = 27.50°
8684 measured reflections	h = -11 → 7
2527 independent reflections	k = -6 → 6
Criterion: >2σ(I)	l = -31 → 31

Refinement

Refinement on F ²	0 restraints
fullmatrix least-squares refinement	All H-atom parameters refined
R(all) = 0.0354	Calculated weights 1/[σ ² (I ₀)+(I ₀ +I _C) ² /900]
R(gt) = 0.0270	Δ/σ _{max} = 0.001
wR(ref) = 0.0671	Δρ _{max} = 1.010 eÅ ⁻³
wR(gt) = 0.0641	Δρ _{min} = -0.388 eÅ ⁻³
S(ref) = 1.029	Extinction correction: none
2527 reflections	Atomic scattering factors from International
194 parameters	Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4

Data collection: KappaCCD^[165]
Cell refinement: HKL Scalepack^[166]
Data reduction: Denzo and Scalepak^[166]
Program used to solve structure: SIR97^[167]
Program used to refine structure SHELXL-97^[168]

Tabelle 8.6: Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic thermal parameters in Å² for 53.

$$U_{\text{eq}} = 1/3 \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

	x	y	z	U_{eq}
Br1	0.25156(3)	0.67786(5)	0.458645(10)	0.01533(8)
F1	0.83160(15)	0.7654(3)	0.45467(6)	0.0172(3)
O14	0.93937(19)	0.1324(4)	0.36420(8)	0.0215(4)
N1	0.3382(2)	0.4210(4)	0.31871(8)	0.0114(4)
N3	0.3158(2)	0.7514(4)	0.25820(9)	0.0145(4)
C2	0.4087(3)	0.5832(5)	0.28639(10)	0.0140(5)
C4	0.1773(3)	0.6968(5)	0.27294(10)	0.0149(5)
C5	0.1874(2)	0.4959(5)	0.30929(10)	0.0140(5)
C6	0.4047(3)	0.2243(4)	0.35639(10)	0.0114(4)
C7	0.3128(2)	0.0732(5)	0.38445(10)	0.0119(4)
C8	0.3782(3)	0.8853(4)	0.42104(10)	0.0126(5)
C9	0.5327(3)	0.8396(5)	0.43187(10)	0.0133(5)
C10	0.6228(2)	0.9913(5)	0.40332(10)	0.0123(5)
C11	0.5599(3)	0.1829(5)	0.36569(10)	0.0121(5)
C12	0.7911(2)	0.9462(5)	0.41177(10)	0.0137(5)
C13	0.8958(3)	0.1792(5)	0.41848(11)	0.0169(5)
C15	0.8596(3)	0.8869(5)	0.35926(11)	0.0173(5)

Tabelle 8.7: Anisotropic displacement parameters in Å² for 53.

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Br1	0.01371(13)	0.01579(13)	0.01791(13)	0.00247(10)	0.00668(9)	0.00668(9)
F1	0.0137(7)	0.0168(7)	0.0215(8)	0.0085(6)	0.0038(5)	0.0038(5)
O14	0.0167(9)	0.0276(10)	0.0213(9)	0.0038(8)	0.0061(7)	0.0061(7)
N1	0.0082(9)	0.0121(9)	0.0142(10)	-0.0002(8)	0.0029(7)	0.0029(7)
N3	0.0121(9)	0.0157(10)	0.0158(10)	0.0005(8)	0.0024(8)	0.0024(8)
C2	0.0111(11)	0.0154(11)	0.0168(12)	-0.0005(10)	0.0057(9)	0.0057(9)
C4	0.0109(11)	0.0187(12)	0.0150(12)	-0.0006(10)	0.0023(9)	0.0023(9)
C5	0.0082(10)	0.0179(12)	0.0158(12)	0.0001(10)	0.0022(9)	0.0022(9)
C6	0.0123(10)	0.0095(11)	0.0118(11)	-0.0020(9)	0.0002(8)	0.0002(8)
C7	0.0078(10)	0.0126(11)	0.0153(12)	-0.0032(9)	0.0019(8)	0.0019(8)
C8	0.0126(11)	0.0121(11)	0.0144(11)	-0.0006(9)	0.0060(9)	0.0060(9)
C9	0.0143(11)	0.0114(11)	0.0143(11)	0.0008(10)	0.0027(9)	0.0027(9)
C10	0.0111(10)	0.0121(11)	0.0136(11)	-0.0030(9)	0.0021(8)	0.0021(8)
C11	0.0102(10)	0.0138(11)	0.0131(11)	-0.0003(10)	0.0044(8)	0.0044(8)
C12	0.0130(11)	0.0110(11)	0.0170(12)	0.0051(10)	0.0022(9)	0.0022(9)
C13	0.0098(11)	0.0199(13)	0.0213(13)	0.0072(11)	0.0036(9)	0.0036(9)
C15	0.0137(12)	0.0186(13)	0.0208(14)	0.0025(11)	0.0059(10)	0.0059(10)

Tabelle 8.8: Bond lengths in Å of 53.

Br1-C8	1.901(2)	F1-C12	1.392(3)
O14-C13	1.447(3)	O14-C15	1.450(3)
N1-C2	1.370(3)	N1-C5	1.390(3)
N1-C6	1.422(3)	N3-C2	1.309(3)
N3-C4	1.381(3)	C2-H2	0.91(3)
C4-C5	1.349(3)	C4-H4	0.90(3)
C5-H5	0.94(3)	C6-C11	1.391(3)
C6-C7	1.392(3)	C7-C8	1.371(3)
C7-H7	0.93(3)	C8-C9	1.388(3)
C9-C10	1.390(3)	C9-H9	0.96(3)
C10-C11	1.393(3)	C10-C12	1.509(3)
C11-H11	0.92(3)	C12-C13	1.518(3)
C12-C15	1.529(3)	C13-H13A	0.92(3)
C13-H13B	0.90(3)	C15-H15A	0.89(3)
C15-H15B	0.93(3)		

Tabelle 8.9: Bond angles in ° of 53.

C13-O14-C15	90.71(18)	C2-N1-C5	105.78(19)
C2-N1-C6	127.80(19)	C5-N1-C6	126.4(2)
C2-N3-C4	104.7(2)	N3-C2-N1	112.5(2)
N3-C2-H2	121.5(19)	N1-C2-H2	126.0(19)
C5-C4-N3	111.2(2)	C5-C4-H4	129.4(17)
N3-C4-H4	119.5(17)	C4-C5-N1	105.9(2)
C4-C5-H5	133.1(16)	N1-C5-H5	121.0(16)
C11-C6-C7	119.9(2)	C11-C6-N1	120.8(2)
C7-C6-N1	119.3(2)	C8-C7-C6	118.9(2)
C8-C7-H7	121.9(17)	C6-C7-H7	119.2(17)
C7-C8-C9	123.0(2)	C7-C8-Br1	118.54(17)
C9-C8-Br1	118.48(18)	C8-C9-C10	117.5(2)
C8-C9-H9	122.5(16)	C10-C9-H9	120.1(16)
C9-C10-C11	121.0(2)	C9-C10-C12	120.2(2)
C11-C10-C12	118.8(2)	C6-C11-C10	119.8(2)
C6-C11-H11	120.6(16)	C10-C11-H11	119.4(16)
F1-C12-C10	109.32(18)	F1-C12-C13	111.90(19)
C10-C12-C13	118.8(2)	F1-C12-C15	112.82(19)
C10-C12-C15	117.2(2)	C13-C12-C15	85.13(18)
O14-C13-C12	91.81(19)	O14-C13-H13A	109.6(17)
C12-C13-H13A	117.7(16)	O14-C13-H13B	113.3(17)
C12-C13-H13B	111.0(17)	H13A-C13-H13B	112.(2)
O14-C15-C12	91.25(18)	O14-C15-H15A	112.1(17)
C12-C15-H15A	118.4(16)	O14-C15-H15B	111.1(18)
C12-C15-H15B	112.7(18)	H15A-C15-H15B	110.(2)

Tabelle 8.10: Torsion angles in ° of **53**.

C4-N3-C2-N1	0.2(3)	C5-N1-C2-N3	0.3(3)
C6-N1-C2-N3	-176.9(2)	C2-N3-C4-C5	-0.6(3)
N3-C4-C5-N1	0.7(3)	C2-N1-C5-C4	-0.6(3)
C6-N1-C5-C4	176.7(2)	C2-N1-C6-C11	2.3(4)
C5-N1-C6-C11	-174.3(2)	C2-N1-C6-C7	-178.1(2)
C5-N1-C6-C7	5.2(3)	C11-C6-C7-C8	0.1(3)
N1-C6-C7-C8	-179.5(2)	C6-C7-C8-C9	0.5(4)
C6-C7-C8-Br1	-179.44(17)	C7-C8-C9-C10	-0.8(4)
Br1-C8-C9-C10	179.15(17)	C8-C9-C10-C11	0.5(3)
C8-C9-C10-C12	-178.1(2)	C7-C6-C11-C10	-0.4(3)
N1-C6-C11-C10	179.2(2)	C9-C10-C11-C6	0.1(3)
C12-C10-C11-C6	178.7(2)	C9-C10-C12-F1	-7.0(3)
C11-C10-C12-F1	174.4(2)	C9-C10-C12-C13	-137.1(2)
C11-C10-C12-C13	44.3(3)	C9-C10-C12-C15	123.0(2)
C11-C10-C12-C15	-55.7(3)	C15-O14-C13-C12	-8.13(18)
F1-C12-C13-O14	120.39(19)	C10-C12-C13-O14	-110.7(2)
C15-C12-C13-O14	7.73(18)	C13-O14-C15-C12	8.07(18)
F1-C12-C15-O14	-119.45(19)	C10-C12-C15-O14	112.2(2)
C13-C12-C15-O14	-7.72(18)		

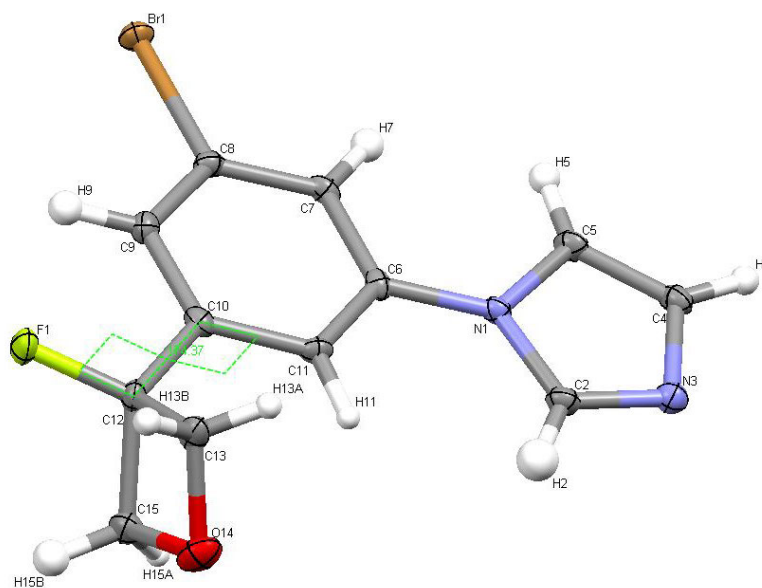


Abb. 8.2: Kristallstruktur der Verbindung **53** mit entsprechender Nummerierung der Atome.

8.1.3 Kristallstruktur der Verbindung 54

Tabelle 8.11: *Crystal data and structure refinement for 54.*

Crystal data

Identification code: d190511	F(000) = 4736
C ₉ H ₈ Br ₂ O ₂	D _x = 2.136 Mg m ⁻³
M _r = 307.97	Density measured by: not measured
Monoclinic C2/c	fine-focus sealed tube
a = 15.1839(11) Å	Mo Kα radiation λ = 0.71073
b = 15.1805(11) Å	θ = 1.90–27.72°
c = 33.513(2) Å	μ = 8.426 mm ⁻¹
α = 90°	T = 100(2) K
β = 97.325(4)°	prism
γ = 90°	0.260 x 0.340 x 0.400 mm
V = 7661.7(9) Å ³	pale bronze
Z = 32	Crystal source: LOC ETH Zurich

Data collection

Bruker Nonius Apex-II	R _{int} = 0.069
Absorption correction: none	θ _{max} = 27.72°
37270 measured reflections	h = -17 → 19
8902 independent reflections	k = -19 → 19
Criterion: >2σ(I)	l = -43 → 43

Refinement

Refinement on F ²	0 restraints
fullmatrix least-squares refinement	All H-atom parameters refined
R(all) = 0.0773	Calculated weights 1/[σ ² (I ₀)+(I ₀ +I _C) ² /900]
R(gt) = 0.0445	Δ/σ _{max} = 0.013
wR(ref) = 0.1350	Δρ _{max} = 0.899 eÅ ⁻³
wR(gt) = 0.1160	Δρ _{min} = -1.360 eÅ ⁻³
S(ref) = 0.866	Extinction correction: none
8902 reflections	Atomic scattering factors from International
590 parameters	Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4

Data collection: KappaCCD^[165]
Cell refinement: HKL Scalepack^[166]
Data reduction: Denzo and Scalepak^[166]
Program used to solve structure: SIR97^[167]
Program used to refine structure SHELXL-97^[168]

Tabelle 8.12: Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic thermal parameters in Å² for **54**.

$$U_{\text{eq}} = 1/3 \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i \cdot a_j$$

	x	y	z	U_{eq}
Br12	0.15802(4)	0.24580(4)	0.343181(17)	0.01555(14)
Br13	0.12082(4)	0.58943(4)	0.279724(16)	0.01641(15)
O1	0.1907(3)	0.6606(3)	0.45329(16)	0.0333(12)
O5	0.1449(3)	0.4563(3)	0.46431(12)	0.0116(8)
C2	0.1091(4)	0.6123(4)	0.44507(19)	0.0166(13)
C3	0.1591(4)	0.5270(4)	0.43802(16)	0.0111(11)
C4	0.2429(4)	0.5829(4)	0.45008(18)	0.0140(12)
C6	0.1508(3)	0.4911(4)	0.39601(16)	0.0111(11)
C7	0.1580(4)	0.4012(4)	0.38941(17)	0.0113(11)
C8	0.1527(3)	0.3696(4)	0.35103(17)	0.0117(11)
C9	0.1397(3)	0.4234(4)	0.31757(17)	0.0101(11)
C10	0.1347(3)	0.5132(4)	0.32487(16)	0.0108(11)
C11	0.1391(3)	0.5475(4)	0.36307(16)	0.0075(10)
Br25	0.32835(4)	0.54090(4)	0.224365(16)	0.01602(14)
Br26	0.64841(4)	0.55226(4)	0.155256(17)	0.01511(14)
O14	0.1949(3)	0.5264(3)	0.04339(11)	0.0146(9)
O18	0.3889(3)	0.5097(3)	0.03514(11)	0.0126(8)
C15	0.2661(4)	0.5903(4)	0.05311(18)	0.0122(12)
C16	0.3342(3)	0.5187(4)	0.06598(16)	0.0088(11)
C17	0.2537(4)	0.4561(4)	0.06074(18)	0.0129(12)
C19	0.3855(3)	0.5275(3)	0.10691(16)	0.0085(11)
C20	0.3417(4)	0.5283(4)	0.14114(17)	0.0103(11)
C21	0.3905(4)	0.5378(3)	0.17852(16)	0.0104(11)
C22	0.4810(4)	0.5452(4)	0.18399(17)	0.0138(12)
C23	0.5238(4)	0.5432(4)	0.14975(17)	0.0135(12)
C24	0.4773(4)	0.5352(3)	0.11152(17)	0.0100(11)
Br38	0.10758(4)	0.26391(4)	0.22435(16)	0.01621(14)
Br39	0.09708(4)	0.60389(4)	0.155897(17)	0.01563(14)
O27	0.0386(3)	0.1826(3)	0.04322(11)	0.0145(9)
O31	0.0201(3)	0.3791(3)	0.03539(12)	0.0132(9)
C28	0.1065(4)	0.2505(4)	0.05299(18)	0.0138(12)
C29	0.0381(4)	0.3156(3)	0.06610(16)	0.0102(11)
C30	0.9734(4)	0.2367(4)	0.06089(17)	0.0148(12)
C32	0.0579(3)	0.3552(4)	0.10725(16)	0.0097(11)
C33	0.0697(4)	0.3011(4)	0.14138(17)	0.0099(11)
C34	0.0894(3)	0.3384(4)	0.17877(17)	0.0127(12)
C35	0.0982(4)	0.4287(4)	0.18427(18)	0.0131(12)
C36	0.0868(3)	0.4796(4)	0.15033(16)	0.0104(11)
C37	0.0675(3)	0.4457(4)	0.11190(16)	0.0095(11)
Br51	0.65292(4)	0.31382(4)	0.220311(16)	0.01641(14)
Br52	0.29113(4)	0.29721(4)	0.157644(17)	0.01615(14)
O40	0.6740(3)	0.2967(3)	0.04668(16)	0.0317(12)
O44	0.4667(3)	0.3448(3)	0.03610(12)	0.0145(9)
C41	0.5978(4)	0.2427(4)	0.05028(18)	0.0157(13)
C42	0.5443(4)	0.3232(4)	0.06202(16)	0.0115(11)
C43	0.6271(4)	0.3758(4)	0.05497(19)	0.0164(13)
C45	0.5208(4)	0.3193(3)	0.10444(15)	0.0085(11)
C46	0.5865(4)	0.3204(4)	0.13706(17)	0.0106(11)
C47	0.5631(3)	0.3143(3)	0.17567(15)	0.0087(11)
C48	0.4759(4)	0.3074(4)	0.18268(18)	0.0143(12)
C49	0.4120(4)	0.3058(4)	0.14965(17)	0.0126(12)
C50	0.4324(4)	0.3105(3)	0.11086(17)	0.0101(11)

Tabelle 8.13: Anisotropic displacement parameters in Å² for 54.

U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}	U_{11}
Br12	0.0199(3)	0.0086(3)	0.0192(3)	-0.0033(2)	0.0066(2)	-0.0009(2)
Br13	0.0238(3)	0.0160(3)	0.0090(3)	0.0019(2)	0.0002(2)	0.0029(2)
O1	0.025(3)	0.013(2)	0.061(4)	-0.010(2)	0.002(2)	-0.002(2)
O5	0.015(2)	0.012(2)	0.008(2)	0.0022(15)	0.0001(16)	-0.0045(16)
C2	0.020(3)	0.016(3)	0.013(3)	0.000(2)	0.000(3)	-0.002(3)
C3	0.012(3)	0.014(3)	0.007(3)	0.001(2)	0.003(2)	0.000(2)
C4	0.017(3)	0.011(3)	0.013(3)	-0.005(2)	0.001(2)	0.000(2)
C6	0.005(2)	0.017(3)	0.011(3)	-0.001(2)	0.000(2)	-0.003(2)
C7	0.007(3)	0.012(3)	0.014(3)	0.003(2)	0.001(2)	0.000(2)
C8	0.002(2)	0.012(3)	0.020(3)	0.001(2)	-0.001(2)	-0.002(2)
C9	0.005(2)	0.012(3)	0.014(3)	-0.005(2)	0.002(2)	-0.003(2)
C10	0.004(2)	0.018(3)	0.010(3)	0.005(2)	0.000(2)	-0.004(2)
C11	0.005(2)	0.010(3)	0.009(3)	0.000(2)	0.004(2)	0.001(2)
Br25	0.0160(3)	0.0235(3)	0.0090(3)	0.0001(2)	0.0032(2)	-0.0020(2)
Br26	0.0068(3)	0.0188(3)	0.0192(3)	-0.0017(2)	-0.0005(2)	-0.0005(2)
O14	0.012(2)	0.020(2)	0.011(2)	0.0005(16)	-0.0031(16)	-0.0004(17)
O18	0.014(2)	0.015(2)	0.010(2)	0.0001(16)	0.0040(16)	0.0017(17)
C15	0.009(3)	0.015(3)	0.012(3)	0.003(2)	-0.002(2)	0.001(2)
C16	0.003(2)	0.013(3)	0.011(3)	0.000(2)	0.002(2)	-0.001(2)
C17	0.013(3)	0.014(3)	0.010(3)	0.000(2)	-0.006(2)	-0.001(2)
C19	0.011(3)	0.006(3)	0.008(3)	0.002(2)	0.000(2)	0.004(2)
C20	0.007(3)	0.009(3)	0.015(3)	0.000(2)	0.004(2)	0.000(2)
C21	0.014(3)	0.008(3)	0.009(3)	0.000(2)	0.002(2)	0.001(2)
C22	0.016(3)	0.011(3)	0.013(3)	-0.001(2)	-0.002(2)	0.001(2)
C23	0.012(3)	0.008(3)	0.019(3)	-0.002(2)	0.001(2)	0.000(2)
C24	0.010(3)	0.007(3)	0.013(3)	0.001(2)	0.001(2)	0.000(2)
Br38	0.0223(3)	0.0164(3)	0.0098(3)	0.0027(2)	0.0017(2)	-0.0015(2)
Br39	0.0168(3)	0.0088(3)	0.0208(3)	-0.0030(2)	0.0005(2)	-0.0005(2)
O27	0.017(2)	0.014(2)	0.012(2)	-0.0048(16)	0.0021(17)	0.0004(17)
O31	0.018(2)	0.015(2)	0.006(2)	0.0040(16)	0.0013(17)	0.0032(18)
C28	0.012(3)	0.018(3)	0.012(3)	-0.002(2)	0.002(2)	0.004(2)
C29	0.010(3)	0.007(3)	0.014(3)	0.002(2)	0.002(2)	0.004(2)
C30	0.021(3)	0.018(3)	0.006(3)	-0.001(2)	0.006(2)	0.000(3)
C32	0.007(2)	0.010(3)	0.012(3)	0.002(2)	0.003(2)	0.003(2)
C33	0.008(3)	0.008(3)	0.014(3)	0.001(2)	0.002(2)	0.001(2)
C34	0.005(2)	0.019(3)	0.014(3)	0.003(2)	-0.001(2)	0.000(2)
C35	0.009(3)	0.016(3)	0.015(3)	-0.007(2)	0.000(2)	0.002(2)
C36	0.004(2)	0.014(3)	0.014(3)	-0.003(2)	0.004(2)	-0.002(2)
C37	0.007(3)	0.011(3)	0.010(3)	0.001(2)	0.003(2)	0.005(2)
Br51	0.0139(3)	0.0252(3)	0.0095(3)	-0.0016(2)	-0.0009(2)	-0.0022(2)
Br52	0.0089(3)	0.0201(3)	0.0207(3)	0.0042(2)	0.0065(2)	0.0015(2)
O40	0.015(2)	0.025(3)	0.058(3)	-0.005(2)	0.019(2)	0.002(2)
O44	0.012(2)	0.023(2)	0.008(2)	-0.0003(17)	-0.0014(16)	0.0056(17)
C41	0.017(3)	0.022(3)	0.009(3)	-0.001(2)	0.005(2)	0.005(3)
C42	0.011(3)	0.012(3)	0.012(3)	0.001(2)	0.000(2)	0.000(2)
C43	0.019(3)	0.014(3)	0.019(3)	0.002(2)	0.008(3)	0.000(2)
C45	0.014(3)	0.005(3)	0.007(3)	-0.0015(19)	0.000(2)	0.002(2)
C46	0.007(3)	0.012(3)	0.014(3)	0.001(2)	0.006(2)	0.003(2)
C47	0.010(3)	0.006(3)	0.009(3)	-0.002(2)	-0.005(2)	0.001(2)
C48	0.017(3)	0.009(3)	0.017(3)	-0.001(2)	0.005(3)	-0.001(2)
C49	0.015(3)	0.009(3)	0.014(3)	0.000(2)	0.006(2)	0.000(2)
C50	0.011(3)	0.007(3)	0.013(3)	0.000(2)	0.004(2)	0.002(2)

Tabelle 8.14: Bond lengths in Å of 54.

Br12-C8	1.901(6)	Br13-C10	1.895(5)
O1-C4	1.433(7)	O1-C2	1.435(7)
O5-C3	1.421(6)	C2-C3	1.535(8)
C3-C6	1.500(7)	C3-C4	1.540(8)
C6-C7	1.388(8)	C6-C11	1.391(7)
C7-C8	1.365(8)	C8-C9	1.381(8)
C9-C10	1.388(8)	C10-C11	1.376(7)
Br25-C21	1.903(5)	Br26-C23	1.883(6)
O14-C15	1.459(7)	O14-C17	1.464(7)
O18-C16	1.413(6)	C15-C16	1.524(7)
C16-C19	1.495(7)	C16-C17	1.541(7)
C19-C24	1.387(7)	C19-C20	1.397(8)
C20-C21	1.379(8)	C21-C22	1.368(8)
C22-C23	1.389(8)	C23-C24	1.387(8)
Br38-C34	1.892(6)	Br39-C36	1.901(6)
O27-C28	1.465(7)	O27-C30	1.468(7)
O31-C29	1.411(6)	C28-C29	1.538(7)
C29-C32	1.499(7)	C29-C30	1.545(8)
C32-C37	1.389(8)	C32-C33	1.401(7)
C33-C34	1.373(8)	C34-C35	1.388(8)
C35-C36	1.367(8)	C36-C37	1.383(7)
Br51-C47	1.891(5)	Br52-C49	1.893(6)
O40-C41	1.436(7)	O40-C43	1.441(7)
O44-C42	1.410(6)	C41-C42	1.546(8)
C42-C45	1.511(7)	C42-C43	1.532(8)
C45-C46	1.382(7)	C45-C50	1.393(7)
C46-C47	1.387(8)	C47-C48	1.379(8)
C48-C49	1.376(8)	C49-C50	1.376(8)

Tabelle 8.15: Bond angles in ° of 54.

C4-O1-C2	92.2(4)	O1-C2-C3	91.7(5)
O5-C3-C6	107.8(5)	O5-C3-C2	115.2(5)
C6-C3-C2	117.9(5)	O5-C3-C4	116.0(5)
C6-C3-C4	114.5(5)	C2-C3-C4	84.4(4)
O1-C4-C3	91.5(4)	C7-C6-C11	118.9(5)
C7-C6-C3	120.5(5)	C11-C6-C3	120.5(5)
C8-C7-C6	119.9(5)	C7-C8-C9	122.8(5)
C7-C8-Br12	118.6(4)	C9-C8-Br12	118.5(4)
C8-C9-C10	116.3(5)	C11-C10-C9	122.6(5)
C11-C10-Br13	119.9(4)	C9-C10-Br13	117.5(4)
C10-C11-C6	119.4(5)	C15-O14-C17	89.9(4)
O14-C15-C16	92.6(4)	O18-C16-C19	113.2(4)
O18-C16-C15	107.6(4)	C19-C16-C15	116.8(5)
O18-C16-C17	112.9(4)	C19-C16-C17	118.2(5)
C15-C16-C17	84.7(4)	O14-C17-C16	91.7(4)
C24-C19-C20	119.0(5)	C24-C19-C16	120.5(5)
C20-C19-C16	120.5(5)	C21-C20-C19	119.3(5)
C22-C21-C20	123.0(5)	C22-C21-Br25	118.9(4)
C20-C21-Br25	118.1(4)	C21-C22-C23	117.1(5)
C24-C23-C22	121.9(5)	C24-C23-Br26	118.9(4)
C22-C23-Br26	119.2(4)	C23-C24-C19	119.7(5)

C28-O27-C30	90.5(4)	O27-C28-C29	92.0(4)
O31-C29-C32	113.3(4)	O31-C29-C28	107.8(5)
C32-C29-C28	117.2(5)	O31-C29-C30	112.6(4)
C32-C29-C30	117.7(5)	C28-C29-C30	85.0(4)
O27-C30-C29	91.6(4)	C37-C32-C33	119.2(5)
C37-C32-C29	120.4(5)	C33-C32-C29	120.4(5)
C34-C33-C32	119.6(5)	C33-C34-C35	122.3(5)
C33-C34-Br38	118.9(4)	C35-C34-Br38	118.8(4)
C36-C35-C34	116.6(5)	C35-C36-C37	123.7(5)
C35-C36-Br39	118.6(4)	C37-C36-Br39	117.7(4)
C36-C37-C32	118.6(5)	C41-O40-C43	92.1(4)
O40-C41-C42	91.4(4)	O44-C42-C45	108.0(4)
O44-C42-C43	114.9(5)	C45-C42-C43	117.5(5)
O44-C42-C41	116.8(5)	C45-C42-C41	113.8(5)
C43-C42-C41	84.6(4)	O40-C43-C42	91.8(4)
C46-C45-C50	119.4(5)	C46-C45-C42	120.7(5)
C50-C45-C42	119.8(5)	C45-C46-C47	119.5(5)
C48-C47-C46	121.9(5)	C48-C47-Br51	118.4(4)
C46-C47-Br51	119.6(4)	C49-C48-C47	117.3(5)
C48-C49-C50	122.6(5)	C48-C49-Br52	119.0(4)
C50-C49-Br52	118.4(4)	C49-C50-C45	119.2(5)

Tabelle 8.16: *Torsion angles in ° of 54.*

C4-O1-C2-C3	-3.8(5)	O1-C2-C3-O5	119.7(5)
O1-C2-C3-C6	-111.2(5)	O1-C2-C3-C4	3.6(4)
C2-O1-C4-C3	3.8(5)	O5-C3-C4-O1	-118.9(5)
C6-C3-C4-O1	114.5(5)	C2-C3-C4-O1	-3.6(4)
O5-C3-C6-C7	-18.7(7)	C2-C3-C6-C7	-151.2(5)
C4-C3-C6-C7	111.9(6)	O5-C3-C6-C11	163.7(5)
C2-C3-C6-C11	31.3(7)	C4-C3-C6-C11	-65.6(7)
C11-C6-C7-C8	-0.7(8)	C3-C6-C7-C8	-178.3(5)
C6-C7-C8-C9	-0.4(8)	C6-C7-C8-Br12	-177.4(4)
C7-C8-C9-C10	1.8(8)	Br12-C8-C9-C10	178.9(4)
C8-C9-C10-C11	-2.2(8)	C8-C9-C10-Br13	178.0(4)
C9-C10-C11-C6	1.3(8)	Br13-C10-C11-C6	-178.9(4)
C7-C6-C11-C10	0.3(8)	C3-C6-C11-C10	177.8(5)
C17-O14-C15-C16	7.7(4)	O14-C15-C16-O18	105.0(4)
O14-C15-C16-C19	-126.4(5)	O14-C15-C16-C17	-7.3(4)
C15-O14-C17-C16	-7.6(4)	O18-C16-C17-O14	-99.6(5)
C19-C16-C17-O14	125.0(5)	C15-C16-C17-O14	7.3(4)
O18-C16-C19-C24	6.4(7)	C15-C16-C19-C24	-119.4(6)
C17-C16-C19-C24	141.7(5)	O18-C16-C19-C20	-173.7(5)
C15-C16-C19-C20	60.5(7)	C17-C16-C19-C20	-38.4(7)
C24-C19-C20-C21	0.9(8)	C16-C19-C20-C21	-179.0(5)
C19-C20-C21-C22	-1.2(9)	C19-C20-C21-Br25	178.8(4)
C20-C21-C22-C23	0.3(9)	Br25-C21-C22-C23	-179.6(4)
C21-C22-C23-C24	0.7(8)	C21-C22-C23-Br26	-179.6(4)
C22-C23-C24-C19	-1.0(8)	Br26-C23-C24-C19	179.3(4)
C20-C19-C24-C23	0.1(8)	C16-C19-C24-C23	-179.9(5)
C30-O27-C28-C29	-7.9(4)	O27-C28-C29-O31	-104.7(4)
O27-C28-C29-C32	126.2(5)	O27-C28-C29-C30	7.5(4)
C28-O27-C30-C29	7.9(4)	O31-C29-C30-O27	99.7(5)
C32-C29-C30-O27	-125.7(5)	C28-C29-C30-O27	-7.5(4)
O31-C29-C32-C37	-7.6(7)	C28-C29-C32-C37	119.0(6)

C30-C29-C32-C37	-141.9(5)	O31-C29-C32-C33	174.5(5)
C28-C29-C32-C33	-59.0(7)	C30-C29-C32-C33	40.2(7)
C37-C32-C33-C34	0.8(8)	C29-C32-C33-C34	178.8(5)
C32-C33-C34-C35	0.0(9)	C32-C33-C34-Br38	-178.7(4)
C33-C34-C35-C36	-0.4(8)	Br38-C34-C35-C36	178.3(4)
C34-C35-C36-C37	-0.1(8)	C34-C35-C36-Br39	179.5(4)
C35-C36-C37-C32	1.0(8)	Br39-C36-C37-C32	-178.7(4)
C33-C32-C37-C36	-1.3(8)	C29-C32-C37-C36	-179.2(5)
C43-O40-C41-C42	-3.3(5)	O40-C41-C42-O44	118.4(5)
O40-C41-C42-C45	-114.6(5)	O40-C41-C42-C43	3.1(4)
C41-O40-C43-C42	3.4(5)	O44-C42-C43-O40	-120.2(5)
C45-C42-C43-O40	110.9(5)	C41-C42-C43-O40	-3.1(4)
O44-C42-C45-C46	-164.5(5)	C43-C42-C45-C46	-32.5(7)
C41-C42-C45-C46	64.0(7)	O44-C42-C45-C50	18.5(7)
C43-C42-C45-C50	150.5(5)	C41-C42-C45-C50	-113.0(6)
C50-C45-C46-C47	-1.2(8)	C42-C45-C46-C47	-178.2(5)
C45-C46-C47-C48	-0.2(8)	C45-C46-C47-Br51	179.0(4)
C46-C47-C48-C49	0.6(8)	Br51-C47-C48-C49	-178.5(4)
C47-C48-C49-C50	0.3(8)	C47-C48-C49-Br52	-179.6(4)
C48-C49-C50-C45	-1.6(8)	Br52-C49-C50-C45	178.2(4)
C46-C45-C50-C49	2.1(8)	C42-C45-C50-C49	179.1(5)

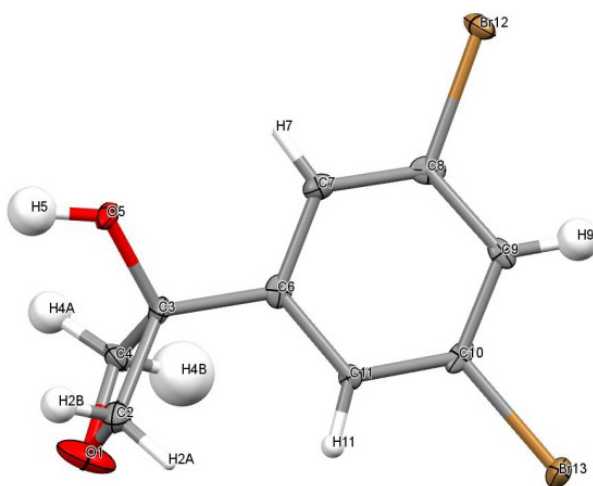


Abb. 8.3: Kristallstruktur der Verbindung **54** mit entsprechender Nummerierung der Atome.

8.1.4 Kristallstruktur der Verbindung 63

Tabelle 8.17: *Crystal data and structure refinement for 63.*

Crystal data

Identification code: mo_d010612_0m	F(000) = 2256
C ₂₀ H ₁₄ Cl ₃ F ₃ N ₂ O ₅ S	D _x = 1.723 Mg m ⁻³
M _r = 557.74	Density measured by: not measured
Monoclinic <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	fine-focus sealed tube
a = 11.4007(4) Å	Mo Kα radiation λ = 0.71073
b = 17.7848(6) Å	θ = 1.92–27.63°
c = 21.8245(7) Å	μ = 0.588 mm ⁻¹
α = 90°	T = 100(2) K
β = 103.645(2)°	prism
γ = 90°	0.080 x 0.090 x 0.160 mm
V = 4300.2(3) Å ³	Colourless
Z = 8	Crystal source: LOC ETH Zurich

Data collection

Bruker Kappa Apex-II Duo	R _{int} = 0.066
Absorption correction: none	θ _{max} = 27.63°
67786 measured reflections	h = -14 → 14
9972 independent reflections	k = -22 → 23
Criterion: >2σ(I)	l = -26 → 28

Refinement

Refinement on F ²	4 restraints
fullmatrix least-squares refinement	All H-atom parameters refined
R(all) = 0.1300	Calculated weights 1/[σ ² (I ₀)+(I ₀ +I _C) ² /900]
R(gt) = 0.0592	Δ/σ _{max} = 0.001
wR(ref) = 0.1318	Δρ _{max} = 0.805 eÅ ⁻³
wR(gt) = 0.1094	Δρ _{min} = -0.425 eÅ ⁻³
S(ref) = 1.040	Extinction correction: none
9972 reflections	Atomic scattering factors from International
725 parameters	Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4

Data collection: KappaCCD^[165]
Cell refinement: HKL Scalepack^[166]
Data reduction: Denzo and Scalepak^[166]
Program used to solve structure: *SIR97*^[167]
Program used to refine structure *SHELXL-97*^[168]

Tabelle 8.18: Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic thermal parameters in Å² for **63**.

$$U_{eq} = 1/3 \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

	x	y	z	U_{eq}
Cl1	0.82424(9)	0.08125(6)	0.50727(5)	0.0287(3)
Cl2	0.65483(10)	0.98186(6)	0.42626(5)	0.0300(3)
Cl3	0.57215(9)	0.12159(6)	0.46726(5)	0.0283(3)
S1	0.79434(9)	0.23353(5)	0.34619(5)	0.0188(2)
F1	0.46557(19)	0.20831(11)	0.33215(11)	0.0219(5)
F2	0.55939(19)	0.50555(11)	0.31768(10)	0.0196(5)
F3	0.4720(2)	0.63499(14)	0.48484(12)	0.0391(7)
O1	0.6691(2)	0.25067(13)	0.29723(12)	0.0160(6)
O2	0.8448(2)	0.30130(15)	0.37486(14)	0.0270(7)
O3	0.8566(3)	0.18649(15)	0.31247(13)	0.0246(7)
O4	0.7526(2)	0.18900(14)	0.39899(12)	0.0207(6)
O22	0.2266(3)	0.72966(17)	0.46368(14)	0.0358(8)
N15	0.0210(3)	0.50919(17)	0.30905(14)	0.0160(7)
N17	0.8452(3)	0.45607(19)	0.26583(16)	0.0223(8)
C1	0.5937(3)	0.3057(2)	0.31485(17)	0.0145(8)
C2	0.4901(3)	0.2821(2)	0.33108(17)	0.0153(8)
C3	0.4103(4)	0.3339(2)	0.34546(18)	0.0154(8)
C4	0.4337(3)	0.4108(2)	0.34332(17)	0.0151(8)
C5	0.5380(3)	0.43084(19)	0.32526(18)	0.0159(8)
C6	0.6184(3)	0.3809(2)	0.31068(17)	0.0142(8)
C7	0.7163(4)	0.1115(2)	0.3856(2)	0.0209(9)
C8	0.6941(4)	0.0767(2)	0.44493(19)	0.0218(9)
C9	0.3474(3)	0.4673(2)	0.35734(18)	0.0150(8)
C10	0.2263(3)	0.4618(2)	0.32686(17)	0.0134(8)
C11	0.1461(3)	0.5151(2)	0.33921(17)	0.0155(8)
C12	0.1859(4)	0.5739(2)	0.38073(18)	0.0162(8)
C13	0.3078(3)	0.5793(2)	0.41080(17)	0.0151(8)
C14	0.3886(4)	0.5258(2)	0.39924(18)	0.0158(8)
C16	0.9581(4)	0.4441(2)	0.2941(2)	0.0222(9)
C18	0.8340(4)	0.5338(2)	0.2622(2)	0.0236(9)
C19	0.9395(4)	0.5673(2)	0.28801(19)	0.0215(9)
C20	0.3487(4)	0.6436(2)	0.45545(19)	0.0215(9)
C21	0.2726(5)	0.6642(3)	0.5012(2)	0.0282(11)
C23	0.3190(5)	0.7223(2)	0.4283(2)	0.0305(11)
Cl1A	0.32683(9)	0.19622(6)	0.49901(5)	0.0282(3)
Cl2A	0.13408(10)	0.27350(6)	0.41305(5)	0.0292(3)
Cl3A	0.08417(10)	0.13738(6)	0.47374(5)	0.0296(3)
S1A	0.29690(9)	0.01881(5)	0.35229(5)	0.0174(2)
F1A	0.96917(19)	0.03803(11)	0.34473(11)	0.0223(5)
F2A	0.06725(19)	0.74210(11)	0.32622(10)	0.0200(5)
F3A	0.9676(2)	0.59862(13)	0.48296(11)	0.0326(6)
O1A	0.1711(2)	0.99825(14)	0.30645(12)	0.0168(6)
O2A	0.3508(2)	0.95381(15)	0.38372(13)	0.0226(6)
O3A	0.3538(3)	0.06374(15)	0.31483(13)	0.0243(7)
O4A	0.2576(2)	0.06796(14)	0.40376(12)	0.0192(6)
O22A	0.7192(3)	0.50716(16)	0.45794(13)	0.0312(7)
N15A	0.5257(3)	0.73950(17)	0.31355(15)	0.0179(7)
N17A	0.3512(3)	0.7959(2)	0.27375(16)	0.0262(8)
C1A	0.0984(3)	0.9424(2)	0.32552(17)	0.0141(8)
C2A	0.9948(3)	0.9635(2)	0.34247(18)	0.0162(8)
C3A	0.9166(3)	0.9116(2)	0.35652(18)	0.0149(8)
C4A	0.9400(3)	0.8349(2)	0.35307(17)	0.0142(8)
C5A	0.0451(3)	0.81578(19)	0.33492(17)	0.0138(8)
C6A	0.1252(4)	0.8673(2)	0.32130(18)	0.0150(8)

C7A	0.2117(4)	0.1425(2)	0.3838(2)	0.0212(9)
C8A	0.1907(4)	0.1839(2)	0.44116(19)	0.0216(9)
C9A	0.8529(3)	0.7773(2)	0.36462(17)	0.0156(8)
C10A	0.7316(3)	0.7855(2)	0.33457(18)	0.0141(8)
C11A	0.6498(3)	0.7308(2)	0.34365(17)	0.0147(8)
C12A	0.6880(4)	0.6694(2)	0.38104(18)	0.0163(8)
C13A	0.8090(3)	0.6612(2)	0.41162(18)	0.0166(8)
C14A	0.8919(3)	0.7151(2)	0.40294(17)	0.0154(8)
C16A	0.4635(4)	0.8053(2)	0.3030(2)	0.0233(9)
C18A	0.3379(4)	0.7183(2)	0.2658(2)	0.0245(10)
C19A	0.4438(4)	0.6829(2)	0.2895(2)	0.0223(9)
C20A	0.8471(3)	0.5938(2)	0.45222(19)	0.0205(9)
C21A	0.8118(4)	0.5163(2)	0.4228(2)	0.0249(10)
C23A	0.7677(4)	0.5707(2)	0.4978(2)	0.0267(10)

Tabelle 8.19: Anisotropic displacement parameters in \AA^2 for **63**.

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C11	0.0189(5)	0.0416(6)	0.0243(6)	0.0120(5)	0.0021(4)	-0.0007(5)
C12	0.0277(6)	0.0239(5)	0.0404(7)	0.0031(5)	0.0125(5)	-0.0011(4)
C13	0.0210(6)	0.0392(6)	0.0270(6)	-0.0046(5)	0.0098(5)	0.0041(5)
S1	0.0152(5)	0.0191(5)	0.0225(5)	0.0028(4)	0.0053(4)	0.0034(4)
F1	0.0209(13)	0.0099(11)	0.0362(14)	0.0018(10)	0.0092(11)	-0.0003(9)
F2	0.0178(12)	0.0121(11)	0.0306(13)	0.0009(10)	0.0089(10)	-0.0022(9)
F3	0.0241(15)	0.0442(16)	0.0431(17)	-0.0213(13)	-0.0040(12)	0.0025(12)
O1	0.0135(14)	0.0167(14)	0.0173(14)	-0.0004(11)	0.0030(11)	0.0051(11)
O2	0.0144(15)	0.0247(15)	0.0378(18)	0.0006(13)	-0.0022(13)	0.0003(12)
O3	0.0247(16)	0.0247(16)	0.0284(17)	0.0048(13)	0.0141(13)	0.0089(12)
O4	0.0270(17)	0.0196(15)	0.0163(15)	0.0009(11)	0.0069(13)	0.0052(12)
O22	0.039(2)	0.0350(18)	0.0350(19)	-0.0027(15)	0.0119(16)	0.0122(15)
N15	0.0119(17)	0.0189(17)	0.0168(17)	0.0010(14)	0.0025(14)	0.0013(13)
N17	0.0156(18)	0.0269(19)	0.0249(19)	0.0001(15)	0.0057(15)	-0.0033(15)
C1	0.014(2)	0.0167(19)	0.0119(19)	-0.0045(15)	0.0015(16)	0.0013(15)
C2	0.016(2)	0.0132(19)	0.016(2)	0.0016(15)	0.0036(16)	-0.0023(15)
C3	0.013(2)	0.0152(19)	0.018(2)	0.0040(16)	0.0051(17)	-0.0018(16)
C4	0.014(2)	0.019(2)	0.0128(19)	0.0021(16)	0.0028(16)	0.0006(16)
C5	0.018(2)	0.0099(18)	0.019(2)	0.0027(15)	0.0016(16)	-0.0045(15)
C6	0.0085(19)	0.019(2)	0.015(2)	0.0014(16)	0.0029(16)	-0.0023(15)
C7	0.025(2)	0.020(2)	0.019(2)	0.0021(17)	0.008(2)	0.0043(18)
C8	0.017(2)	0.026(2)	0.024(2)	0.0029(18)	0.0072(18)	0.0029(17)
C9	0.015(2)	0.0131(19)	0.019(2)	0.0015(15)	0.0070(16)	0.0017(15)
C10	0.017(2)	0.0117(18)	0.0137(19)	-0.0007(15)	0.0073(16)	0.0004(15)
C11	0.016(2)	0.017(2)	0.0118(19)	0.0030(15)	0.0020(16)	0.0002(16)
C12	0.020(2)	0.015(2)	0.014(2)	0.0032(16)	0.0066(17)	0.0014(16)
C13	0.020(2)	0.0138(19)	0.0115(19)	0.0001(15)	0.0039(16)	0.0009(16)
C14	0.012(2)	0.019(2)	0.015(2)	-0.0014(16)	0.0020(17)	-0.0047(16)
C16	0.022(2)	0.018(2)	0.029(2)	-0.0033(18)	0.0095(19)	-0.0028(17)
C18	0.019(2)	0.031(2)	0.022(2)	0.0054(19)	0.0077(19)	0.0005(19)
C19	0.023(2)	0.020(2)	0.022(2)	0.0042(18)	0.0045(18)	0.0053(18)
C20	0.016(2)	0.022(2)	0.025(2)	-0.0052(18)	0.0016(18)	0.0009(16)
C21	0.041(3)	0.022(2)	0.023(3)	-0.005(2)	0.011(2)	0.006(2)
C23	0.039(3)	0.023(2)	0.032(3)	-0.012(2)	0.011(2)	-0.004(2)
C11A	0.0213(6)	0.0305(6)	0.0301(6)	-0.0139(5)	0.0006(5)	0.0012(5)
C12A	0.0265(6)	0.0226(5)	0.0385(6)	-0.0038(5)	0.0075(5)	0.0038(4)

C13A	0.0289(6)	0.0360(6)	0.0292(6)	-0.0059(5)	0.0173(5)	-0.0086(5)
S1A	0.0143(5)	0.0172(5)	0.0220(5)	-0.0047(4)	0.0067(4)	-0.0048(4)
F1A	0.0167(12)	0.0129(11)	0.0385(14)	-0.0035(10)	0.0088(11)	0.0013(9)
F2A	0.0167(12)	0.0090(10)	0.0360(14)	-0.0021(9)	0.0098(10)	0.0011(9)
F3A	0.0219(14)	0.0305(14)	0.0381(16)	0.0104(11)	-0.0076(11)	-0.0018(11)
O1A	0.0191(15)	0.0147(13)	0.0179(14)	-0.0018(11)	0.0069(12)	-0.0040(11)
O2A	0.0130(15)	0.0230(15)	0.0304(17)	-0.0027(12)	0.0023(12)	-0.0008(12)
O3A	0.0272(17)	0.0233(15)	0.0276(16)	-0.0051(12)	0.0170(13)	-0.0108(12)
O4A	0.0249(16)	0.0160(14)	0.0184(15)	-0.0026(11)	0.0087(12)	-0.0026(11)
O22A	0.0385(19)	0.0277(16)	0.0275(17)	-0.0005(14)	0.0078(15)	-0.0082(14)
N15A	0.0106(17)	0.0202(17)	0.0213(18)	0.0016(14)	0.0004(14)	0.0024(13)
N17A	0.0170(19)	0.033(2)	0.028(2)	0.0020(16)	0.0040(16)	0.0072(16)
C1A	0.012(2)	0.0158(19)	0.0135(19)	0.0004(15)	0.0008(15)	-0.0046(15)
C2A	0.018(2)	0.0118(19)	0.020(2)	-0.0036(16)	0.0054(17)	0.0024(15)
C3A	0.012(2)	0.0154(19)	0.017(2)	-0.0045(16)	0.0027(16)	0.0007(15)
C4A	0.0092(19)	0.0151(19)	0.017(2)	-0.0026(16)	-0.0005(16)	-0.0017(15)
C5A	0.014(2)	0.0083(18)	0.018(2)	-0.0024(15)	0.0021(16)	0.0041(14)
C6A	0.010(2)	0.019(2)	0.016(2)	-0.0044(16)	0.0041(16)	-0.0008(16)
C7A	0.027(3)	0.017(2)	0.022(2)	-0.0034(17)	0.012(2)	-0.0050(18)
C8A	0.019(2)	0.023(2)	0.022(2)	-0.0049(17)	0.0048(18)	-0.0037(17)
C9A	0.015(2)	0.019(2)	0.0141(19)	-0.0032(16)	0.0065(16)	-0.0018(16)
C10A	0.013(2)	0.013(2)	0.016(2)	-0.0010(16)	0.0044(16)	0.0019(15)
C11A	0.012(2)	0.0186(19)	0.0130(19)	-0.0041(16)	0.0018(15)	0.0028(15)
C12A	0.019(2)	0.0126(19)	0.020(2)	-0.0017(16)	0.0099(18)	-0.0022(16)
C13A	0.018(2)	0.017(2)	0.015(2)	-0.0023(16)	0.0036(17)	0.0003(16)
C14A	0.016(2)	0.017(2)	0.0129(19)	-0.0006(15)	0.0026(16)	-0.0016(16)
C16A	0.018(2)	0.021(2)	0.033(3)	0.0025(19)	0.011(2)	0.0011(18)
C18A	0.020(2)	0.026(2)	0.026(2)	-0.0056(19)	0.0030(19)	0.0008(18)
C19A	0.020(2)	0.020(2)	0.028(2)	-0.0006(18)	0.0059(19)	-0.0032(17)
C20A	0.014(2)	0.021(2)	0.023(2)	-0.0011(17)	-0.0020(17)	-0.0006(16)
C21A	0.026(3)	0.023(2)	0.026(3)	0.0063(19)	0.005(2)	-0.0038(19)
C23A	0.033(3)	0.020(2)	0.024(2)	0.0010(19)	0.001(2)	-0.0056(19)

Tabelle 8.20: Bond lengths in Å of **63**.

C11–C8	1.763(4)	C12–C8	1.768(4)
C13–C8	1.768(4)	S1–O3	1.412(3)
S1–O2	1.416(3)	S1–O4	1.562(3)
S1–O1	1.598(3)	F1–C2	1.344(4)
F2–C5	1.368(4)	F3–C20	1.409(5)
O1–C1	1.414(4)	O4–C7	1.448(5)
O22–C21	1.449(5)	O22–C23	1.451(5)
N15–C16	1.360(5)	N15–C19	1.393(5)
N15–C11	1.426(5)	N17–C16	1.307(5)
N17–C18	1.389(5)	C1–C6	1.375(5)
C1–C2	1.376(5)	C2–C3	1.382(5)
C3–C4	1.397(5)	C3–H3	0.88(4)
C4–C5	1.385(5)	C4–C9	1.488(5)
C5–C6	1.366(5)	C6–H6	0.94(4)
C7–C8	1.510(6)	C7–H7A	0.96(4)
C7–H7B	0.96(4)	C9–C10	1.387(5)
C9–C14	1.393(5)	C10–C11	1.387(5)
C10–H10	1.026(18)	C11–C12	1.388(5)
C12–C13	1.393(5)	C12–H12	1.035(18)
C13–C14	1.388(5)	C13–C20	1.503(5)

C14-H14	0.92(4)	C16-H16	1.040(18)
C18-C19	1.340(6)	C18-H18	1.00(5)
C19-H19	0.91(4)	C20-C21	1.515(6)
C20-C23	1.527(6)	C21-H21C	0.97(5)
C21-H21D	0.95(5)	C23-H23C	1.00(4)
C23-H23D	0.99(4)	C11A-C8A	1.768(4)
C12A-C8A	1.773(4)	C13A-C8A	1.753(4)
S1A-O3A	1.406(3)	S1A-O2A	1.409(3)
S1A-O4A	1.570(3)	S1A-O1A	1.585(3)
F1A-C2A	1.361(4)	F2A-C5A	1.356(4)
F3A-C20A	1.383(4)	O1A-C1A	1.419(4)
O4A-C7A	1.454(5)	O22A-C21A	1.453(5)
O22A-C23A	1.453(5)	N15A-C16A	1.359(5)
N15A-C19A	1.389(5)	N15A-C11A	1.422(5)
N17A-C16A	1.300(5)	N17A-C18A	1.394(5)
C1A-C2A	1.371(5)	C1A-C6A	1.378(5)
C2A-C3A	1.367(5)	C3A-C4A	1.396(5)
C3A-H3A	0.98(4)	C4A-C5A	1.391(5)
C4A-C9A	1.488(5)	C5A-C6A	1.374(5)
C6A-H6A	0.87(4)	C7A-C8A	1.520(6)
C7A-H7AA	0.93(5)	C7A-H7AB	0.94(4)
C9A-C10A	1.391(5)	C9A-C14A	1.394(5)
C10A-C11A	1.393(5)	C10A-H10A	0.93(3)
C11A-C12A	1.371(5)	C12A-C13A	1.391(5)
C12A-H12A	0.90(4)	C13A-C14A	1.391(5)
C13A-C20A	1.494(5)	C14A-H14A	1.032(18)
C16A-H16A	0.92(4)	C18A-C19A	1.352(6)
C18A-H18A	1.08(5)	C19A-H19A	0.99(4)
C20A-C21A	1.533(6)	C20A-C23A	1.550(6)
C21A-H21A	1.02(5)	C21A-H21B	0.89(4)
C23A-H23A	1.06(4)	C23A-H23B	1.04(4)

Tabelle 8.21: Bond angles in ° of 63.

O3-S1-O2	122.19(18)	O3-S1-O4	111.25(15)
O2-S1-O4	105.56(17)	O3-S1-O1	104.15(16)
O2-S1-O1	109.82(15)	O4-S1-O1	102.14(15)
C1-O1-S1	117.0(2)	C7-O4-S1	117.1(2)
C21-O22-C23	91.0(3)	C16-N15-C19	106.2(3)
C16-N15-C11	125.9(3)	C19-N15-C11	127.9(3)
C16-N17-C18	104.8(3)	C6-C1-C2	121.0(3)
C6-C1-O1	120.6(3)	C2-C1-O1	118.3(3)
F1-C2-C1	119.8(3)	F1-C2-C3	119.7(3)
C1-C2-C3	120.5(3)	C2-C3-C4	120.2(4)
C2-C3-H3	116.(3)	C4-C3-H3	123.(3)
C5-C4-C3	116.5(3)	C5-C4-C9	122.6(3)
C3-C4-C9	120.9(3)	C6-C5-F2	117.1(3)
C6-C5-C4	124.5(3)	F2-C5-C4	118.3(3)
C5-C6-C1	117.3(4)	C5-C6-H6	122.(2)
C1-C6-H6	121.(2)	O4-C7-C8	108.3(3)
O4-C7-H7A	113.(2)	C8-C7-H7A	108.(2)
O4-C7-H7B	107.(2)	C8-C7-H7B	109.(2)
H7A-C7-H7B	112.(3)	C7-C8-C11	111.2(3)
C7-C8-C13	110.7(3)	C11-C8-C13	109.9(2)
C7-C8-C12	106.1(3)	C11-C8-C12	110.0(2)

C13-C8-C12	108.8(2)	C10-C9-C14	120.8(3)
C10-C9-C4	119.1(3)	C14-C9-C4	120.2(3)
C9-C10-C11	119.1(3)	C9-C10-H10	119.(2)
C11-C10-H10	122.(2)	C10-C11-C12	120.8(4)
C10-C11-N15	119.5(3)	C12-C11-N15	119.6(3)
C11-C12-C13	119.7(4)	C11-C12-H12	121.5(19)
C13-C12-H12	118.8(19)	C14-C13-C12	119.9(3)
C14-C13-C20	121.4(3)	C12-C13-C20	118.7(3)
C13-C14-C9	119.7(4)	C13-C14-H14	117.(2)
C9-C14-H14	124.(2)	N17-C16-N15	112.3(4)
N17-C16-H16	125.7(19)	N15-C16-H16	121.6(19)
C19-C18-N17	110.9(4)	C19-C18-H18	126.(3)
N17-C18-H18	123.(3)	C18-C19-N15	105.8(4)
C18-C19-H19	133.(2)	N15-C19-H19	121.(2)
F3-C20-C13	109.7(3)	F3-C20-C21	113.0(3)
C13-C20-C21	118.3(4)	F3-C20-C23	112.4(3)
C13-C20-C23	116.0(3)	C21-C20-C23	85.7(3)
O22-C21-C20	90.5(3)	O22-C21-H21C	116.(3)
C20-C21-H21C	111.(3)	O22-C21-H21D	117.(3)
C20-C21-H21D	119.(3)	H21C-C21-H21D	104.(4)
O22-C23-C20	89.9(3)	O22-C23-H23C	115.(2)
C20-C23-H23C	112.(2)	O22-C23-H23D	112.(2)
C20-C23-H23D	117.(2)	H23C-C23-H23D	110.(3)
O3A-S1A-O2A	122.76(17)	O3A-S1A-O4A	110.37(15)
O2A-S1A-O4A	105.91(16)	O3A-S1A-O1A	103.68(16)
O2A-S1A-O1A	110.11(15)	O4A-S1A-O1A	102.22(15)
C1A-O1A-S1A	118.7(2)	C7A-O4A-S1A	115.9(2)
C21A-O22A-C23A	90.5(3)	C16A-N15A-C19A	106.4(3)
C16A-N15A-C11A	126.5(3)	C19A-N15A-C11A	127.1(3)
C16A-N17A-C18A	104.7(4)	C2A-C1A-C6A	120.2(3)
C2A-C1A-O1A	119.2(3)	C6A-C1A-O1A	120.3(3)
F1A-C2A-C3A	119.5(3)	F1A-C2A-C1A	118.9(3)
C3A-C2A-C1A	121.6(3)	C2A-C3A-C4A	120.4(4)
C2A-C3A-H3A	116.(2)	C4A-C3A-H3A	124.(2)
C5A-C4A-C3A	116.2(3)	C5A-C4A-C9A	122.3(3)
C3A-C4A-C9A	121.3(3)	F2A-C5A-C6A	117.3(3)
F2A-C5A-C4A	118.5(3)	C6A-C5A-C4A	124.1(3)
C5A-C6A-C1A	117.5(4)	C5A-C6A-H6A	125.(2)
C1A-C6A-H6A	117.(2)	O4A-C7A-C8A	108.1(3)
O4A-C7A-H7AA	108.(3)	C8A-C7A-H7AA	109.(3)
O4A-C7A-H7AB	103.(2)	C8A-C7A-H7AB	115.(2)
H7AA-C7A-H7AB	113.(4)	C7A-C8A-C13A	111.4(3)
C7A-C8A-C11A	111.4(3)	C13A-C8A-C11A	110.1(2)
C7A-C8A-C12A	105.4(3)	C13A-C8A-C12A	109.5(2)
C11A-C8A-C12A	108.8(2)	C10A-C9A-C14A	120.4(4)
C10A-C9A-C4A	118.5(3)	C14A-C9A-C4A	121.0(3)
C9A-C10A-C11A	118.9(4)	C9A-C10A-H10A	125.(2)
C11A-C10A-H10A	117.(2)	C12A-C11A-C10A	120.8(4)
C12A-C11A-N15A	120.2(4)	C10A-C11A-N15A	119.0(3)
C11A-C12A-C13A	120.6(4)	C11A-C12A-H12A	118.(3)
C13A-C12A-H12A	121.(3)	C12A-C13A-C14A	119.5(4)
C12A-C13A-C20A	119.0(3)	C14A-C13A-C20A	121.5(3)
C13A-C14A-C9A	119.8(4)	C13A-C14A-H14A	121.6(19)
C9A-C14A-H14A	118.6(19)	N17A-C16A-N15A	112.7(4)
N17A-C16A-H16A	126.(2)	N15A-C16A-H16A	120.(2)
C19A-C18A-N17A	110.7(4)	C19A-C18A-H18A	126.(2)
N17A-C18A-H18A	123.(2)	C18A-C19A-N15A	105.5(4)
C18A-C19A-H19A	133.(2)	N15A-C19A-H19A	121.(2)

F3A-C20A-C13A	110.7(3)	F3A-C20A-C21A	113.1(3)
C13A-C20A-C21A	117.5(3)	F3A-C20A-C23A	111.7(3)
C13A-C20A-C23A	117.5(3)	C21A-C20A-C23A	84.0(3)
O22A-C21A-C20A	91.8(3)	O22A-C21A-H21A	105.(3)
C20A-C21A-H21A	111.(3)	O22A-C21A-H21B	116.(2)
C20A-C21A-H21B	113.(2)	H21A-C21A-H21B	116.(4)
O22A-C23A-C20A	91.1(3)	O22A-C23A-H23A	112.(2)
C20A-C23A-H23A	110.(2)	O22A-C23A-H23B	111.(2)
C20A-C23A-H23B	120.(2)	H23A-C23A-H23B	112.(3)

Tabelle 8.22: *Torsion angles in ° of 63.*

O3-S1-O1-C1	-171.2(3)	O2-S1-O1-C1	-38.8(3)
O4-S1-O1-C1	72.9(3)	O3-S1-O4-C7	-35.0(3)
O2-S1-O4-C7	-169.6(3)	O1-S1-O4-C7	75.6(3)
S1-O1-C1-C6	77.5(4)	S1-O1-C1-C2	-107.8(3)
C6-C1-C2-F1	177.1(3)	O1-C1-C2-F1	2.5(5)
C6-C1-C2-C3	-2.0(6)	O1-C1-C2-C3	-176.6(3)
F1-C2-C3-C4	-178.8(3)	C1-C2-C3-C4	0.3(6)
C2-C3-C4-C5	1.1(5)	C2-C3-C4-C9	178.7(3)
C3-C4-C5-C6	-1.0(6)	C9-C4-C5-C6	-178.5(4)
C3-C4-C5-F2	174.8(3)	C9-C4-C5-F2	-2.7(5)
F2-C5-C6-C1	-176.5(3)	C4-C5-C6-C1	-0.6(6)
C2-C1-C6-C5	2.1(5)	O1-C1-C6-C5	176.5(3)
S1-O4-C7-C8	173.3(3)	O4-C7-C8-C11	-58.6(4)
O4-C7-C8-C13	63.9(4)	O4-C7-C8-C12	-178.2(3)
C5-C4-C9-C10	127.1(4)	C3-C4-C9-C10	-50.3(5)
C5-C4-C9-C14	-51.2(5)	C3-C4-C9-C14	131.4(4)
C14-C9-C10-C11	-0.7(6)	C4-C9-C10-C11	-179.0(3)
C9-C10-C11-C12	0.9(5)	C9-C10-C11-N15	-178.8(3)
C16-N15-C11-C10	34.2(5)	C19-N15-C11-C10	-144.5(4)
C16-N15-C11-C12	-145.5(4)	C19-N15-C11-C12	35.7(5)
C10-C11-C12-C13	-0.5(6)	N15-C11-C12-C13	179.3(3)
C11-C12-C13-C14	-0.2(6)	C11-C12-C13-C20	179.9(3)
C12-C13-C14-C9	0.3(6)	C20-C13-C14-C9	-179.7(4)
C10-C9-C14-C13	0.1(6)	C4-C9-C14-C13	178.4(3)
C18-N17-C16-N15	-0.1(5)	C19-N15-C16-N17	0.0(4)
C11-N15-C16-N17	-179.0(3)	C16-N17-C18-C19	0.2(5)
N17-C18-C19-N15	-0.2(5)	C16-N15-C19-C18	0.1(4)
C11-N15-C19-C18	179.1(4)	C14-C13-C20-F3	-5.1(5)
C12-C13-C20-F3	174.8(3)	C14-C13-C20-C21	-136.7(4)
C12-C13-C20-C21	43.2(5)	C14-C13-C20-C23	123.6(4)
C12-C13-C20-C23	-56.5(5)	C23-O22-C21-C20	-13.2(3)
F3-C20-C21-O22	125.1(3)	C13-C20-C21-O22	-104.8(4)
C23-C20-C21-O22	12.6(3)	C21-O22-C23-C20	13.1(3)
F3-C20-C23-O22	-125.7(3)	C13-C20-C23-O22	106.9(4)
C21-C20-C23-O22	-12.6(3)	O3A-S1A-O1A-C1A	169.2(3)
O2A-S1A-O1A-C1A	36.2(3)	O4A-S1A-O1A-C1A	-76.0(3)
O3A-S1A-O4A-C7A	38.3(3)	O2A-S1A-O4A-C7A	173.2(3)
O1A-S1A-O4A-C7A	-71.5(3)	S1A-O1A-C1A-C2A	108.3(3)
S1A-O1A-C1A-C6A	-77.9(4)	C6A-C1A-C2A-F1A	-178.4(3)
O1A-C1A-C2A-F1A	-4.5(5)	C6A-C1A-C2A-C3A	1.0(6)
O1A-C1A-C2A-C3A	174.9(3)	F1A-C2A-C3A-C4A	178.5(3)
C1A-C2A-C3A-C4A	-0.9(6)	C2A-C3A-C4A-C5A	0.0(5)
C2A-C3A-C4A-C9A	-176.5(3)	C3A-C4A-C5A-F2A	-175.1(3)
C9A-C4A-C5A-F2A	1.4(5)	C3A-C4A-C5A-C6A	0.7(6)
C9A-C4A-C5A-C6A	177.2(4)	F2A-C5A-C6A-C1A	175.3(3)

C4A-C5A-C6A-C1A	-0.6(6)	C2A-C1A-C6A-C5A	-0.3(5)
O1A-C1A-C6A-C5A	-174.1(3)	S1A-O4A-C7A-C8A	-174.4(3)
O4A-C7A-C8A-C13A	-60.9(4)	O4A-C7A-C8A-C11A	62.6(4)
O4A-C7A-C8A-C12A	-179.6(3)	C5A-C4A-C9A-C10A	-128.7(4)
C3A-C4A-C9A-C10A	47.7(5)	C5A-C4A-C9A-C14A	49.2(5)
C3A-C4A-C9A-C14A	-134.5(4)	C14A-C9A-C10A-C11A	0.3(6)
C4A-C9A-C10A-C11A	178.2(3)	C9A-C10A-C11A-C12A	-0.7(5)
C9A-C10A-C11A-N15A	179.3(3)	C16A-N15A-C11A-C12A	144.6(4)
C19A-N15A-C11A-C12A	-34.9(6)	C16A-N15A-C11A-C10A	-35.3(6)
C19A-N15A-C11A-C10A	145.2(4)	C10A-C11A-C12A-C13A	1.2(6)
N15A-C11A-C12A-C13A	-178.7(3)	C11A-C12A-C13A-C14A	-1.4(6)
C11A-C12A-C13A-C20A	179.7(3)	C12A-C13A-C14A-C9A	1.1(6)
C20A-C13A-C14A-C9A	179.9(3)	C10A-C9A-C14A-C13A	-0.5(6)
C4A-C9A-C14A-C13A	-178.4(3)	C18A-N17A-C16A-N15A	1.4(5)
C19A-N15A-C16A-N17A	-1.2(5)	C11A-N15A-C16A-N17A	179.2(4)
C16A-N17A-C18A-C19A	-1.1(5)	N17A-C18A-C19A-N15A	0.4(5)
C16A-N15A-C19A-C18A	0.4(4)	C11A-N15A-C19A-C18A	180.0(4)
C12A-C13A-C20A-F3A	-174.7(3)	C14A-C13A-C20A-F3A	6.5(5)
C12A-C13A-C20A-C21A	53.2(5)	C14A-C13A-C20A-C21A	-125.6(4)
C12A-C13A-C20A-C23A	-44.7(5)	C14A-C13A-C20A-C23A	136.4(4)
C23A-O22A-C21A-C20A	-12.8(3)	F3A-C20A-C21A-O22A	123.1(3)
C13A-C20A-C21A-O22A	-105.9(4)	C23A-C20A-C21A-O22A	12.0(3)
C21A-O22A-C23A-C20A	12.6(3)	F3A-C20A-C23A-O22A	-124.5(3)
C13A-C20A-C23A-O22A	106.0(4)	C21A-C20A-C23A-O22A	-12.0(3)

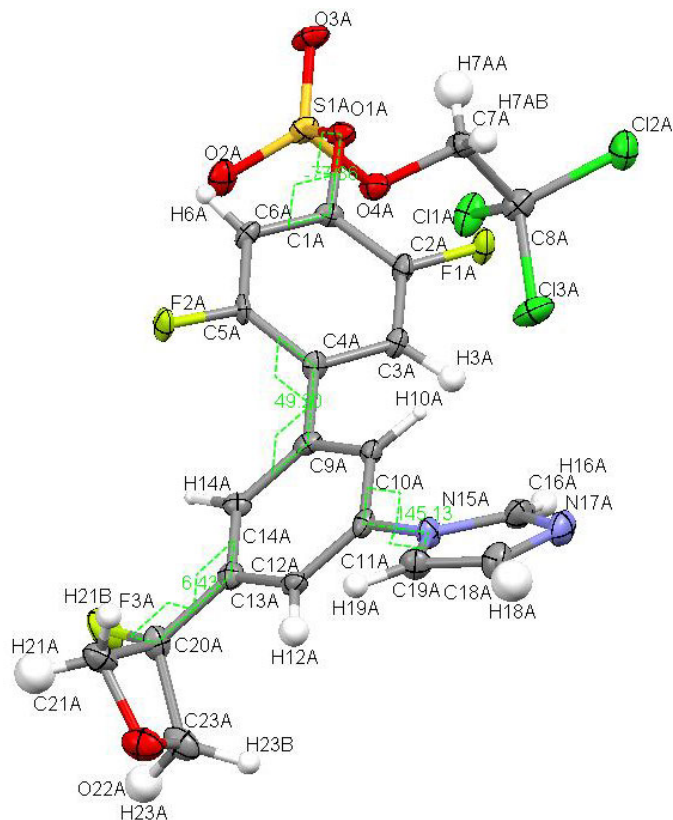


Abb. 8.4: Kristallstruktur der Verbindung **63** mit entsprechender Nummerierung der Atome.

8.1.5 Kristallstruktur der Verbindung 83

Tabelle 8.23: Crystal data and structure refinement for 83.

Crystal data

Identification code: d150512

C₁₀H₈BrFN₂

M_r = 255.09

Monoclinic *P*2₁

a = 8.3217(5) Å

b = 4.3040(3) Å

c = 13.2867(9) Å

α = 90°

β = 93.132(2)°

γ = 90°

V = 475.17(5) Å³

Z = 2

F(000) = 252

D_x = 1.783 Mg m⁻³

Density measured by: not measured
fine-focus sealed tube

Mo Kα radiation λ = 0.71073

θ = 2.82–27.51°

μ = 4.298 mm⁻¹

T = 100(2) K

rod-like

0.200 x 0.320 x 0.600 mm

Colourless

Crystal source: LOC ETH Zurich

Data collection

Bruker Nonius Apex-II

Absorption correction: none

5305 measured reflections

2101 independent reflections

Criterion: >2σ(I)

R_{int} = 0.0368

θ_{max} = 27.51°

h = -6 → 10

k = -5 → 5

l = -17 → 17

Refinement

Refinement on *F*²

fullmatrix least-squares refinement

R(all) = 0.0316

R(gt) = 0.0302

wR(ref) = 0.0754

wR(gt) = 0.0751

S(ref) = 1.599

2101 reflections

130 parameters

22 restraints

All H-atom parameters refined

Calculated weights 1/[σ²(I₀) + (I₀ + I_C)²/900]

Δ/σ_{max} = 0.001

Δρ_{max} = 0.603 eÅ⁻³

Δρ_{min} = -0.424 eÅ⁻³

Extinction correction: none

Atomic scattering factors from International

Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4

Data collection: KappaCCD^[165]

Cell refinement: HKL Scalepack^[166]

Data reduction: Denzo and Scalepak^[166]

Program used to solve structure: *SIR97*^[167]

Program used to refine structure *SHELXL-97*^[168]

Tabelle 8.24: Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic thermal parameters in Å² for **83**.

$$U_{\text{eq}} = 1/3 \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i \cdot a_j$$

	x	y	z	U_{eq}
Br1	0.79857(4)	0.75402(10)	0.98046(3)	0.02116(12)
Br1A	0.1913(3)	0.6384(7)	0.7712(2)	0.0256(10)
F1	0.1379(3)	0.4257(7)	0.7796(2)	0.0347(6)
F1A	0.801(2)	0.681(4)	0.0222(14)	0.03
N1	0.7046(3)	0.0861(7)	0.65247(19)	0.0142(5)
N3	0.7198(3)	0.7647(13)	0.52237(17)	0.0192(5)
C2	0.6228(4)	0.9387(8)	0.5733(2)	0.0177(6)
C4	0.8692(4)	0.7976(9)	0.5707(2)	0.0180(7)
C5	0.8628(4)	0.9932(8)	0.6501(3)	0.0187(7)
C6	0.6372(3)	0.2879(10)	0.7227(2)	0.0148(6)
C7	0.4770(6)	0.3733(12)	0.7085(4)	0.0119(14)
C7A	0.474(4)	0.408(8)	0.727(3)	0.019(9)
C8	0.4094(6)	0.5708(14)	0.7802(5)	0.0122(15)
C8A	0.423(4)	0.616(9)	0.790(2)	0.019(11)
C9	0.5039(6)	0.6851(14)	0.8612(4)	0.0140(9)
C9A	0.519(3)	0.694(8)	0.875(2)	0.0140(9)
C10	0.6630(8)	0.6024(17)	0.8727(6)	0.016(2)
C10A	0.675(3)	0.578(8)	0.867(3)	0.011(13)
C11	0.7331(8)	0.4075(13)	0.8046(4)	0.0124(8)
C11A	0.739(5)	0.375(7)	0.794(2)	0.0124(8)
C12	0.2380(7)	0.6836(16)	0.7649(5)	0.03
C12A	0.792(2)	0.779(7)	0.9283(15)	0.025

Tabelle 8.25: Anisotropic displacement parameters in Å² for **83**.

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Br1	0.02065(17)	0.0246(2)	0.0176(2)	-0.0027(3)	-0.00468(14)	0.0007(2)
Br1A	0.0221(15)	0.0217(17)	0.0329(17)	0.0019(11)	0.0003(12)	0.0109(12)
F1	0.0117(12)	0.0321(17)	0.060(2)	0.0055(14)	-0.0046(11)	-0.0008(11)
N1	0.0086(12)	0.0180(13)	0.0157(13)	0.0012(11)	-0.0010(10)	-0.0027(9)
N3	0.0190(11)	0.0190(12)	0.0195(12)	-0.0024(17)	0.0012(9)	0.0005(17)
C2	0.0204(16)	0.0185(16)	0.0139(16)	0.0017(13)	-0.0012(12)	-0.0017(13)
C4	0.0183(14)	0.016(2)	0.0205(15)	0.0030(14)	0.0029(11)	0.0016(13)
C5	0.0123(15)	0.0212(17)	0.0223(18)	0.0005(14)	-0.0001(12)	0.0023(12)
C6	0.0133(12)	0.0178(18)	0.0132(13)	0.0025(15)	0.0002(10)	0.0006(14)

Tabelle 8.26: Bond lengths in Å of **83**.

Br1-C10	1.890(6)	Br1A-C8A	1.93(3)
F1-C12	1.408(6)	F1A-C12A	1.316(18)
N1-C2	1.376(4)	N1-C5	1.378(4)
N1-C6	1.413(4)	N3-C2	1.315(5)
N3-C4	1.375(4)	C2-H2	1.08
C4-C5	1.353(5)	C4-H4	1.08
C5-H5	1.08	C6-C11A	1.29(3)
C6-C7	1.386(6)	C6-C11	1.411(6)
C6-C7A	1.46(3)	C7-C8	1.416(8)

C7-H7	1.08	C7A-C8A	1.31(5)
C7A-H7A	1.08	C8-C9	1.388(7)
C8-C12	1.510(7)	C8A-C9A	1.386(19)
C9-C10	1.372(7)	C9-H9	1.08
C9A-C10A	1.400(19)	C9A-H9A	1.08
C10-C11	1.385(8)	C10A-C11A	1.44(4)
C10A-C12A	1.501(10)	C11-H11	1.08
C11A-H11A	1.08	C12-H12A	1.09
C12-H12B	1.09	C12A-H12C	1.09
C12A-H12D	1.09		

Tabelle 8.27: Bond angles in ° of 83.

C2-N1-C5	106.4(3)	C2-N1-C6	126.2(3)
C5-N1-C6	127.4(3)	C2-N3-C4	105.4(3)
N3-C2-N1	111.3(3)	N3-C2-H2	124.3
N1-C2-H2	124.3	C5-C4-N3	110.8(3)
C5-C4-H4	124.6	N3-C4-H4	124.6
C4-C5-N1	106.0(3)	C4-C5-H5	127.0
N1-C5-H5	127.0	C11A-C6-C7	127.9(16)
C11A-C6-C11	7.4(17)	C7-C6-C11	120.5(4)
C11A-C6-N1	113.0(16)	C7-C6-N1	119.1(3)
C11-C6-N1	120.3(3)	C11A-C6-C7A	116.(2)
C7-C6-C7A	11.6(15)	C11-C6-C7A	109.0(15)
N1-C6-C7A	130.6(15)	C6-C7-C8	118.8(5)
C6-C7-H7	120.6	C8-C7-H7	120.6
C8A-C7A-C6	127.(3)	C8A-C7A-H7A	116.3
C6-C7A-H7A	116.3	C9-C8-C7	120.3(5)
C9-C8-C12	118.8(5)	C7-C8-C12	120.6(5)
C7A-C8A-C9A	119.(3)	C7A-C8A-Br1A	108.(2)
C9A-C8A-Br1A	128.(3)	C10-C9-C8	119.8(5)
C10-C9-H9	120.1	C8-C9-H9	120.1
C8A-C9A-C10A	111.(3)	C8A-C9A-H9A	124.6
C10A-C9A-H9A	124.6	C9-C10-C11	121.5(5)
C9-C10-Br1	121.8(5)	C11-C10-Br1	116.7(5)
C9A-C10A-C11A	130.(2)	C9A-C10A-C12A	110.(2)
C11A-C10A-C12A	118.(2)	C10-C11-C6	118.9(5)
C10-C11-H11	120.5	C6-C11-H11	120.5
C6-C11A-C10A	115.(3)	C6-C11A-H11A	122.6
C10A-C11A-H11A	122.6	F1-C12-C8	106.8(5)
F1-C12-H12A	110.4	C8-C12-H12A	110.4
F1-C12-H12B	110.4	C8-C12-H12B	110.4
H12A-C12-H12B	108.6	F1A-C12A-C10A	109.(3)
F1A-C12A-H12C	109.8	C10A-C12A-H12C	109.8
F1A-C12A-H12D	109.8	C10A-C12A-H12D	109.8
H12C-C12A-H12D	108.3		

Tabelle 8.28: Torsion angles in ° of **83**.

C4-N3-C2-N1	0.6(5)	C5-N1-C2-N3	-0.5(4)
C6-N1-C2-N3	-179.5(4)	C2-N3-C4-C5	-0.5(5)
N3-C4-C5-N1	0.2(4)	C2-N1-C5-C4	0.2(4)
C6-N1-C5-C4	179.1(3)	C2-N1-C6-C11A	175.0(18)
C5-N1-C6-C11A	-3.7(18)	C2-N1-C6-C7	-6.0(6)
C5-N1-C6-C7	175.2(4)	C2-N1-C6-C11	175.7(4)
C5-N1-C6-C11	-3.0(6)	C2-N1-C6-C7A	-4.6(18)
C5-N1-C6-C7A	176.7(17)	C11A-C6-C7-C8	-2.(2)
C11-C6-C7-C8	-3.0(7)	N1-C6-C7-C8	178.8(4)
C7A-C6-C7-C8	4.(7)	C11A-C6-C7A-C8A	7.(5)
C7-C6-C7A-C8A	-167.(10)	C11-C6-C7A-C8A	6.(4)
N1-C6-C7A-C8A	-174.(3)	C6-C7-C8-C9	2.3(8)
C6-C7-C8-C12	176.7(5)	C6-C7A-C8A-C9A	-14.(6)
C6-C7A-C8A-Br1A	-172.(2)	C7-C8-C9-C10	-1.1(9)
C12-C8-C9-C10	-175.6(6)	C7A-C8A-C9A-C10A	12.(5)
Br1A-C8A-C9A-C10A	166.(3)	C8-C9-C10-C11	0.5(11)
C8-C9-C10-Br1	179.3(5)	C8A-C9A-C10A-C11A	-7.(6)
C8A-C9A-C10A-C12A	153.(3)	C9-C10-C11-C6	-1.1(11)
Br1-C10-C11-C6	-180.0(4)	C11A-C6-C11-C10	-174.(15)
C7-C6-C11-C10	2.4(9)	N1-C6-C11-C10	-179.4(6)
C7A-C6-C11-C10	0.9(16)	C7-C6-C11A-C10A	2.(4)
C11-C6-C11A-C10A	5.(12)	N1-C6-C11A-C10A	-179.(3)
C7A-C6-C11A-C10A	0.(4)	C9A-C10A-C11A-C6	1.(6)
C12A-C10A-C11A-C6	-158.(3)	C9-C8-C12-F1	-114.4(6)
C7-C8-C12-F1	71.1(7)	C9A-C10A-C12A-F1A	87.(4)
C11A-C10A-C12A-F1A	-110.(4)		

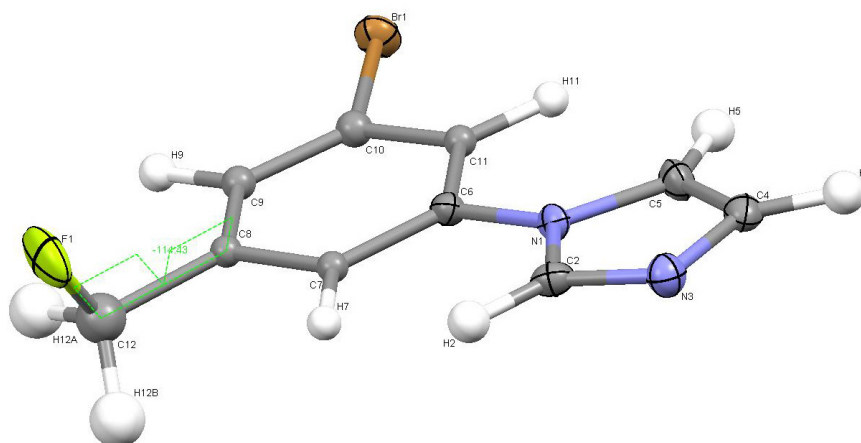


Abb. 8.5: Kristallstruktur der Verbindung **83** mit entsprechender Nummerierung der Atome.

8.1.6 Kristallstruktur der Verbindung 84

Tabelle 8.29: *Crystal data and structure refinement for 84.*

Crystal data

Identification code: d102013

$C_{11}H_8BrN_3$

$M_r = 262.11$

Monoclinic $P2_1/c$

$a = 4.0333(3) \text{ \AA}$

$b = 15.4229(12) \text{ \AA}$

$c = 15.7223(12) \text{ \AA}$

$\alpha = 90^\circ$

$\beta = 90.584(3)^\circ$

$\gamma = 90^\circ$

$V = 977.96(13) \text{ \AA}^3$

$Z = 4$

$F(000) = 520.0$

$D_x = 1.780 \text{ Mg m}^{-3}$

Density measured by: not measured
fine-focus sealed tube

Mo $K\alpha$ radiation $\lambda = 0.71073$

$\theta = 5.18\text{--}54.06^\circ$

$\mu = 4.168 \text{ mm}^{-1}$

$T = 99.99 \text{ K}$

prism

0.18 x 0.09 x 0.02 mm

Colourless

Crystal source: LOC ETH Zurich

Data collection

Bruker Kappa Apex-II Duo

Absorption correction: none

15356 measured reflections

2102 independent reflections

Criterion: $>2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.052$

$\theta_{\text{max}} = 54.06^\circ$

$h = -5 \rightarrow 4$

$k = -19 \rightarrow 19$

$l = -20 \rightarrow 20$

Refinement

Refinement on F^2

fullmatrix least-squares refinement

$R(\text{all}) = 0.0507$

$R(\text{gt}) = 0.0309$

$wR(\text{ref}) = 0.0758$

$wR(\text{gt}) = 0.0688$

$S(\text{ref}) = 1.025$

2102 reflections

136 parameters

0 restraints

All H-atom parameters refined

Calculated weights $1/[\sigma^2(I_0) + (I_0 + I_C)^2/900]$

$\Delta/\sigma_{\text{max}} = 0.001$

$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.55 \text{ e\AA}^{-3}$

$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.60 \text{ e\AA}^{-3}$

Extinction correction: none

Atomic scattering factors from International

Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4

Data collection: KappaCCD^[165]

Cell refinement: HKL Scalepack^[166]

Data reduction: Denzo and Scalepak^[166]

Program used to solve structure: *Olex2*^[169]

Program used to refine structure *SHELXL-97*^[168]

Tabelle 8.30: Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic thermal parameters in Å² for **84**.

$$U_{\text{eq}} = 1/3 \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i \cdot a_j$$

	x	y	z	U_{eq}
Br1	3889.5(8)	6224.4(2)	1169.9(2)	17.83(12)
N1	9017(6)	8265.1(16)	-1148.2(16)	13.3(6)
N2	11763(7)	9244.6(18)	-1898.3(17)	19.2(6)
N3	549(8)	6565(2)	-3451.3(19)	27.8(7)
C1	4767(8)	6542(2)	28.1(19)	14.5(7)
C2	3543(8)	6023(2)	-614(2)	15.6(7)
C3	4093(7)	6270(2)	-1452.4(19)	14.8(6)
C4	5834(7)	7014(2)	-1620.3(19)	14.4(7)
C5	7121(7)	7516(2)	-963.3(19)	13.2(6)
C6	6559(7)	7283(2)	-121.6(19)	14.7(7)
C7	9934(8)	8549(2)	-1932(2)	18.6(7)
C8	12067(8)	9425(2)	-1047(2)	18.9(7)
C9	10426(8)	8837(2)	-573(2)	19.4(7)
C10	2832(8)	5695(2)	-2172.8(19)	15.7(7)
C11	1562(8)	6176(2)	-2896(2)	19.7(7)

Tabelle 8.31: Anisotropic displacement parameters in Å² for **84**.

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Br1	24.66(19)	21.02(19)	7.89(16)	2.27(14)	3.82(11)	
N1	16.9(14)	15.3(14)	7.6(13)	1.0(11)	1.9(10)	
N2	20.8(15)	22.5(16)	14.2(14)	3.7(12)	-0.7(11)	
N3	44(2)	25.7(17)	13.4(16)	-1.2(13)	-5.7(13)	
C1	16.9(16)	20.7(17)	6.1(15)	3.2(12)	2.4(12)	
C2	16.4(16)	15.7(18)	14.7(16)	0.3(13)	-0.3(12)	
C3	17.0(16)	16.4(17)	10.8(15)	0.8(14)	-2.9(11)	
C4	19.0(17)	18.4(17)	6.0(15)	0.7(13)	1.6(12)	
C5	16.5(16)	11.4(16)	11.7(16)	1.3(13)	1.8(12)	
C6	17.5(16)	17.6(17)	9.0(15)	-2.2(13)	-0.3(12)	
C7	19.8(17)	24(2)	11.7(16)	2.0(14)	0.4(12)	
C8	20.7(18)	16.4(18)	19.5(18)	-2.2(14)	-1.3(13)	
C9	22.5(17)	22.6(19)	13.2(16)	-3.3(15)	-1.7(12)	
C10	18.1(17)	15.8(18)	13.2(16)	-4.4(13)	-0.2(12)	
C11	22.0(17)	18.6(18)	18.5(18)	-8.6(15)	-0.6(13)	

Tabelle 8.32: Bond lengths in Å of **84**.

Br1	C1	1.898(3)	C1	C6	1.374(4)
N1	C5	1.418(4)	C2	C3	1.392(4)
N1	C7	1.363(4)	C3	C4	1.371(4)
N1	C9	1.381(4)	C3	C10	1.522(4)
N2	C7	1.302(4)	C4	C5	1.388(4)
N2	C8	1.371(4)	C5	C6	1.392(4)
N3	C11	1.132(4)	C8	C9	1.351(5)
C1	C2	1.377(4)	C10	C11	1.447(5)

Tabelle 8.33: Bond angles in ° of **84**.

C7 N1 C5	126.8(3)	C3 C4 C5	120.8(3)
C7 N1 C9	105.9(3)	C4 C5 N1	120.1(3)
C9 N1 C5	127.3(3)	C4 C5 C6	120.1(3)
C7 N2 C8	104.6(3)	C6 C5 N1	119.9(3)
C2 C1 Br1	118.3(2)	C1 C6 C5	117.9(3)
C6 C1 Br1	118.7(2)	N2 C7 N1	112.7(3)
C6 C1 C2	123.0(3)	C9 C8 N2	111.3(3)
C1 C2 C3	118.4(3)	C8 C9 N1	105.5(3)
C2 C3 C10	119.3(3)	C11 C10 C3	113.5(3)
C4 C3 C2	119.9(3)	N3 C11 C10	178.7(4)
C4 C3 C10	120.8(3)		

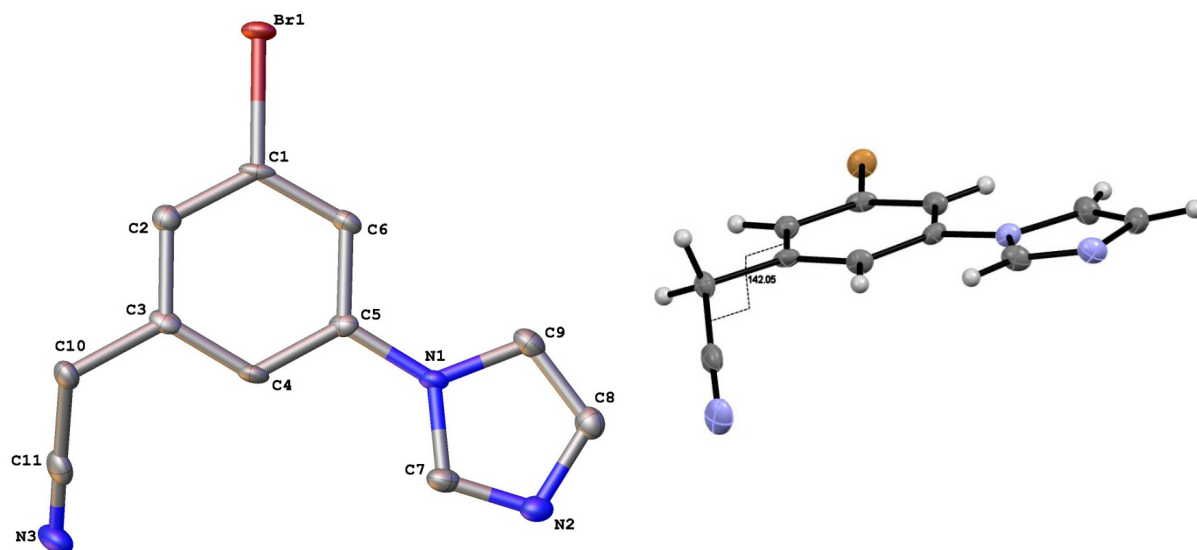


Abb. 8.6: Kristallstruktur der Verbindung **84** mit entsprechender Nummerierung der Atome.

8.1.7 Kristallstruktur der Verbindung 92

Tabelle 8.34: Crystal data and structure refinement for 92.

Crystal data

Identification code: d220813	F(000) = 1264
C ₈ H ₅ Br ₂ F ₃ O	D _x = 2.348 Mg m ⁻³
M _r = 333.94	Density measured by: not measured
Orthorhombic <i>Pbca</i>	fine-focus sealed tube
a = 15.9922(9) Å	Mo Kα radiation λ = 0.71073
b = 4.6559(3) Å	θ = 5.09–55.11°
c = 25.3701(16) Å	μ = 8.590 mm ⁻¹
α = 90°	T = 99.99 K
β = 90°	prism
γ = 90°	0.06 x 0.04 x 0.005 mm
V = 1889.0(2) Å ³	Colourless
Z = 8	Crystal source: LOC ETH Zurich

Data collection

Bruker Kappa Apex-II Duo	R _{int} = 0.0597
Absorption correction: none	θ _{max} = 55.11°
10317 measured reflections	h = -20 → 11
2166 independent reflections	k = -6 → 5
Criterion: >2σ(I)	l = -31 → 33

Refinement

Refinement on F ²	0 restraints
fullmatrix least-squares refinement	All H-atom parameters refined
R(all) = 0.0621	Calculated weights 1/[σ ² (I ₀)+(I ₀ +I _C) ² /900]
R(gt) = 0.0355	Δ/σ _{max} = 0.001
wR(ref) = 0.0765	Δρ _{max} = 1.38 eÅ ⁻³
wR(gt) = 0.0687	Δρ _{min} = -0.48 eÅ ⁻³
S(ref) = 0.994	Extinction correction: none
2166 reflections	Atomic scattering factors from International
131 parameters	Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4

Data collection: KappaCCD^[165]
Cell refinement: HKL Scalepack^[166]
Data reduction: Denzo and Scalepak^[166]
Program used to solve structure: Olex2^[169]
Program used to refine structure SHELXL-97^[168]

Tabelle 8.35: Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic thermal parameters in Å² for **92**.

$$U_{\text{eq}} = 1/3 \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i \cdot a_j$$

	x	y	z	U_{eq}
Br1	3398.3(2)	3617.4(10)	3664.4(2)	20.66(13)
Br2	6487.8(2)	2303.6(10)	2610.1(2)	17.72(12)
F1	6660.8(15)	5758(5)	4823.8(10)	20.1(6)
F2	6573.7(15)	10041(5)	5135.3(10)	21.0(6)
F3	5459.7(14)	7537(6)	5018.2(10)	19.4(6)
O1	6968.6(17)	9974(7)	4083.2(12)	13.7(7)
C2	6210(2)	8175(9)	4811.1(17)	13.4(9)
C1	6151(2)	9385(9)	4253.8(17)	14.0(9)
C3	5741(3)	7280(9)	3875.2(16)	11.7(9)
C4	4897(3)	6581(9)	3930.2(18)	14.9(9)
C5	4546(2)	4584(9)	3591.8(18)	16.5(10)
C6	5005(2)	3260(9)	3196.1(17)	15.1(10)
C7	5836(2)	4002(9)	3151.1(16)	13.0(9)
C8	6210(2)	5979(9)	3481.8(16)	11.8(9)

Tabelle 8.36: Anisotropic displacement parameters in Å² for **92**.

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Br1	10.4(2)	29.1(3)	22.4(3)	4.3(2)	-0.59(19)	0.73(18)
Br2	15.4(2)	22.2(2)	15.6(2)	-6.29(19)	0.4(11)	-1.4(12)
F1	27.0(13)	14.4(14)	19.0(14)	1.9(11)	5.7(10)	-2.8(18)
F2	28.7(13)	18.3(14)	16.0(13)	-2.9(11)	4.0(18)	-5.2(18)
F3	16.7(12)	24.2(14)	17.3(14)	4.4(12)	1.8(17)	1.8(17)
O1	12.6(14)	12.0(17)	16.5(17)	-1.5(14)	5.5(18)	-1.4(17)
C2	14.6(19)	10(2)	15(2)	-4.0(18)	3.4(17)	2.3(18)
C1	14(2)	10(2)	18(2)	0.0(19)	2.7(18)	-2.4(16)
C3	14.4(19)	10(2)	10(2)	2.7(18)	2.4(19)	4.0(18)
C4	15(2)	14(2)	16(2)	2.4(19)	7(2)	-2.8(18)
C5	9.7(19)	19(2)	21(3)	7(2)	-0.7(18)	-5.2(18)
C6	16(2)	15(2)	15(2)	-0.7(18)	3.1(18)	1.8(17)
C7	16(2)	12(2)	11(2)	3.1(18)	5.5(18)	-1.4(17)
C8	10.4(18)	11(2)	14(2)	5.5(18)		

Tabelle 8.37: Bond lengths in Å of **92**.

Br1	C5	1.899(4)	C1	C3	1.521(6)
Br2	C7	1.896(4)	C3	C4	1.395(5)
F1	C2	1.337(5)	C3	C8	1.388(6)
F2	C2	1.330(5)	C4	C5	1.384(6)
F3	C2	1.343(5)	C5	C6	1.387(6)
O1	C1	1.405(5)	C6	C7	1.379(5)
C2	C1	1.525(6)	C7	C8	1.382(6)

Tabelle 8.38: Bond angles in ° of 92.

F1 C2 F3	106.6(3)	C8 C3 C4	119.6(4)	F1
F1 C2 C1	111.5(3)	C5 C4 C3	119.1(4)	F1
F2 C2 F1	107.4(3)	C4 C5 Br1	119.4(3)	F2
F2 C2 F3	107.1(3)	C4 C5 C6	122.2(4)	F2
F2 C2 C1	111.0(3)	C6 C5 Br1	118.4(3)	F2
F3 C2 C1	112.9(3)	C7 C6 C5	117.3(4)	F3
O1 C1 C2	107.4(3)	C6 C7 Br2	119.0(3)	O1
O1 C1 C3	109.4(3)	C6 C7 C8	122.3(4)	O1
C3 C1 C2	112.0(3)	C8 C7 Br2	118.6(3)	C3
C4 C3 C1	120.3(4)	C7 C8 C3	119.5(4)	C4
C4 C3 C1	120.1(4)			C8

Tabelle 8.39: Torsion angles in ° of 92.

Br1 C5 C6 C7	179.9(3)	C2 C1 C3 C8	-110.7(4)
Br2 C7 C8 C3	179.0(3)	C1 C3 C4 C5	-177.8(4)
F1 C2 C1 O1	-60.2(4)	C1 C3 C8 C7	178.0(4)
F1 C2 C1 C3	60.0(4)	C3 C4 C5 Br1	179.9(3)
F2 C2 C1 O1	59.5(4)	C3 C4 C5 C6	-0.4(6)
F2 C2 C1 C3	179.7(3)	C4 C3 C8 C7	-0.2(6)
F3 C2 C1 O1	179.7(3)	C4 C5 C6 C7	0.2(6)
F3 C2 C1 C3	-60.1(5)	C5 C6 C7 Br2	-179.0(3)
O1 C1 C3 C4	-173.6(4)	C5 C6 C7 C8	0.0(6)
O1 C1 C3 C8	8.3(5)	C6 C7 C8 C3	0.0(6)
C2 C1 C3 C4	67.4(5)	C8 C3 C4 C5	0.4(6)

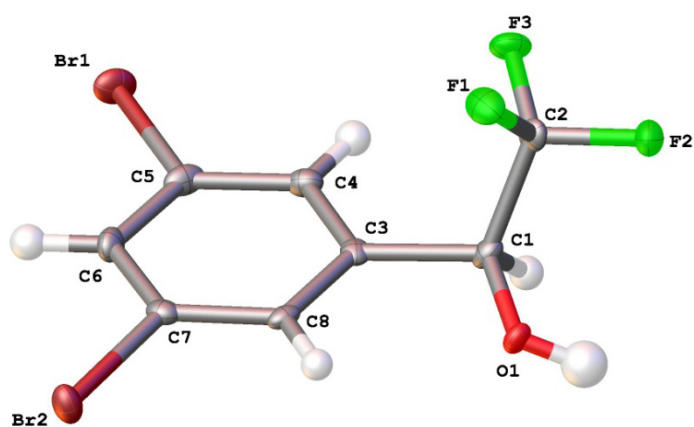


Abb. 8.7: Kristallstruktur der Verbindung **92** mit entsprechender Nummerierung der Atome.

8.1.8 Kristallstruktur der Verbindung 144

Tabelle 8.40: Crystal data and structure refinement for 144.

Crystal data

Identification code: d040613_0ma	F(000) = 1048
C ₂₅ H ₂₀ FN ₅ O	D _x = 1.309 Mg m ⁻³
M _r = 425.46	Density measured by: not measured
Monoclinic <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	fine-focus sealed tube
a = 9.6741(18) Å	Mo Kα radiation λ = 0.71073
b = 19.010(4) Å	θ = 4.28–55.28°
c = 16.591(3) Å	μ = 0.090 mm ⁻¹
α = 90°	T = 100(2) K
β = 124.137(8)°	prism
γ = 90°	0.36 x 0.24 x 0.2 mm
V = 2525.4(8) Å ³	Colourless
Z = 1	Crystal source: LOC ETH Zurich

Data collection

Bruker Nonius Apex-II Duo	R _{int} = 0.0742
Absorption correction: none	θ _{max} = 55.28°
17806 measured reflections	h = -12 → 11
5824 independent reflections	k = -24 → 20
Criterion: >2σ(I)	l = -21 → 17

Refinement

Refinement on F ²	5 restraints
fullmatrix least-squares refinement	All H-atom parameters refined
R(all) = 0.1077	Calculated weights 1/[σ ² (I ₀)+(I ₀ +I _C) ² /900]
R(gt) = 0.0658	Δ/σ _{max} = 0.001
wR(ref) = 0.1870	Δρ _{max} = 0.71 eÅ ⁻³
wR(gt) = 0.1623	Δρ _{min} = -0.44 eÅ ⁻³
S(ref) = 1.033	Extinction correction: none
5824 reflections	Atomic scattering factors from International
345 parameters	Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4

Data collection: KappaCCD^[165]
Cell refinement: HKL Scalepack^[166]
Data reduction: Denzo and Scalepak^[166]
Program used to solve structure: Olex2^[169]
Program used to refine structure SHELXL-97^[168]

Tabelle 8.41: Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic thermal parameters in Å² for 144.

$$U_{\text{eq}} = 1/3 \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

	x	y	z	U_{eq}
O2	597.7(19)	627.4(8)	4662.9(12)	18.0(4)
N1	2558(3)	138.5(11)	4549.2(17)	25.4(5)
N5	-1208(2)	1106(1)	5014.5(15)	17.1(4)
N6	-1398(2)	1767(1)	5261.9(14)	15.7(4)
N15	5679(3)	1465.0(11)	5196.7(18)	27.9(5)
N19	5498(3)	1921.5(12)	9254.6(16)	28.6(5)
C1	2044(3)	737.5(12)	4723.1(17)	16.5(5)
C1A	4960(3)	2488.1(12)	7683.1(17)	17.5(5)
C1B	5289(3)	2173.4(13)	8567.7(18)	19.8(5)
C2	10(3)	1194.7(12)	4891.7(17)	15.0(5)
C3	2069(3)	2080.4(11)	4986.7(16)	13.4(5)
C4	2812(3)	1380.2(12)	4936.4(17)	15.7(5)
C5	7911(4)	5286.0(16)	6943(2)	40.2(8)
C7	6557(3)	4190.3(15)	6159(2)	29.2(6)
C8	6248(3)	4060.4(12)	6868.9(17)	18.3(5)
C9	5399(3)	3401.3(12)	6845.8(17)	16.1(5)
C10	4196(3)	3075.9(12)	5960.5(17)	15.3(5)
C11	3386(3)	2462.9(12)	5928.5(17)	14.6(5)
C12	618(3)	1878.5(12)	5042.1(16)	14.9(5)
C13	-329(3)	2242.6(12)	5293.5(16)	15.6(5)
C14	-263(3)	2980.3(13)	5617.2(19)	21.4(5)
C15	-427(3)	2880.2(14)	2653.7(19)	27.2(6)
C16	311(3)	3124.9(13)	3706.5(18)	22.4(5)
C17	1528(3)	2496.4(12)	4058.1(17)	16.2(5)
C18	4376(3)	1414.8(12)	5060.4(18)	18.8(5)
C19	5773(3)	3101.8(12)	7715.2(17)	18.2(5)
C20	3794(3)	2166.3(12)	6807.9(17)	16.9(5)
C22	7589(4)	5153.2(14)	7636(2)	32.1(7)
C23	6763(3)	4551.6(13)	7609.7(19)	23.4(6)
C25	282(3)	2143.1(13)	3066.6(17)	21.8(5)
O1	3711(3)	4872.5(13)	8152.9(18)	51.5(6)
C26	2699(5)	5414.5(18)	6648(3)	51.9(10)
C27	1957(5)	4663.1(18)	6443(3)	54.4(10)
C28	2460(4)	4422.2(18)	7432(3)	47.2(9)
C29	3302(5)	5513.5(19)	7699(3)	53.6(10)
C1C	7367(4)	4805.8(18)	6211(2)	41.9(8)
F1	7612(4)	4965.8(15)	5516(2)	56.8(11)
F2	7855(7)	5642(3)	8198(4)	33.4(19)

Tabelle 8.42: Anisotropic displacement parameters in Å² for 144.

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O2	15.4(8)	14.0(8)	30.8(10)	-2.7(7)	16.9(7)	
N1	26.9(11)	14.4(10)	49.4(15)	-2.1(9)	30.3(11)	
N5	16(1)	14.9(9)	24.0(11)	-0.6(8)	13.5(9)	
N6	15.0(9)	16.1(9)	21.5(10)	-2.8(8)	13.6(8)	
N15	23.0(11)	21.6(11)	49.6(15)	-0.2(10)	26.8(11)	
N19	29.7(12)	30.3(12)	23.9(12)	3.6(10)	13.9(10)	
C1	13.3(11)	18.2(11)	20.6(12)	0.0(9)	11.1(10)	
C1A	16.3(11)	19.5(12)	17.4(12)	2.0(9)	9.8(10)	

C1B	18.5(12)	19.8(12)	20.5(13)	-2.2(10)	10.6(10)
C2	12.7(10)	14.5(11)	20.2(12)	-0.5(9)	10.6(9)
C3	12.2(10)	12.8(10)	18.2(12)	0.4(8)	10.4(9)
C4	13.6(11)	17.2(11)	19.9(12)	0.8(9)	11.5(9)
C5	48.0(18)	29.3(15)	43.5(19)	-5.1(13)	25.8(16)
C7	33.9(15)	32.0(15)	27.1(14)	-9.9(11)	20.4(13)
C8	15.4(11)	17.6(11)	20.5(12)	1.5(9)	9.3(10)
C9	14.8(11)	16.7(11)	18.8(12)	-1.0(9)	10.7(10)
C10	13.6(10)	16.0(11)	18.7(12)	0.8(9)	10.4(9)
C11	12.4(10)	16.0(11)	17.2(12)	1.0(9)	9.4(9)
C12	11.1(10)	15.7(11)	15.7(11)	1.1(8)	6.2(9)
C13	13.8(11)	18.8(11)	14.1(11)	0.7(9)	7.8(9)
C14	21.8(12)	20.0(12)	27.1(14)	-5(1)	16.6(11)
C15	29.2(14)	30.1(14)	19.1(13)	3.6(10)	11.5(11)
C16	26.8(13)	19.8(12)	22.0(13)	4.3(10)	14.4(11)
C17	17.8(11)	15.9(11)	20.3(12)	-1.4(9)	13.9(10)
C18	20.3(12)	12.4(11)	27.3(13)	-0.6(9)	15.6(11)
C19	15.2(11)	18.8(12)	18.7(12)	-2.1(9)	8.5(10)
C20	14.2(11)	16.7(11)	22.1(13)	0.8(9)	11.7(10)
C22	37.7(16)	19.2(13)	37.1(17)	-4.4(11)	19.5(14)
C23	28.2(14)	16.9(12)	25.0(14)	-0.4(10)	14.9(11)
C25	24.3(13)	23.7(13)	15.8(12)	-2(1)	10.3(10)
O1	50.2(14)	55.8(16)	52.9(16)	-1.8(12)	31.5(13)
C26	69(2)	39.4(19)	65(3)	18.5(17)	49(2)
C27	62(2)	39.6(19)	59(2)	-16.9(17)	32(2)
C28	48(2)	38.8(19)	61(2)	-13.0(16)	34.1(18)
C29	67(3)	41(2)	51(2)	-5.5(16)	32(2)
C1C	54(2)	44.3(18)	39.6(18)	-4.6(14)	33.2(16)
F1	89(2)	54.7(18)	56.2(19)	-19.2(13)	58.5(18)
F2	46(4)	17(3)	30(3)	-14(2)	17(3)

Tabelle 8.43: Bond lengths in Å of 144.

O2	C1	1.362(3)	C7	C1C	1.384(4)
O2	C2	1.369(3)	C8	C9	1.487(3)
N1	C1	1.337(3)	C8	C23	1.394(3)
N5	N6	1.366(3)	C9	C10	1.405(3)
N5	C2	1.314(3)	C9	C19	1.396(3)
N6	C13	1.352(3)	C10	C11	1.389(3)
N15	C18	1.153(3)	C11	C20	1.399(3)
N19	C1B	1.145(3)	C12	C13	1.386(3)
C1	C4	1.370(3)	C13	C14	1.490(3)
C1A	C1B	1.445(3)	C15	C16	1.542(4)
C1A	C19	1.391(3)	C15	C25	1.541(4)
C1A	C20	1.385(3)	C16	C17	1.544(3)
C2	C12	1.390(3)	C17	C25	1.544(3)
C3	C4	1.537(3)	C22	C23	1.382(4)
C3	C11	1.536(3)	C22	F2	1.237(6)
C3	C12	1.507(3)	O1	C28	1.415(4)
C3	C17	1.539(3)	O1	C29	1.369(4)
C4	C18	1.409(3)	C26	C27	1.548(5)
C5	C22	1.372(4)	C26	C29	1.508(5)
C5	C1C	1.367(4)	C27	C28	1.497(5)
C7	C8	1.391(4)	C1C	F1	1.335(4)

Tabelle 8.44: Bond angles in ° of **144**.

C1	O2	C2	115.35(17)	C10	C11	C3	124.4(2)
C2	N5	N6	102.24(18)	C10	C11	C20	118.4(2)
C13	N6	N5	113.46(19)	C20	C11	C3	117.2(2)
O2	C1	C4	122.9(2)	C2	C12	C3	122.8(2)
N1	C1	O2	110.2(2)	C13	C12	C2	103.7(2)
N1	C1	C4	127.0(2)	C13	C12	C3	133.4(2)
C19	C1A	C1B	120.7(2)	N6	C13	C12	105.9(2)
C20	C1A	C1B	117.9(2)	N6	C13	C14	121.4(2)
C20	C1A	C19	121.4(2)	C12	C13	C14	132.6(2)
N19	C1B	C1A	177.9(3)	C25	C15	C16	87.88(18)
O2	C2	C12	125.9(2)	C15	C16	C17	87.98(19)
N5	C2	O2	119.35(19)	C3	C17	C16	122.3(2)
N5	C2	C12	114.7(2)	C3	C17	C25	117.81(19)
C4	C3	C17	107.29(18)	C16	C17	C25	87.71(18)
C11	C3	C4	108.58(18)	N15	C18	C4	176.8(3)
C11	C3	C17	113.38(18)	C1A	C19	C9	119.3(2)
C12	C3	C4	105.26(18)	C1A	C20	C11	120.2(2)
C12	C3	C11	109.16(19)	C5	C22	C23	121.6(3)
C12	C3	C17	112.76(18)	F2	C22	C5	116.4(4)
C1	C4	C3	125.7(2)	F2	C22	C23	121.1(4)
C1	C4	C18	117.5(2)	C22	C23	C8	119.8(3)
C18	C4	C3	116.64(19)	C15	C25	C17	87.98(18)
C1C	C5	C22	117.8(3)	C29	O1	C28	103.1(3)
C1C	C7	C8	118.7(3)	C29	C26	C27	101.5(3)
C7	C8	C9	120.4(2)	C28	C27	C26	102.5(3)
C7	C8	C23	119.2(2)	O1	C28	C27	109.8(3)
C23	C8	C9	120.4(2)	O1	C29	C26	109.3(3)
C10	C9	C8	121.3(2)	C5	C1C	C7	122.8(3)
C19	C9	C8	119.8(2)	F1	C1C	C5	116.7(3)
C19	C9	C10	118.9(2)	F1	C1C	C7	120.5(3)
C11	C10	C9	121.8(2)				

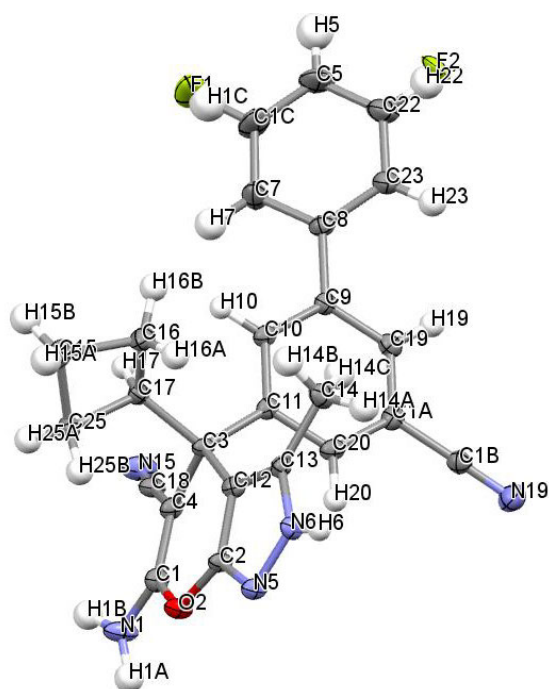


Abb. 8.8: Kristallstruktur der Verbindung **144** mit entsprechender Nummerierung der Atome.

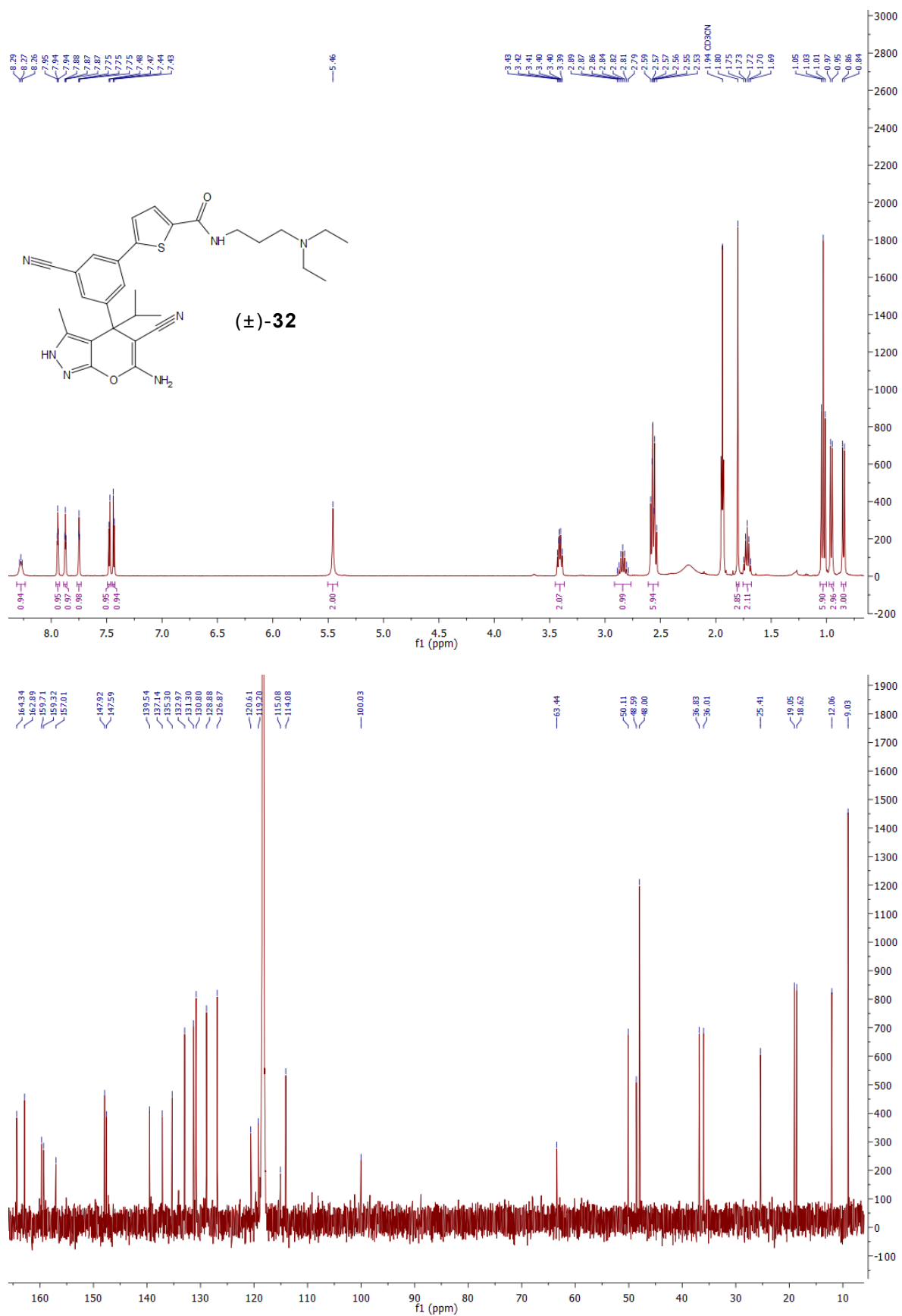


Abb. 8.10: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von (±)-32 in CD₃CN bei 25 °C.

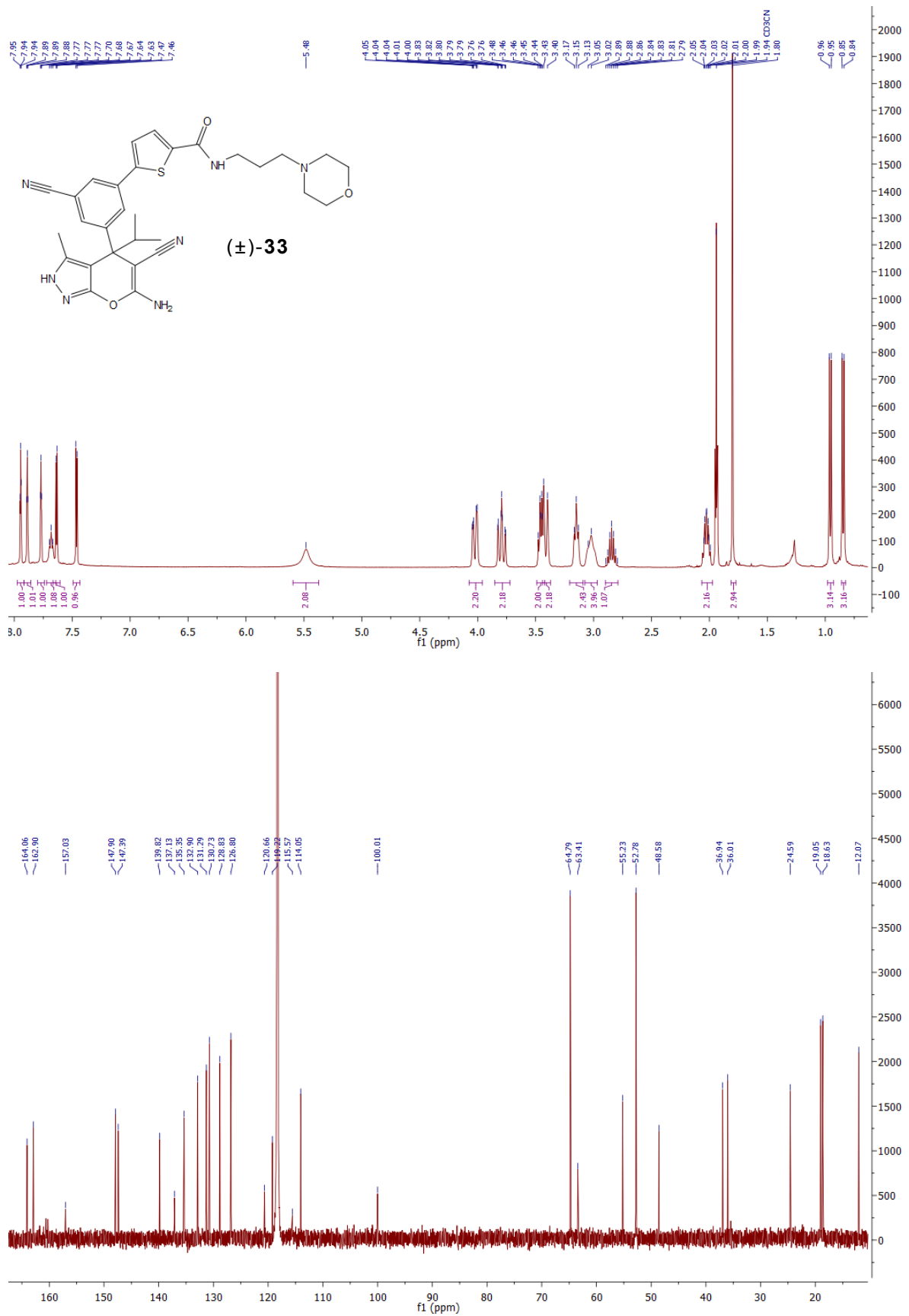


Abb. 8.11: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von (±)-**33** in CD₃CN bei 25 °C.

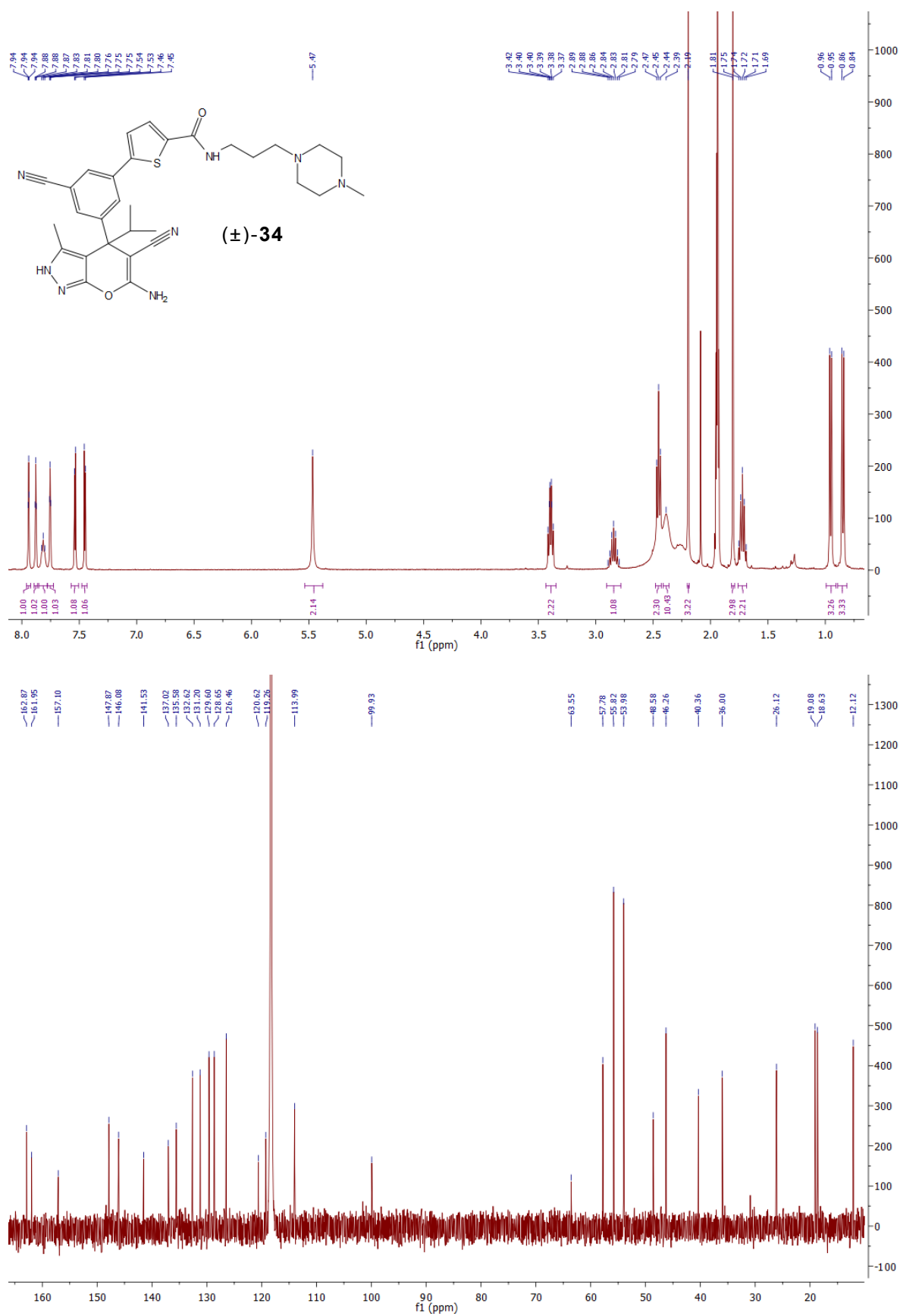


Abb. 8.12: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von (±)-34 in CD₃CN bei 25 °C.

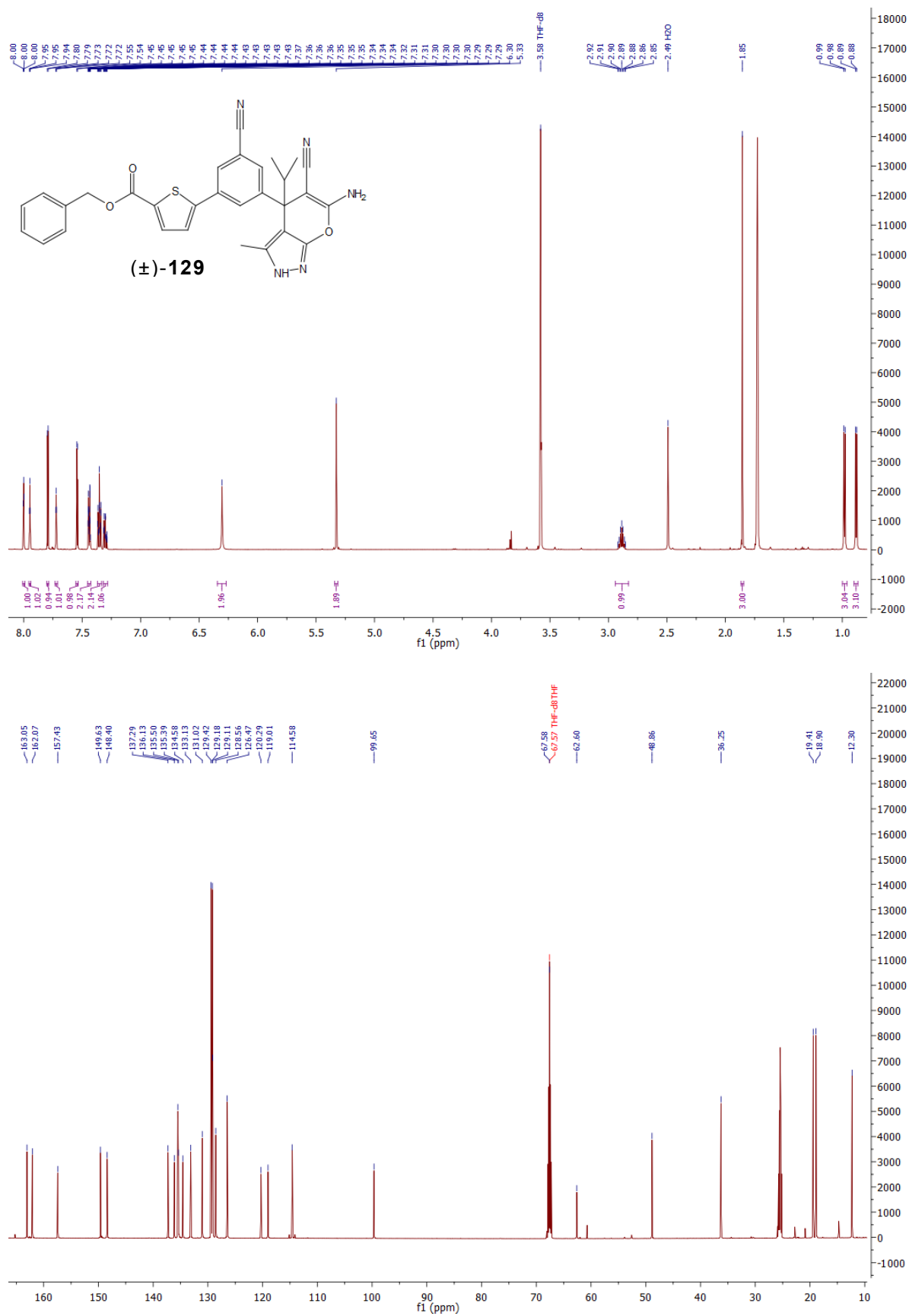


Abb. 8.13: ¹H- (600 MHz, oben) und ¹³C- (150 MHz, unten) NMR-Spektrum von (±)-**129** in THF-*d*₈ bei 25 °C.

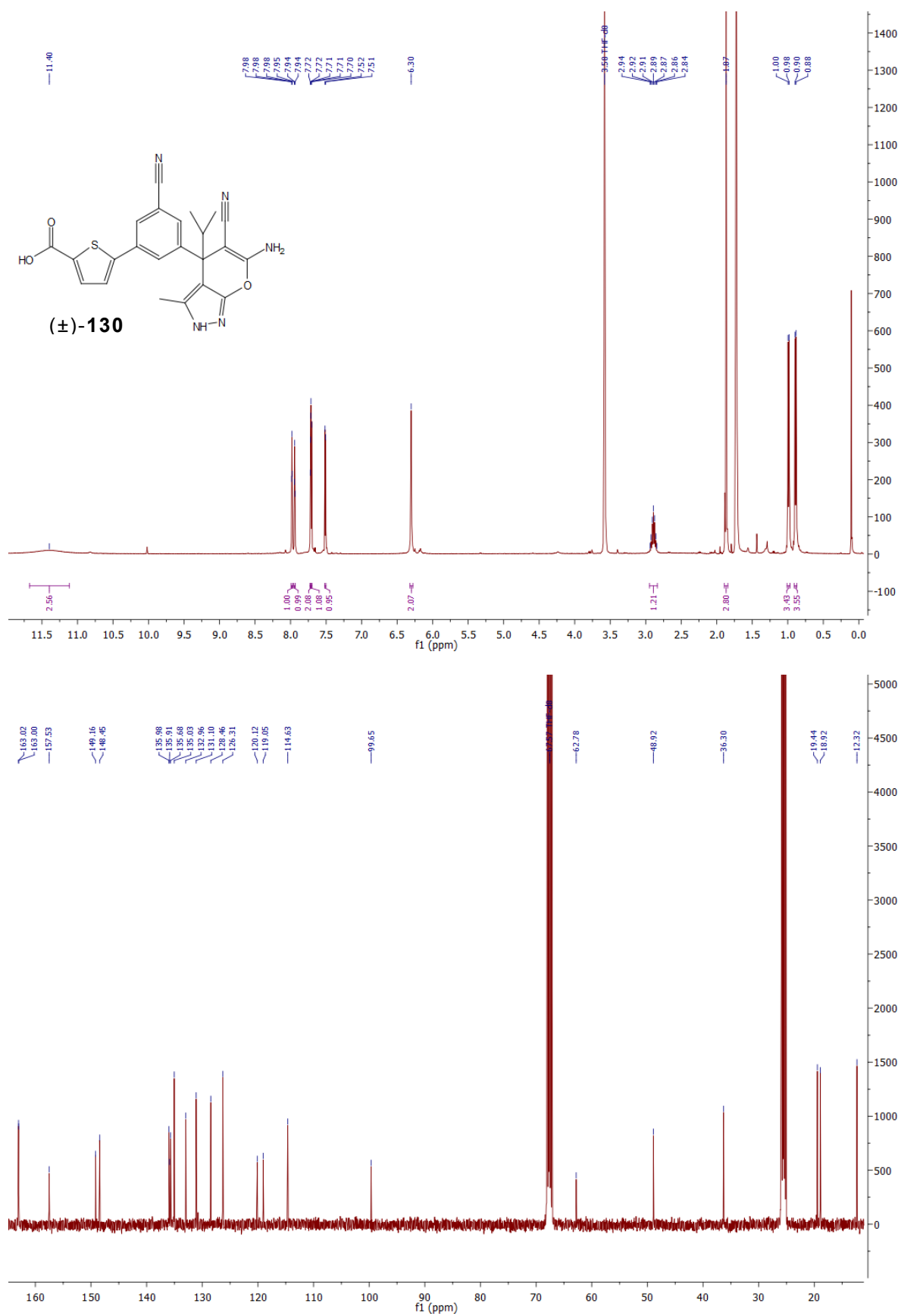


Abb. 8.14: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von (±)-130 in THF-*d*₈ bei 25 °C.

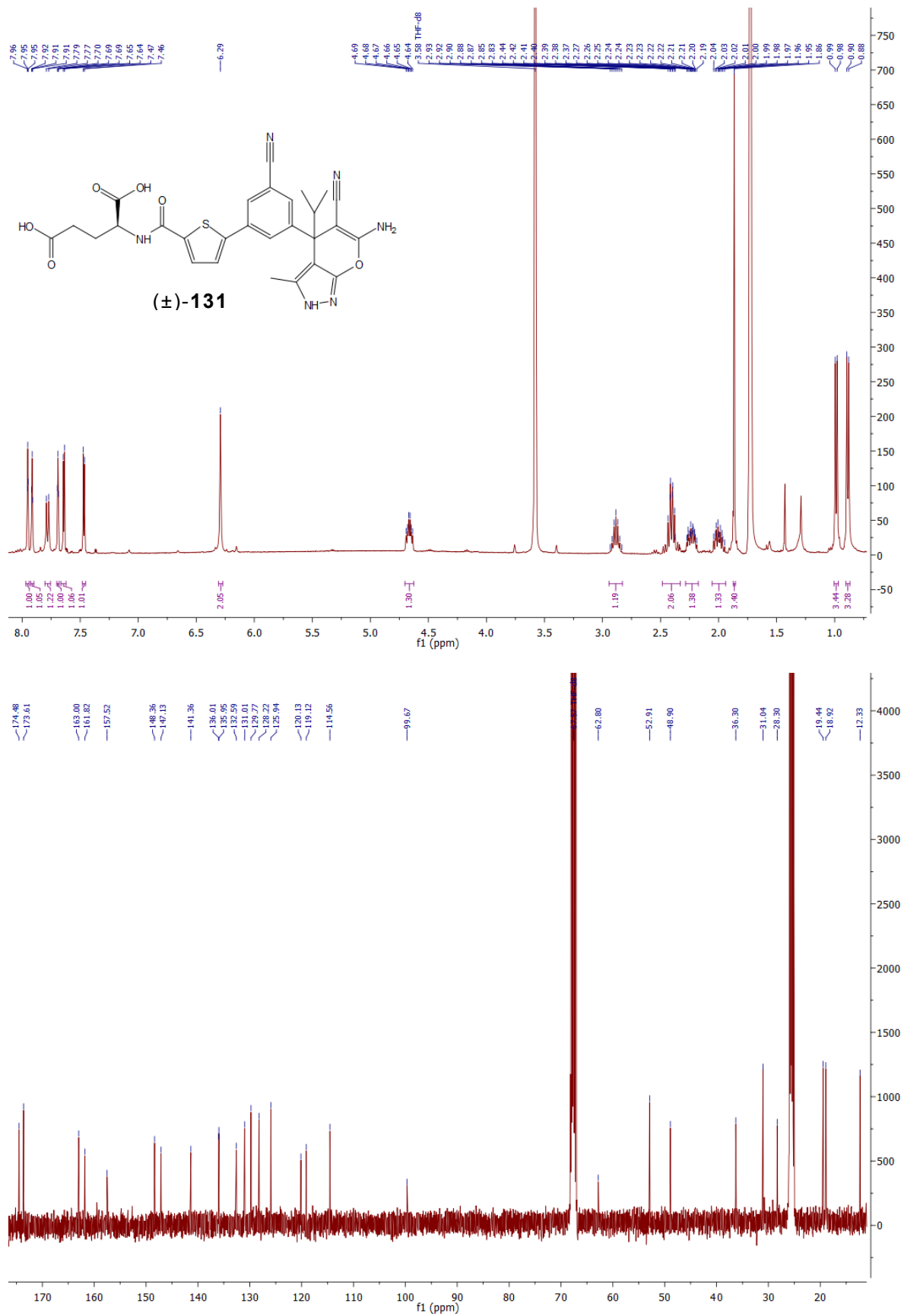


Abb. 8.15: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von (±)-**131** in THF-*d*₈ bei 25 °C.

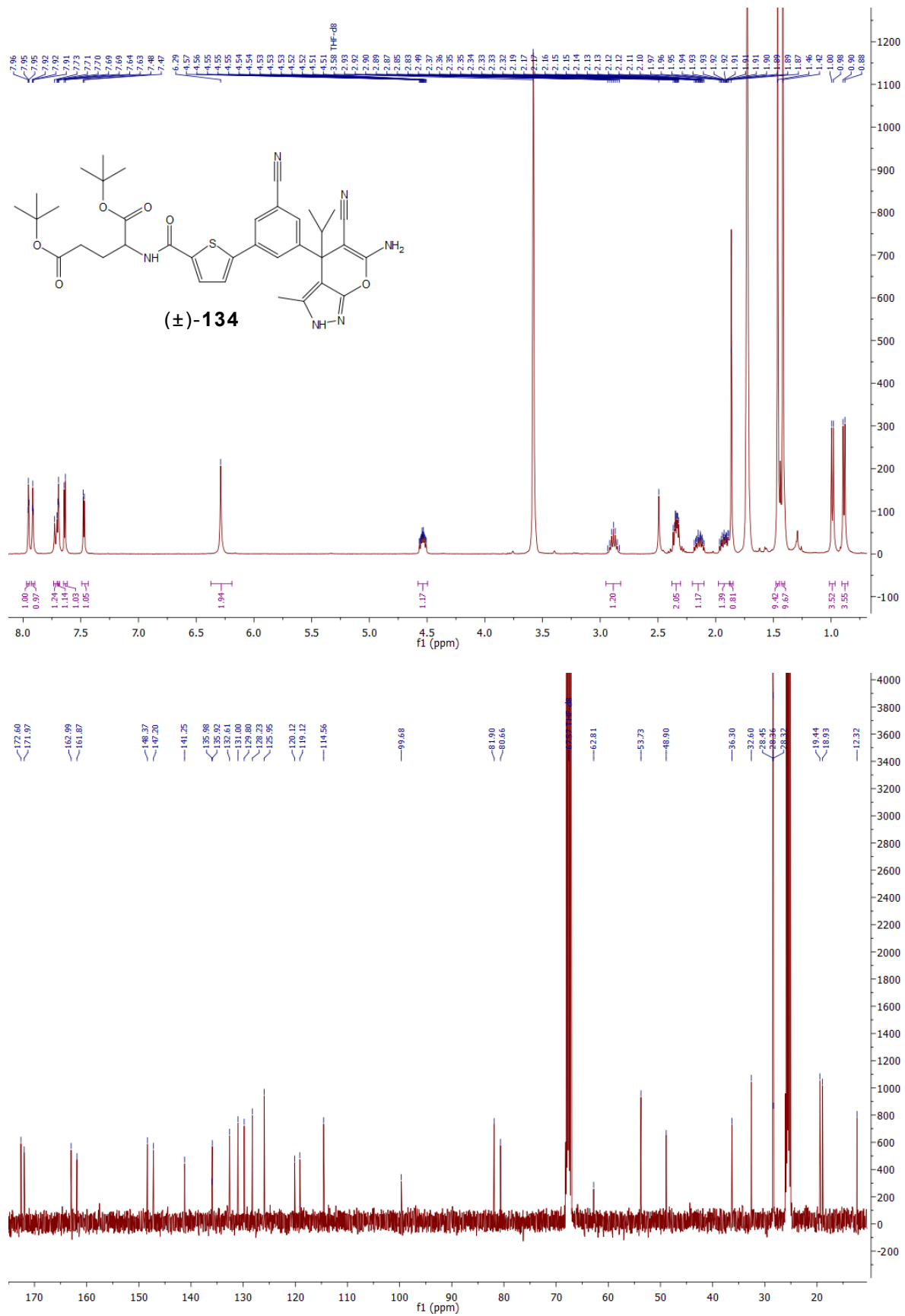


Abb. 8.16: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von (±)-**134** in THF-*d*₈ bei 25 °C.

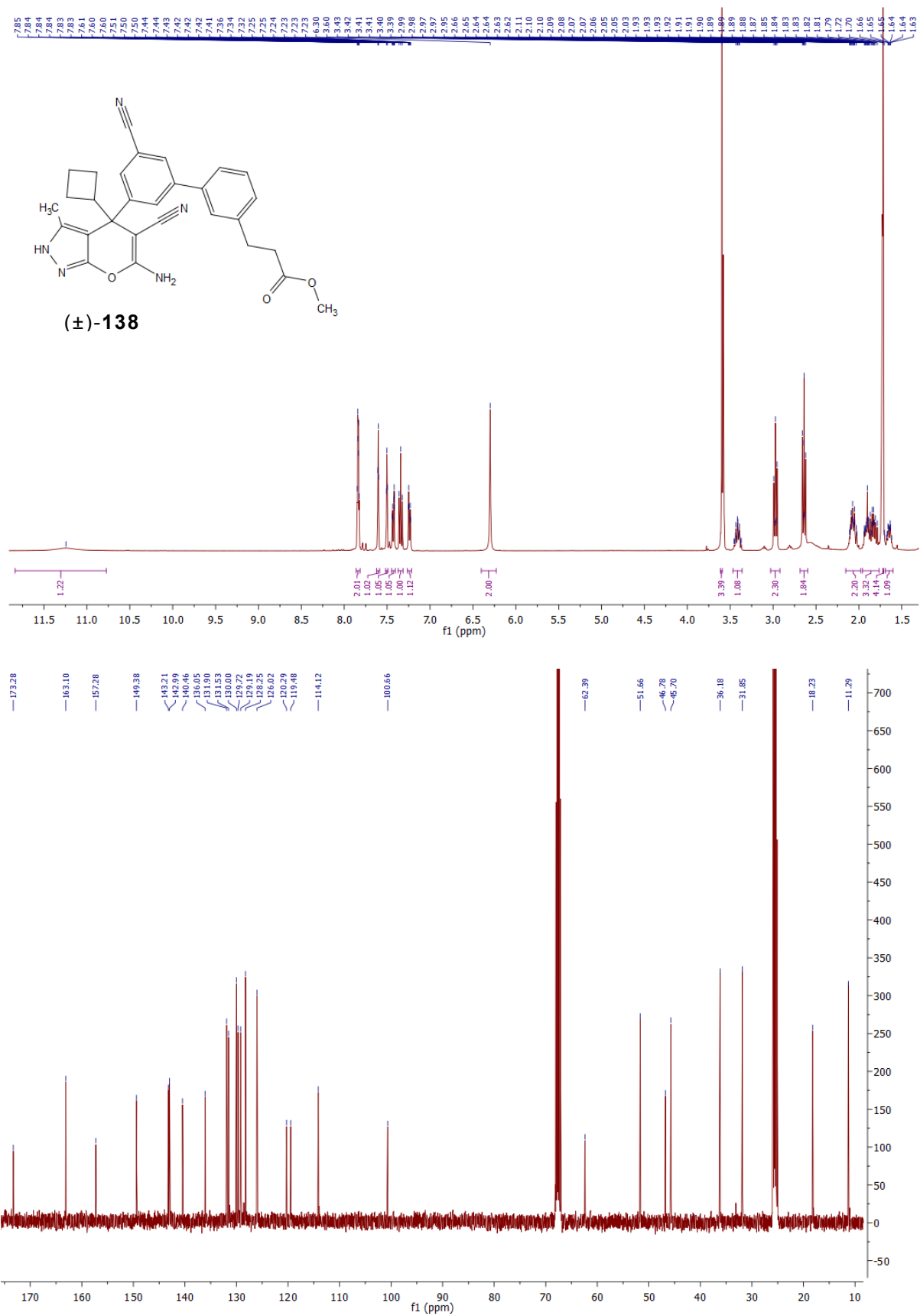


Abb. 8.19: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von (±)-**138** in THF-d₈ bei 25 °C.

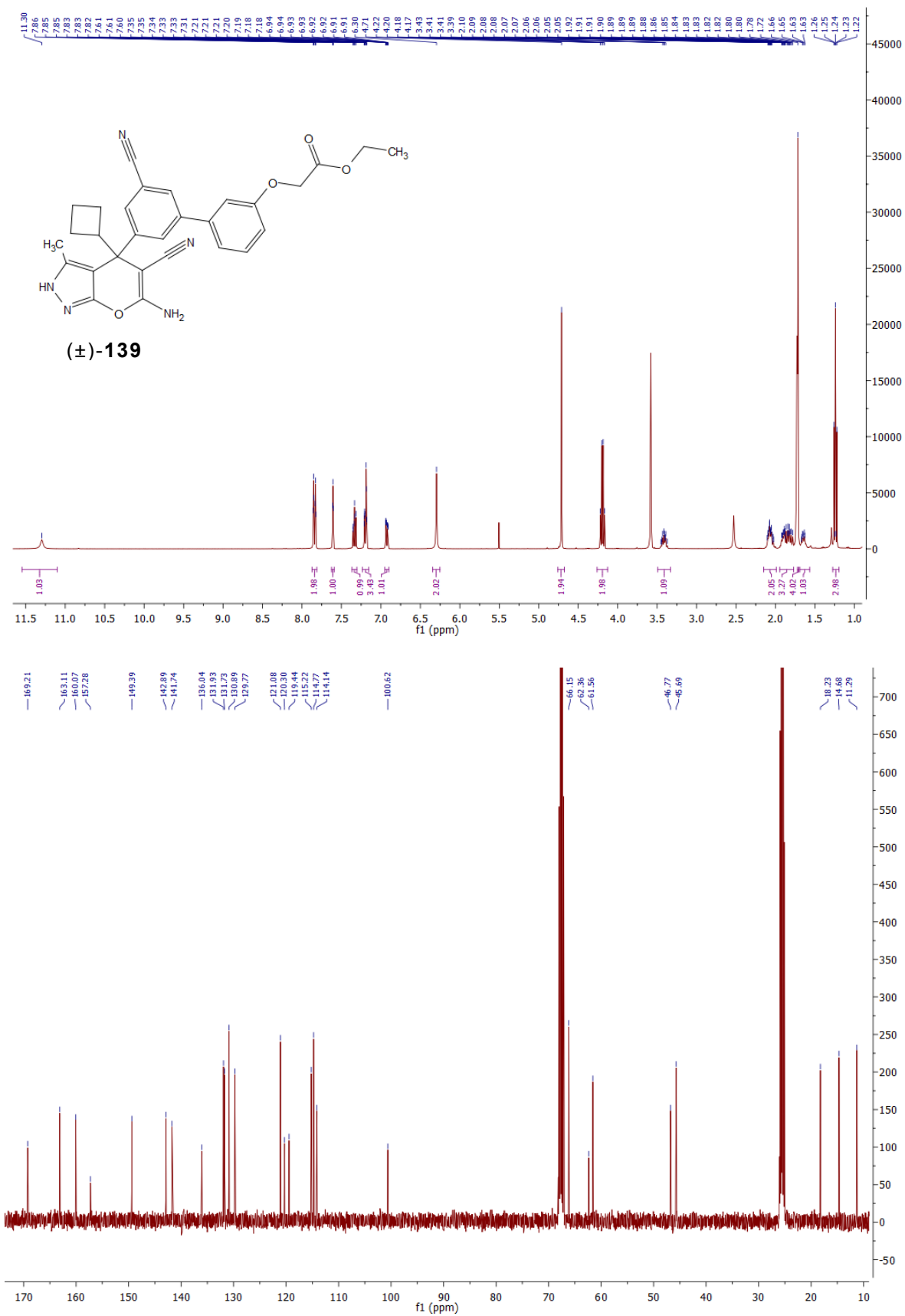


Abb. 8.20: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von (±)-**139** in THF-*d*₈ bei 25 °C.

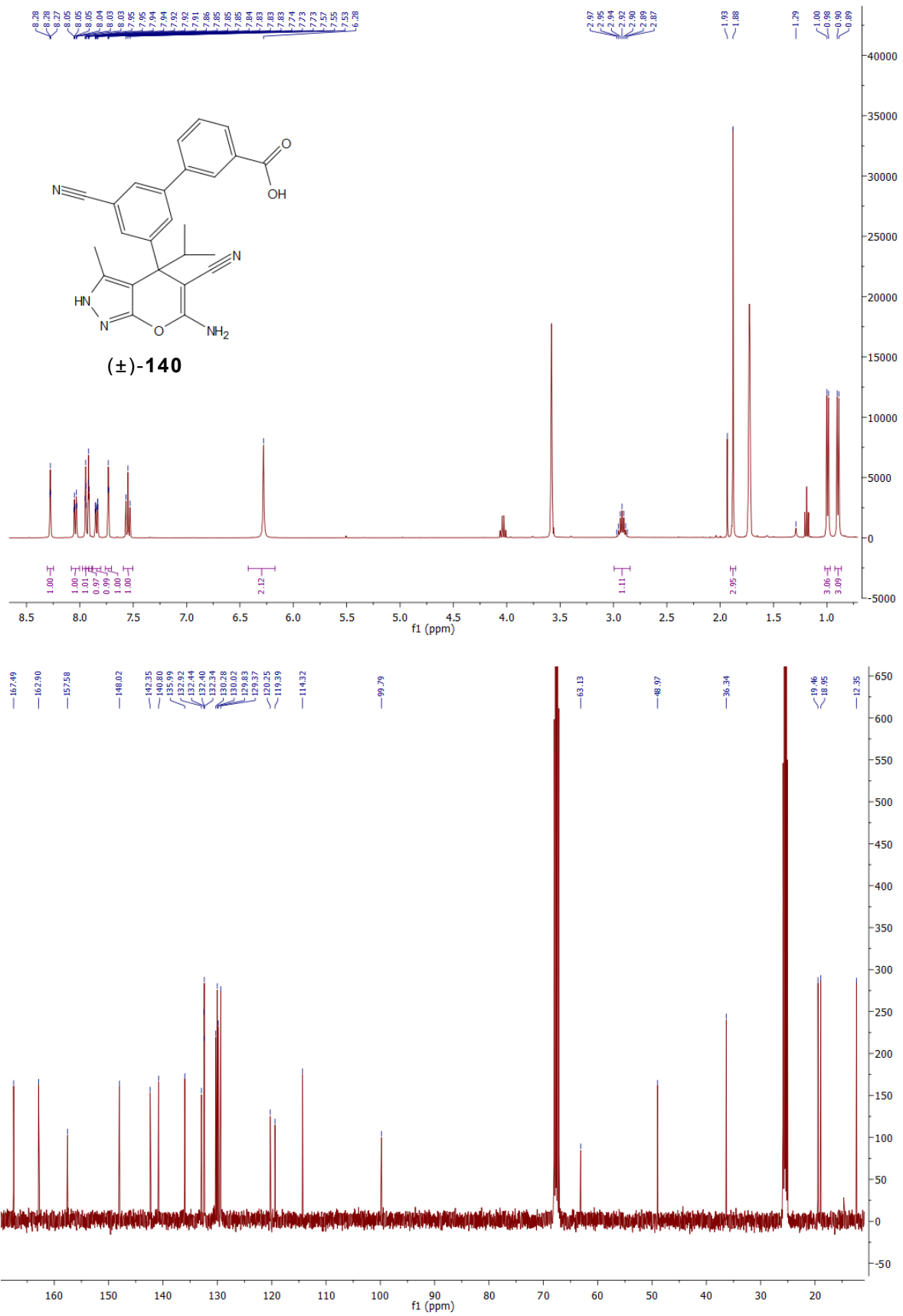


Abb. 8.21: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von (±)-**140** in THF-*d*₈ bei 25 °C.

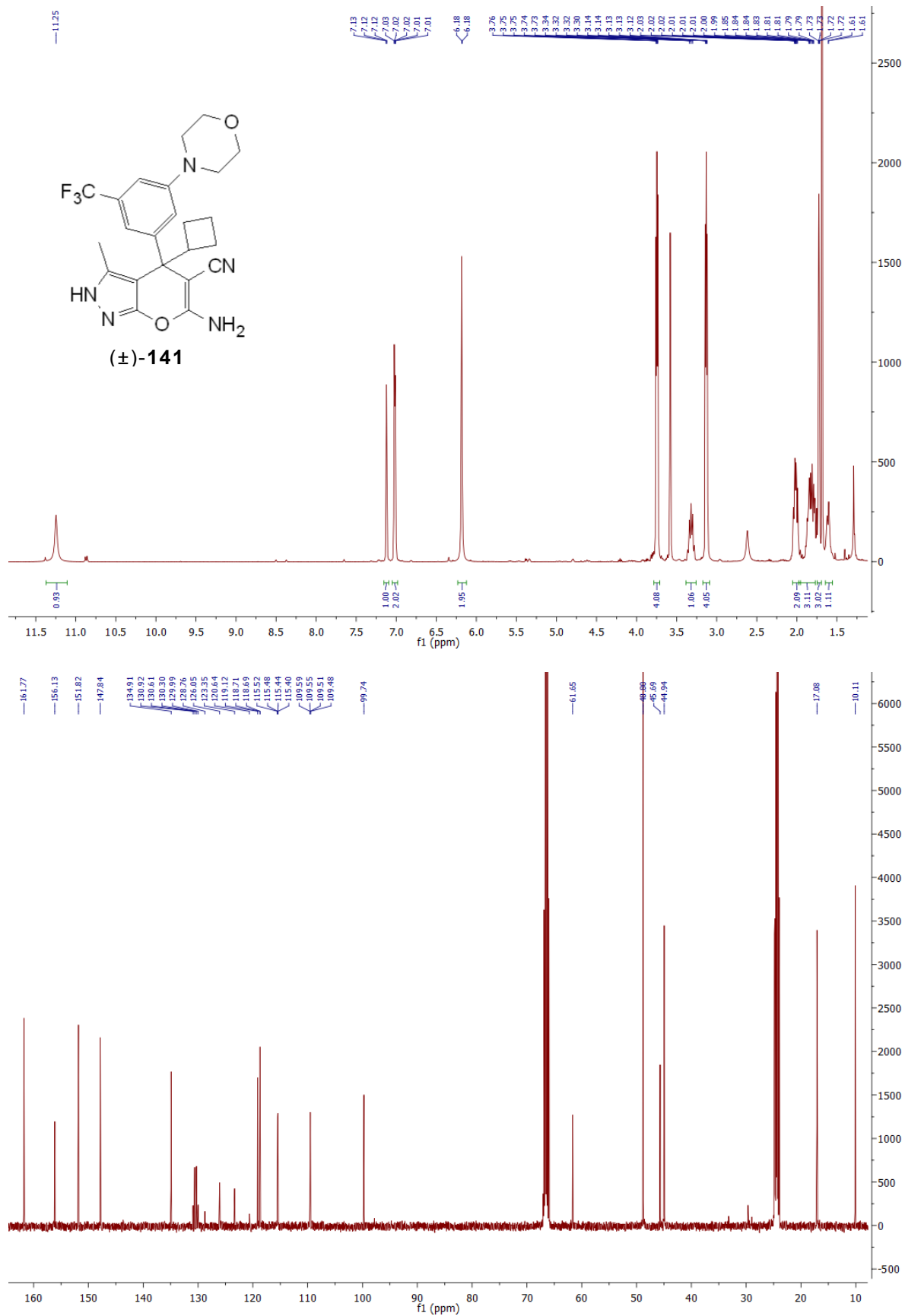


Abb. 8.22: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von (±)-**141** in THF-*d*₈ bei 25 °C.

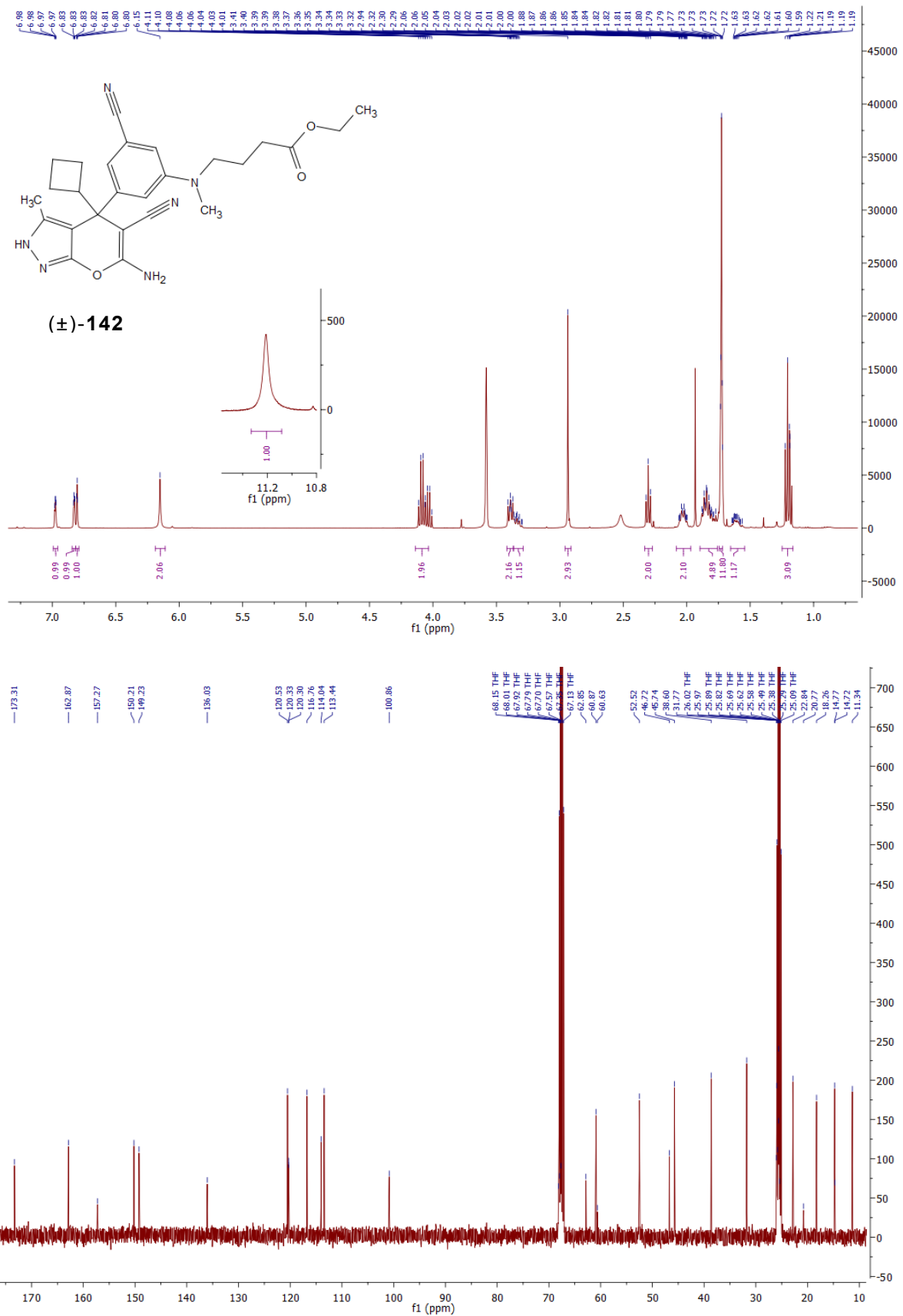


Abb. 8.23: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von (±)-142 in THF-*d*₈ bei 25 °C.

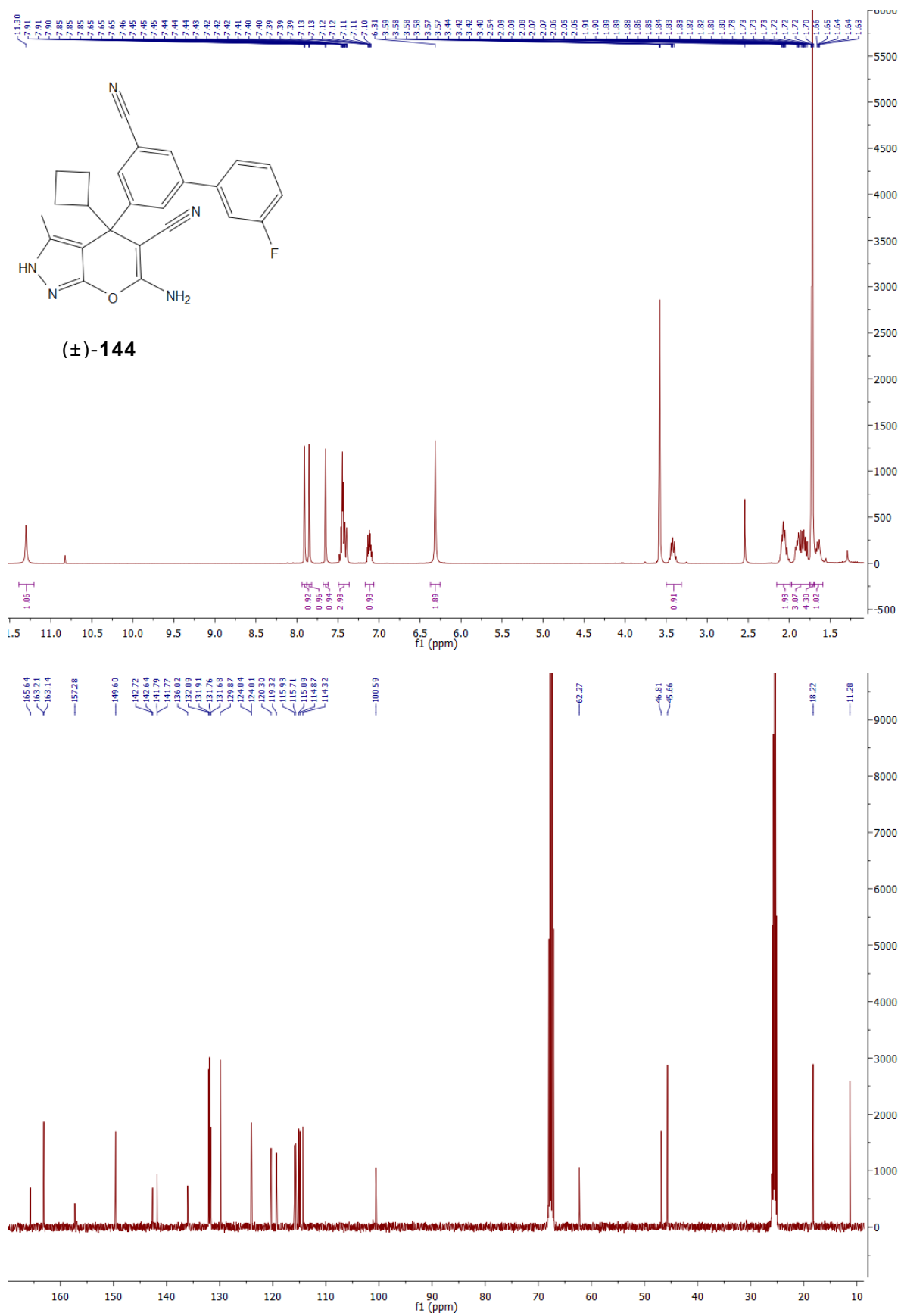


Abb. 8.25: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von (±)-144 in THF-*d*₈ bei 25 °C.

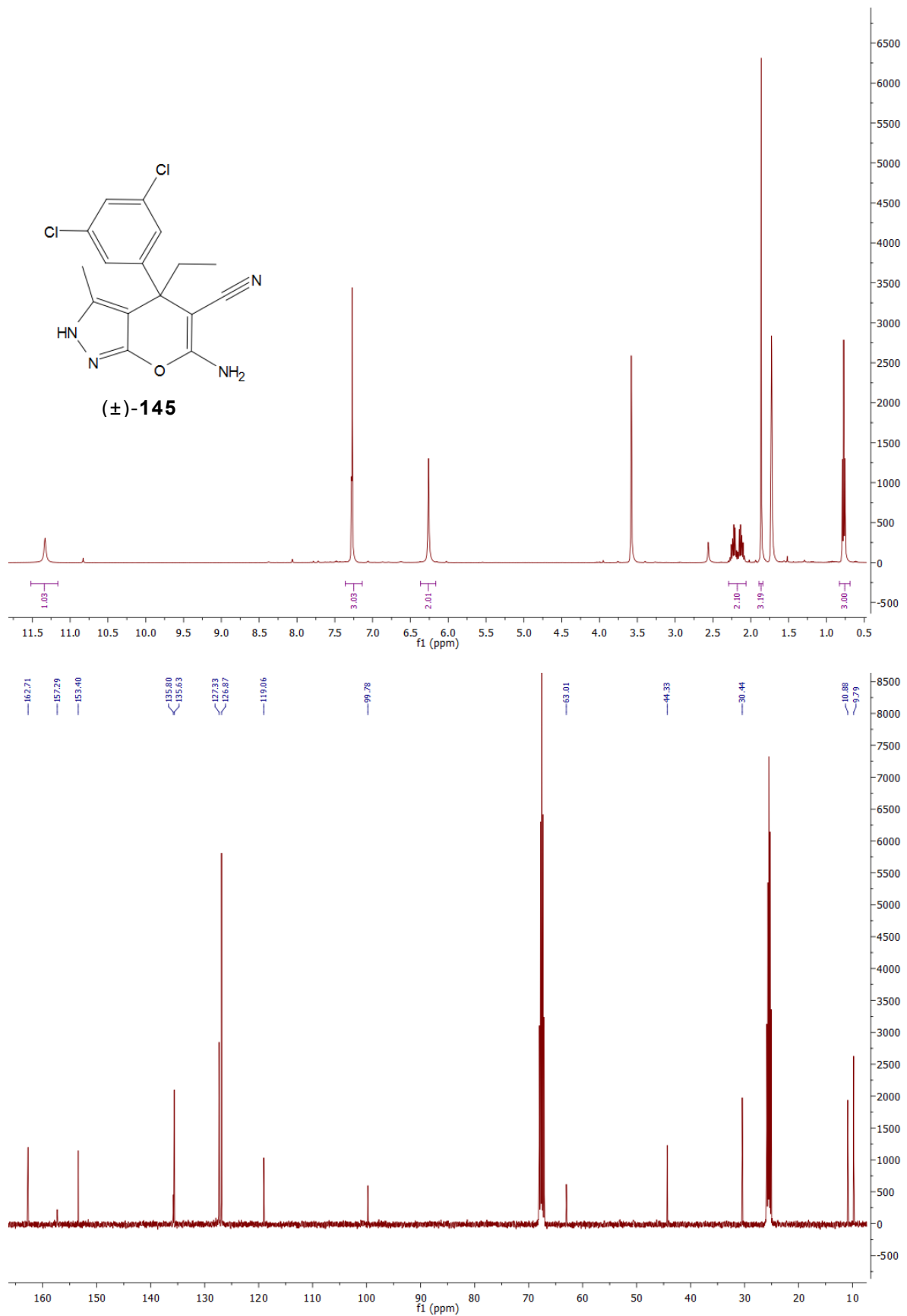


Abb. 8.26: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von (±)-**145** in THF-*d*₈ bei 25 °C.

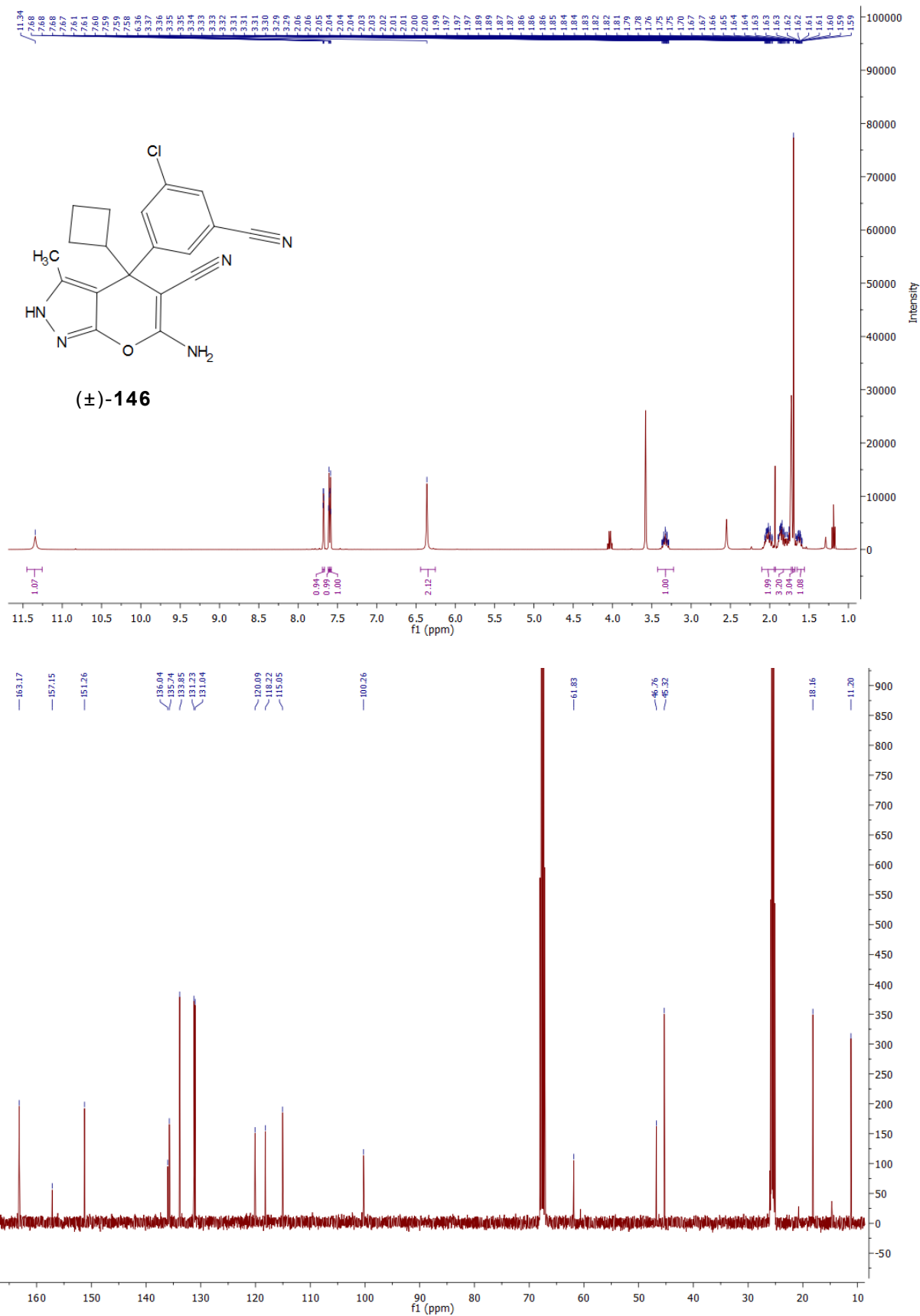


Abb. 8.27: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von (±)-**146** in THF-*d*₈ bei 25 °C.

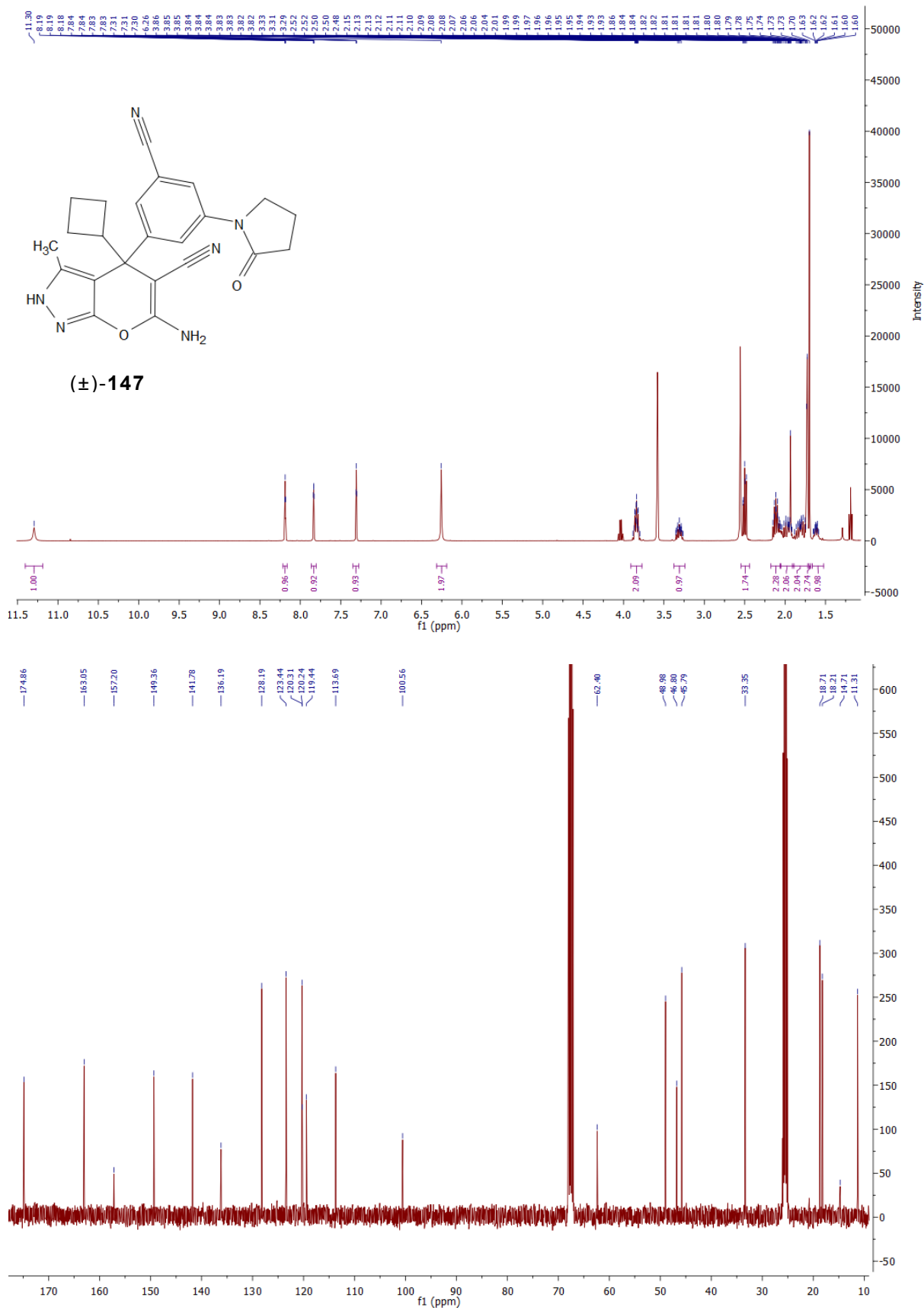


Abb. 8.28: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von (±)-**147** in THF-*d*₈ bei 25 °C.

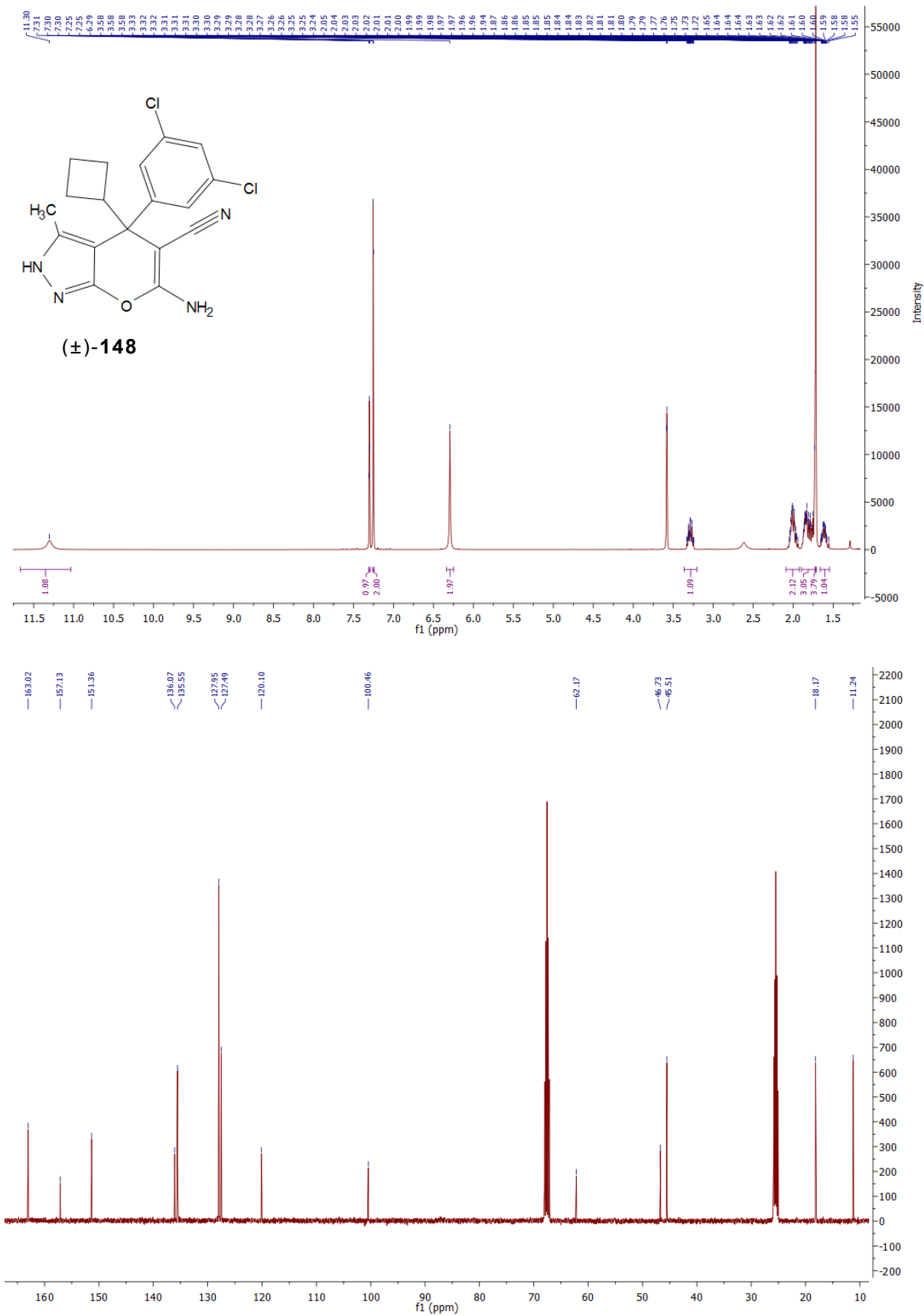


Abb. 8.29: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von (±)-148 in THF-*d*₈ bei 25 °C.

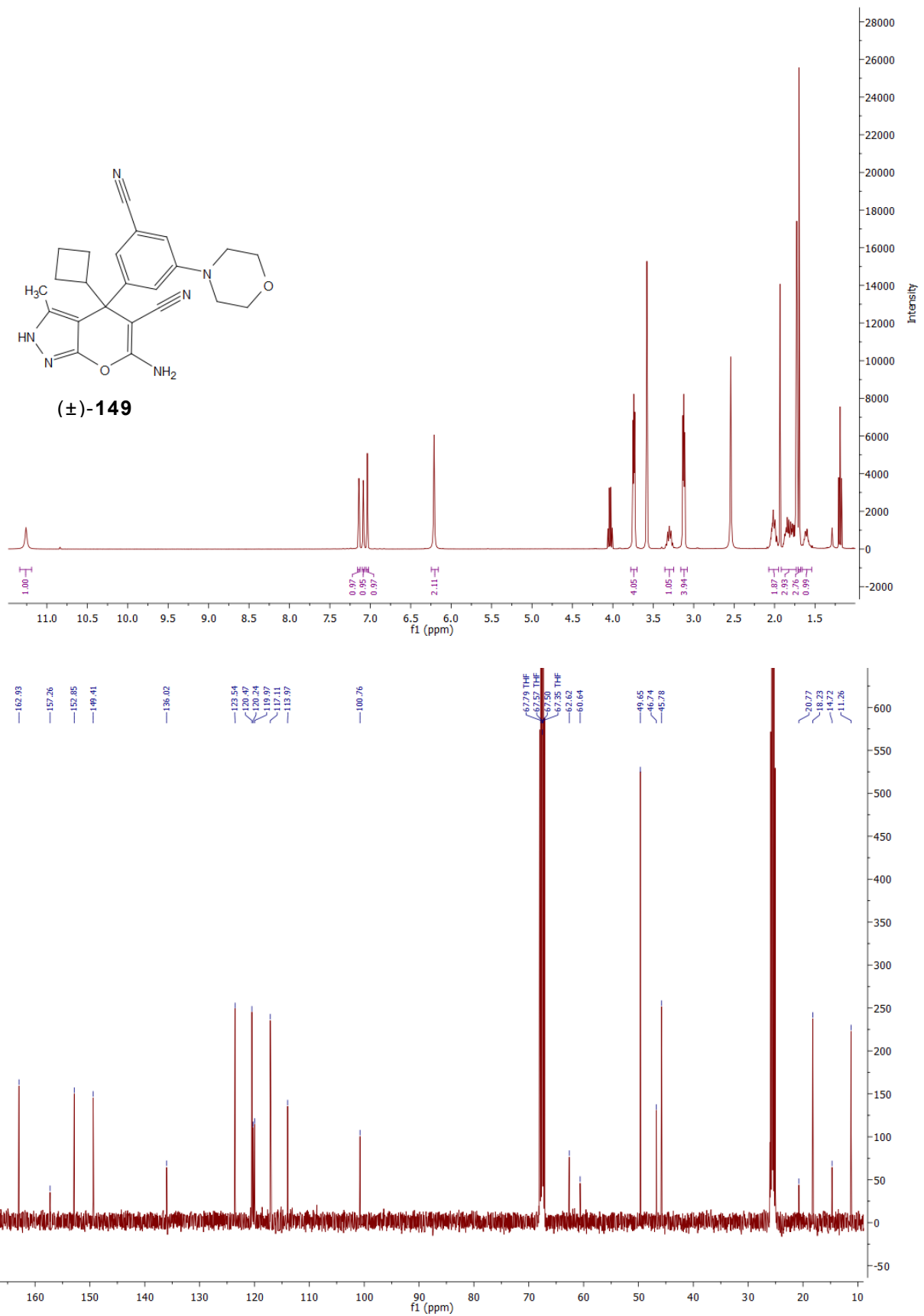


Abb. 8.30: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von (±)-149 in THF-*d*₈ bei 25 °C.

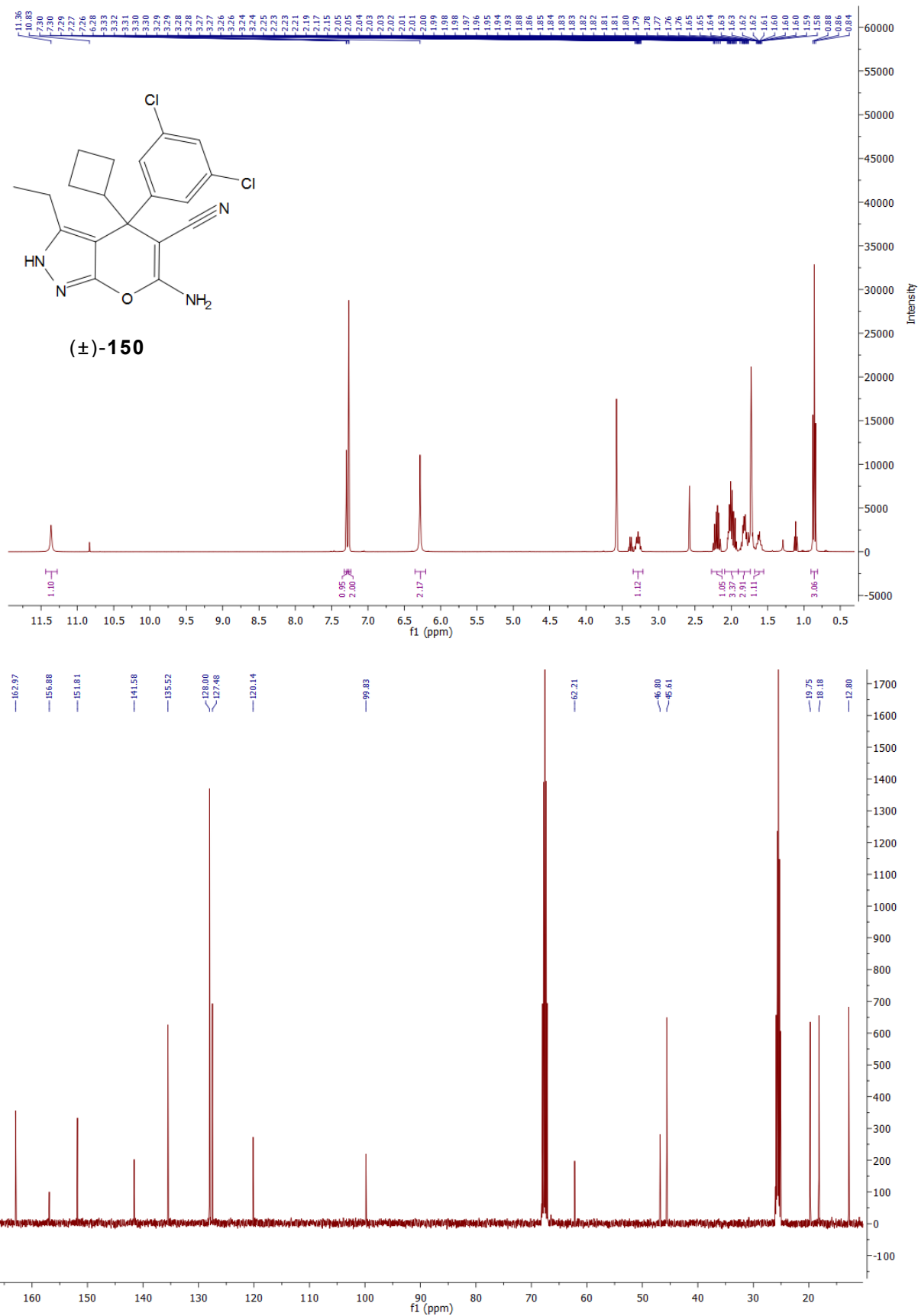


Abb. 8.31: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von (±)-150 in THF-d₈ bei 25 °C.

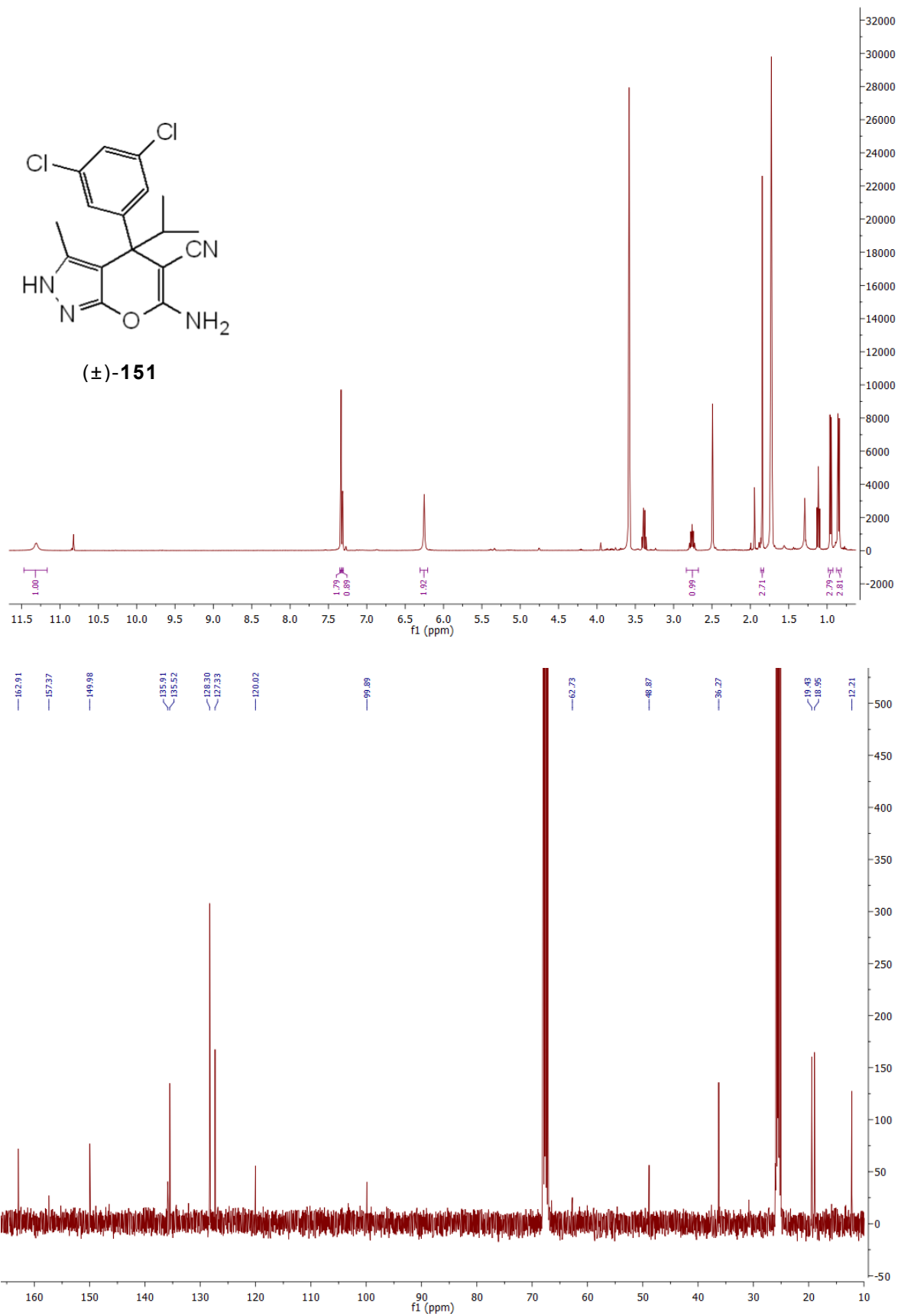


Abb. 8.32: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von (±)-**151** in THF-*d*₈ bei 25 °C.

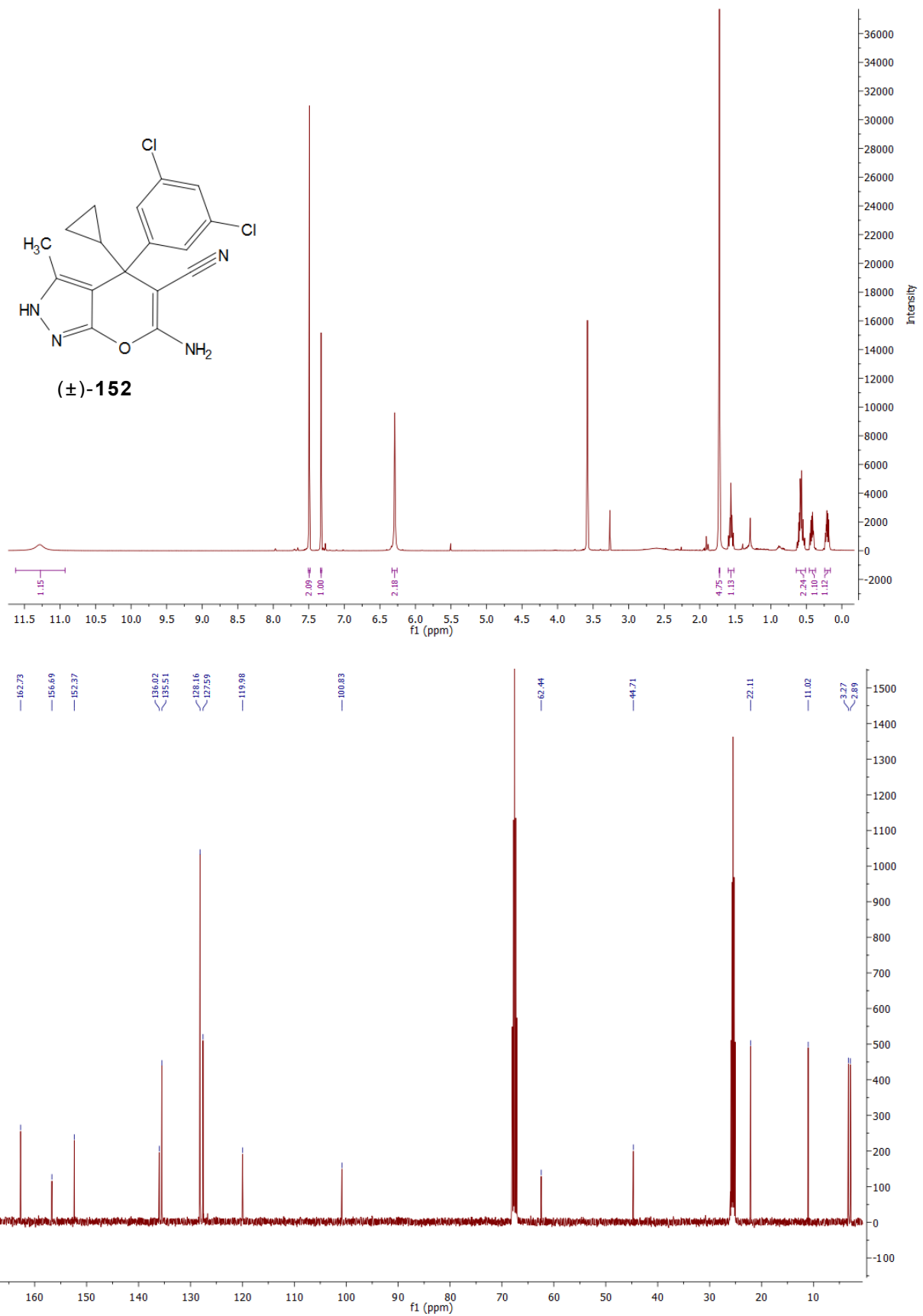


Abb. 8.33: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von (±)-**152** in THF-*d*₈ bei 25 °C.

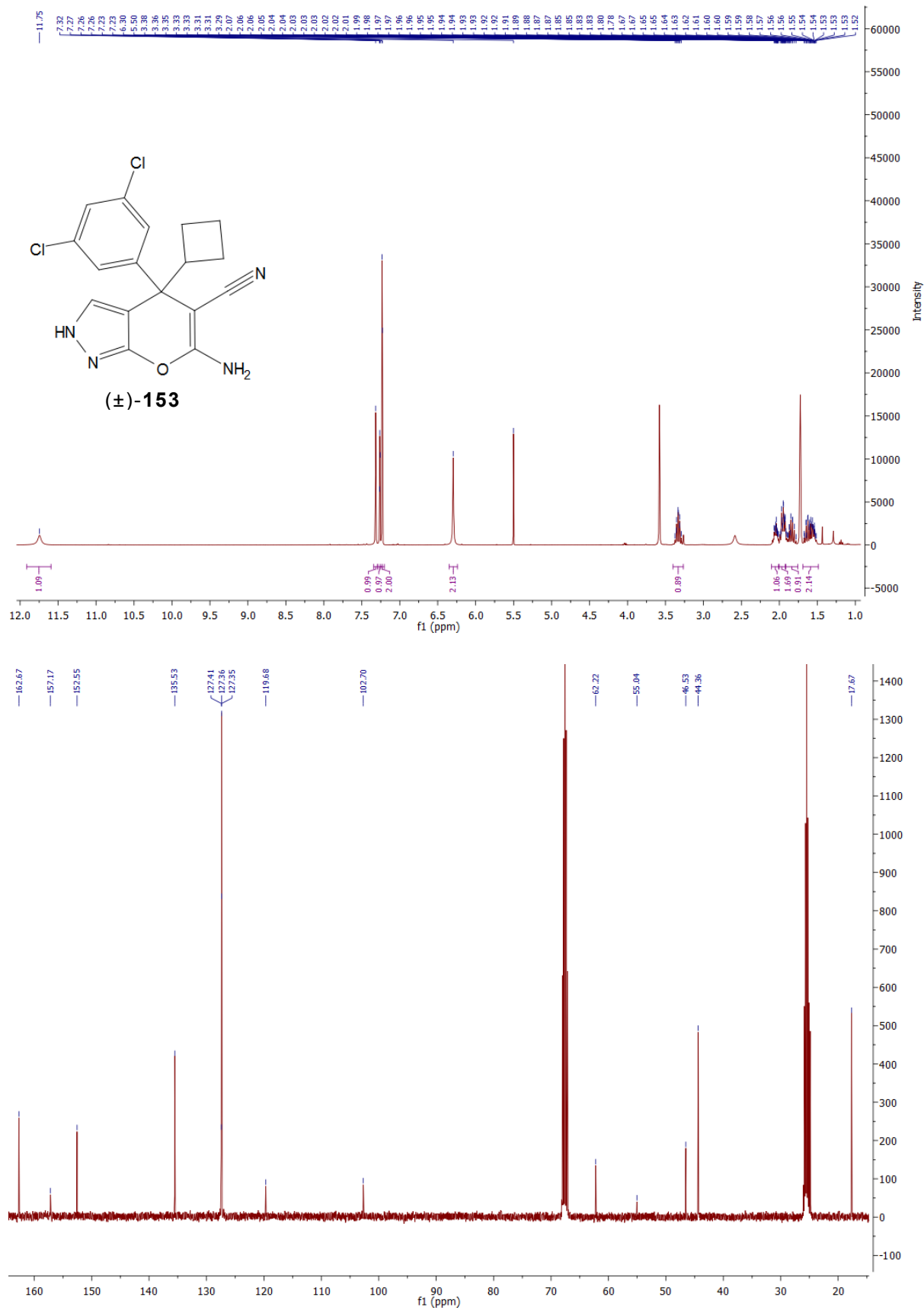


Abb. 8.34: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von (±)-153 in THF-*d*₈ bei 25 °C.

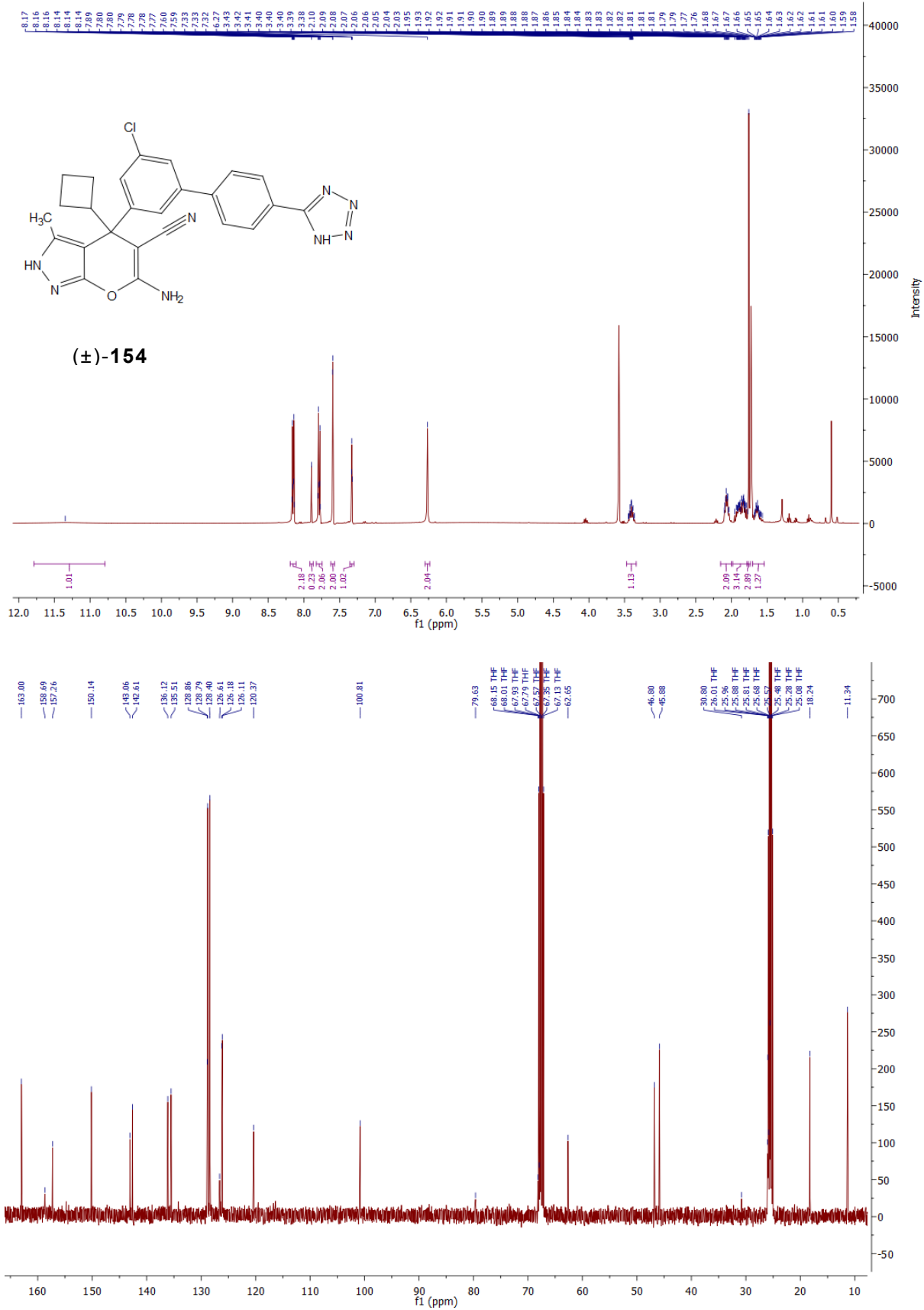


Abb. 8.35: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von (±)-**154** in THF-*d*₈ bei 25 °C.

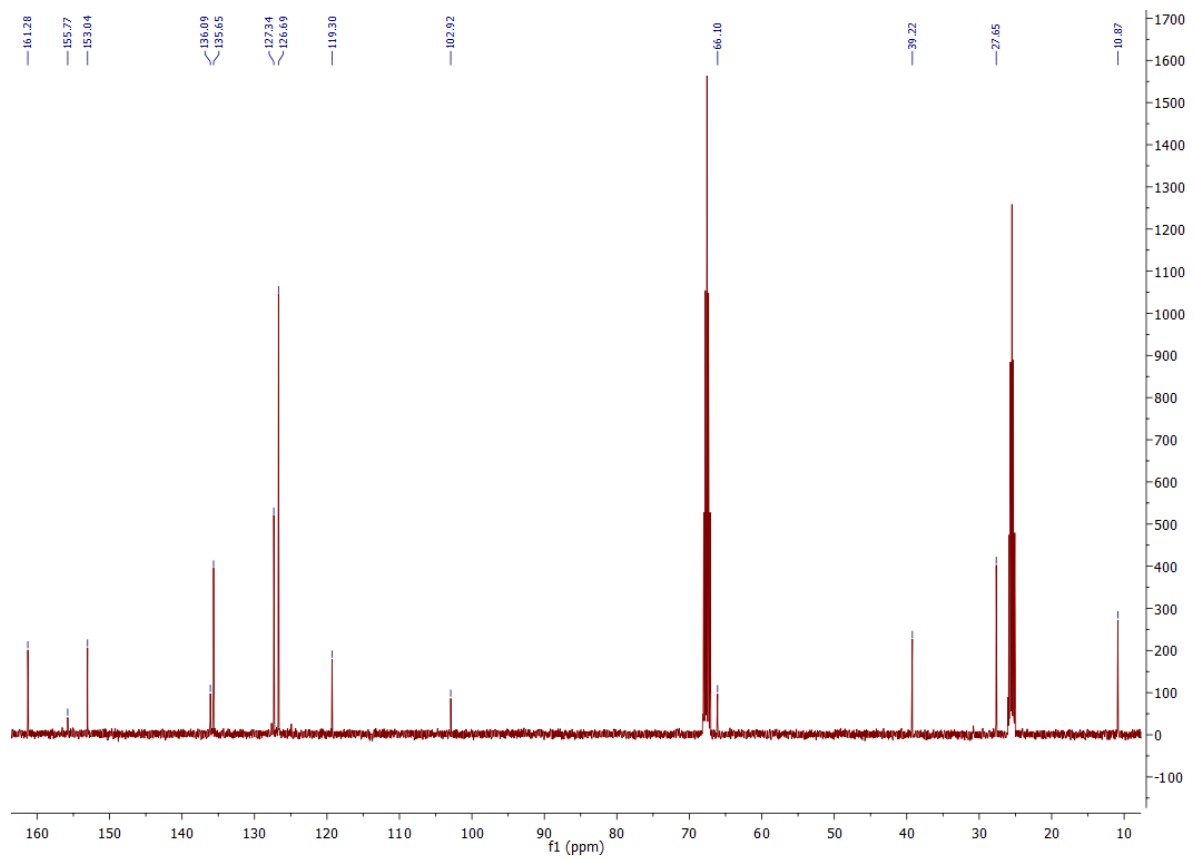
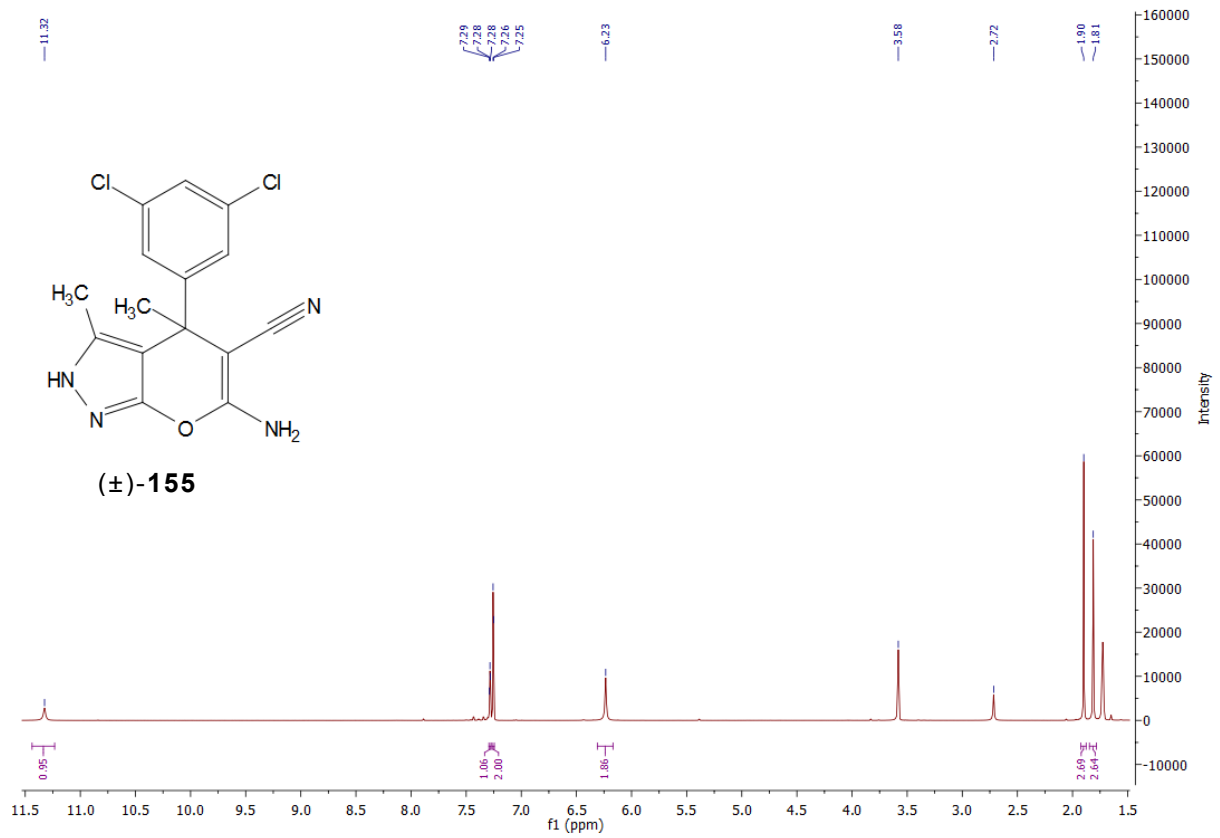


Abb. 8.36: ^1H - (400 MHz, oben) und ^{13}C - (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von (±)-**155** in $\text{THF-}d_3$ bei 25 °C.

8.3 NMR-Spektren (ASST-Endverbindungen: aufsteigende Nummerierung)

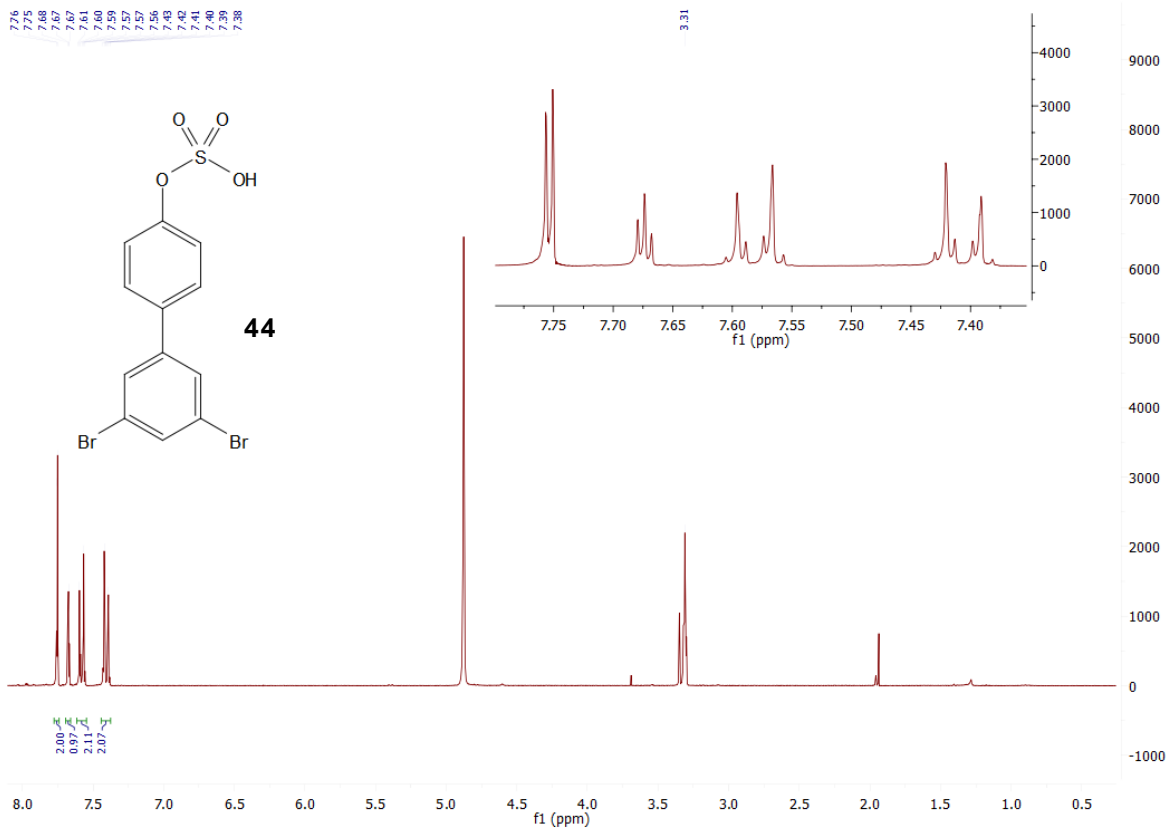


Abb. 8.37: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz) von **44** in CD_3OD bei 25 °C.

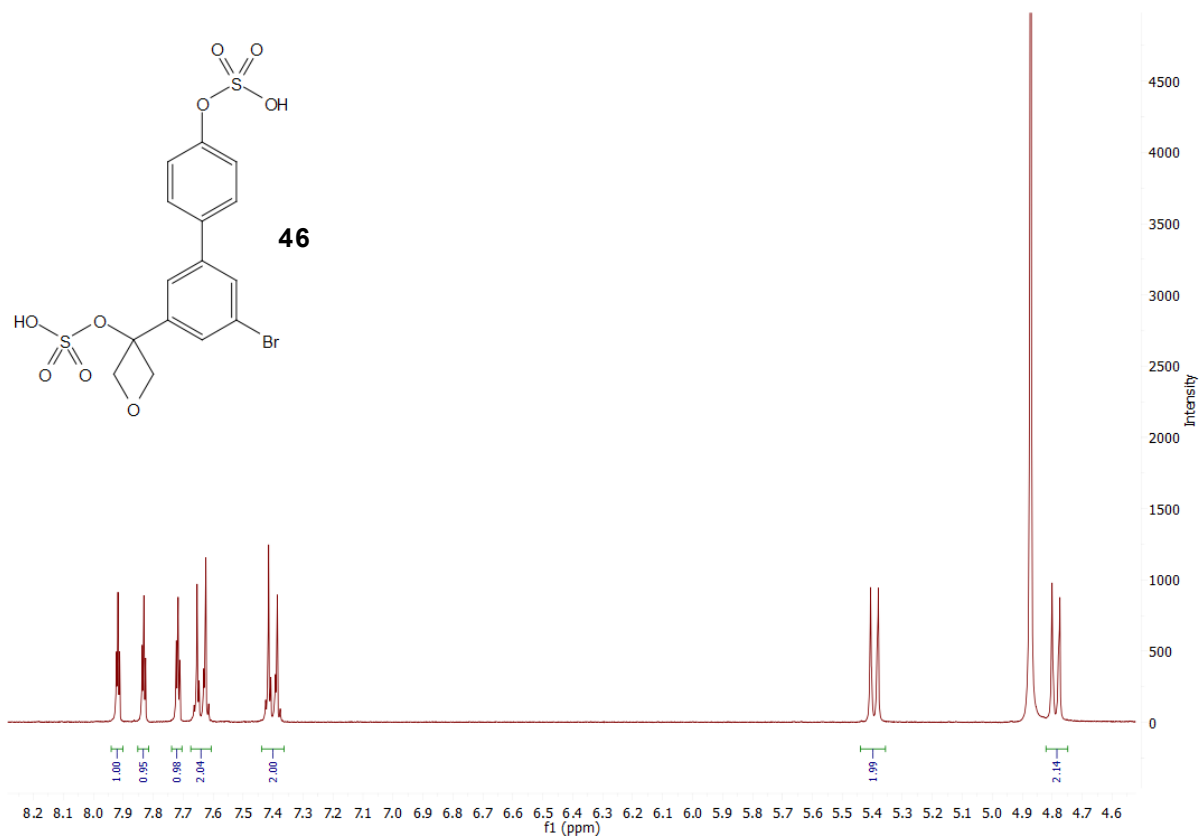


Abb. 8.38: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz) von **46** in CD_3OD bei 25 °C.

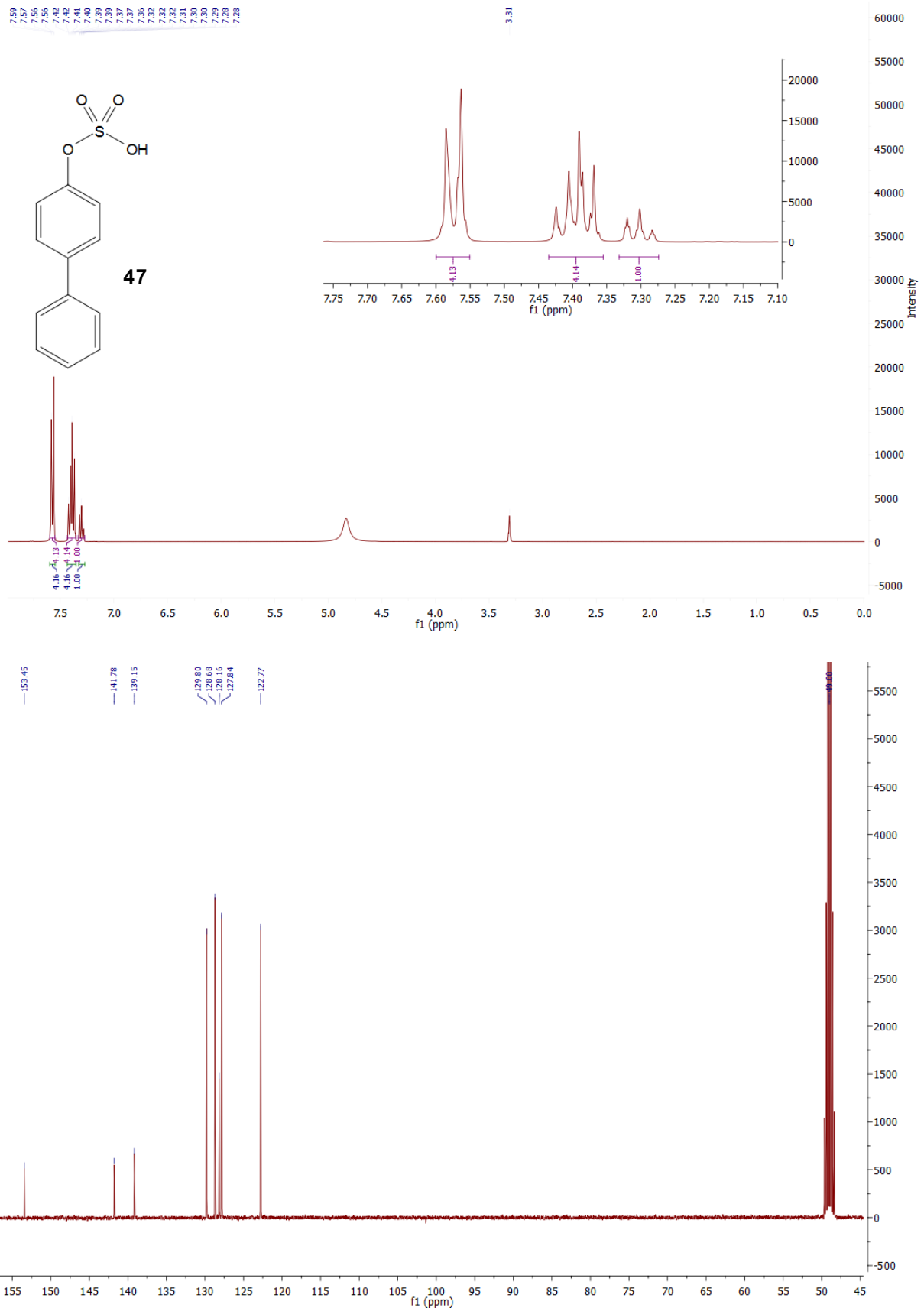


Abb. 8.39: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von **47** in CD₃OD bei 25 °C.

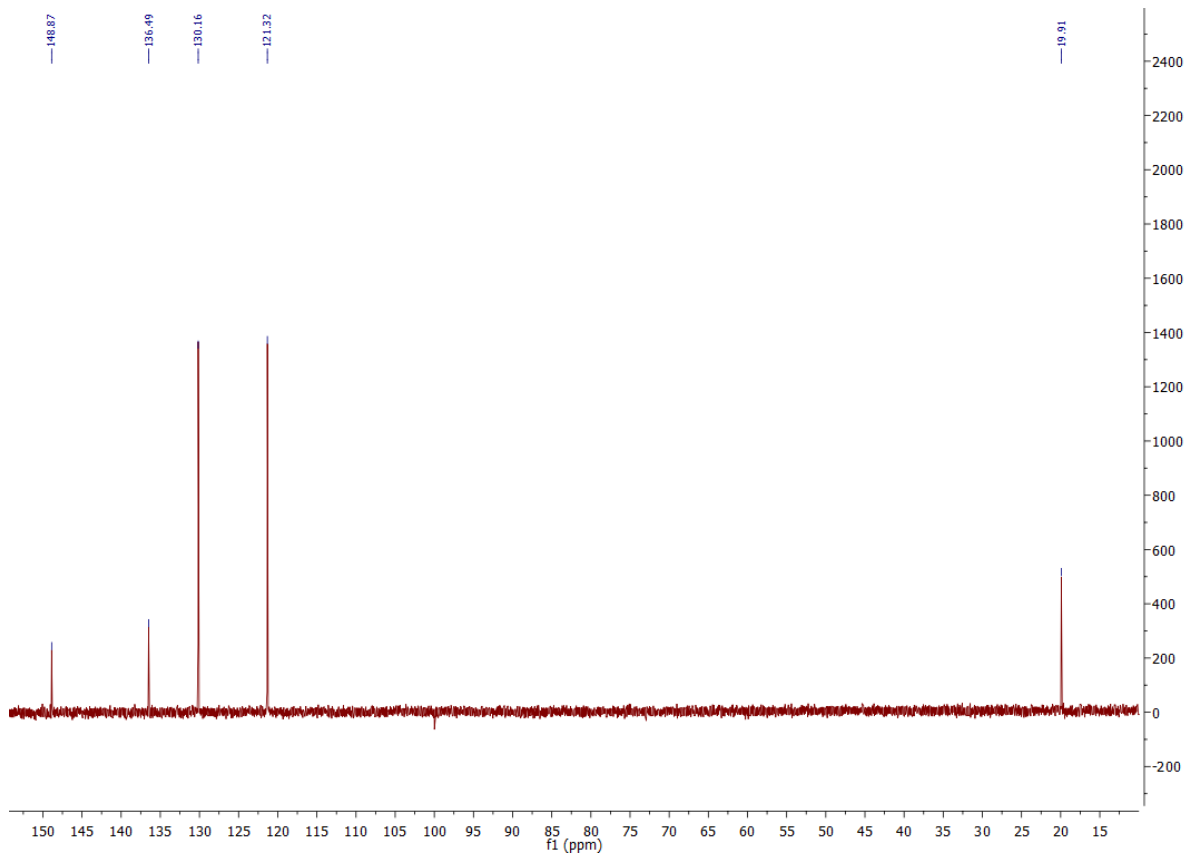
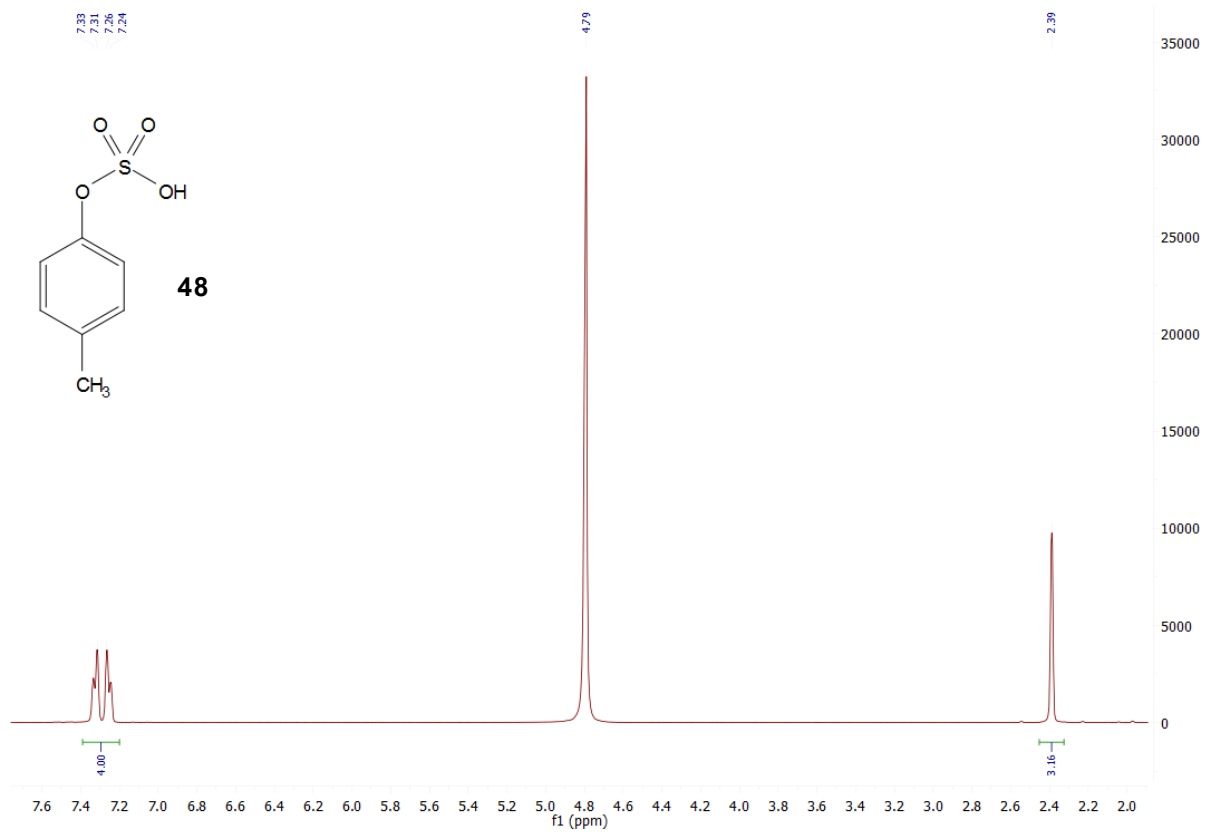


Abb. 8.40: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von **48** in D₂O bei 25 °C.

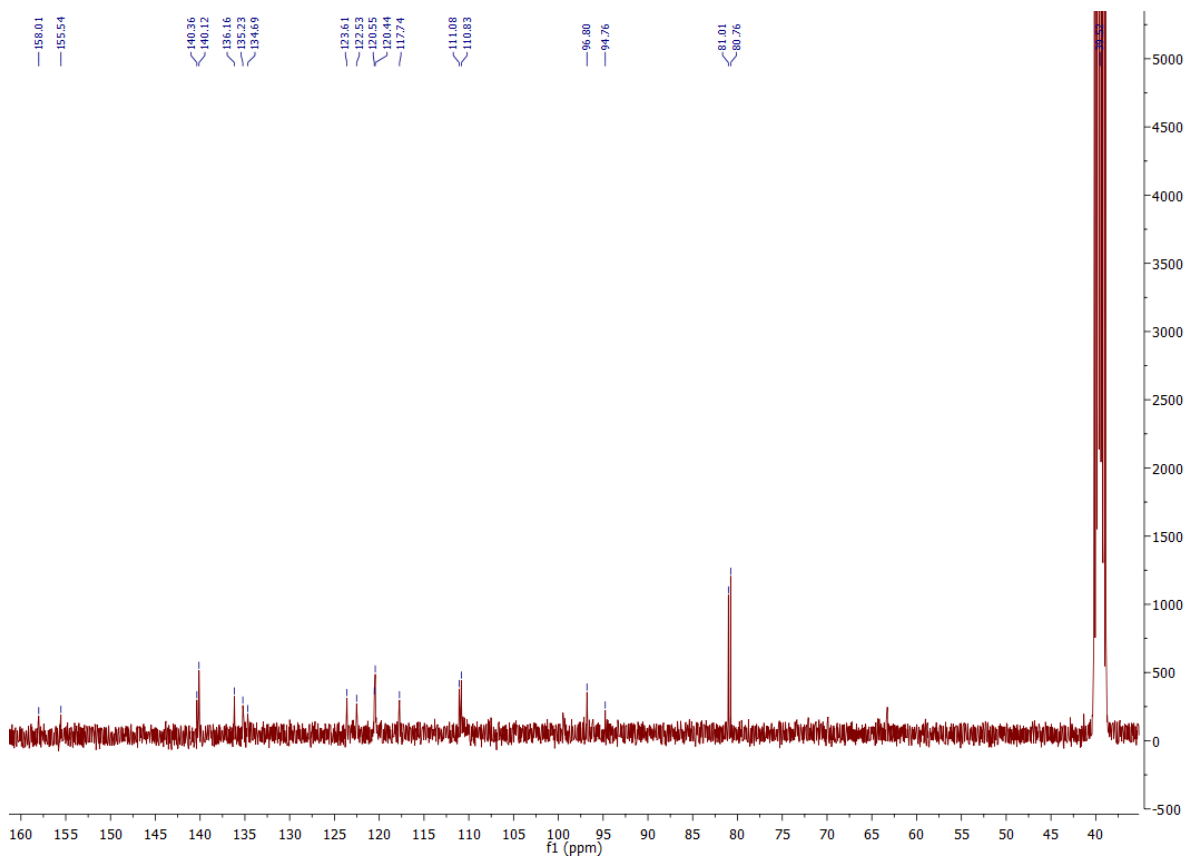
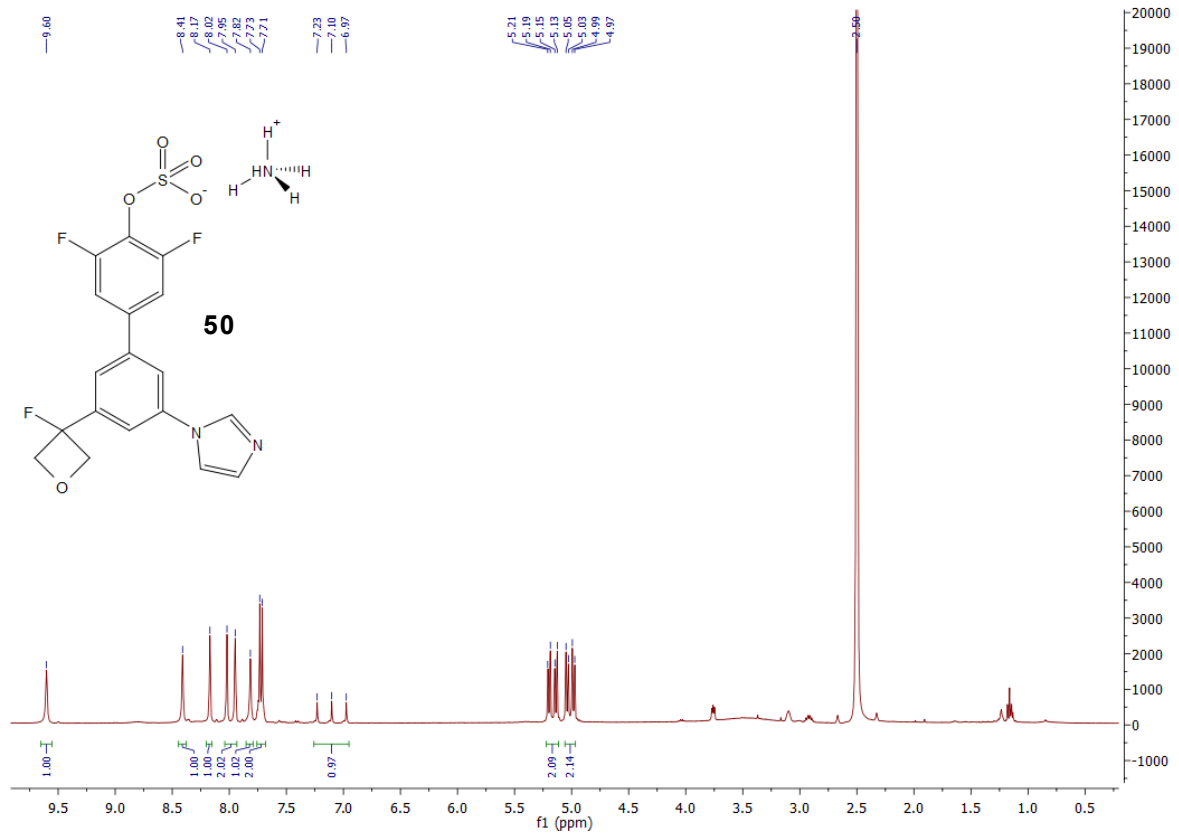


Abb. 8.41: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von **50** in DMSO-*d*₆ bei 25 °C.

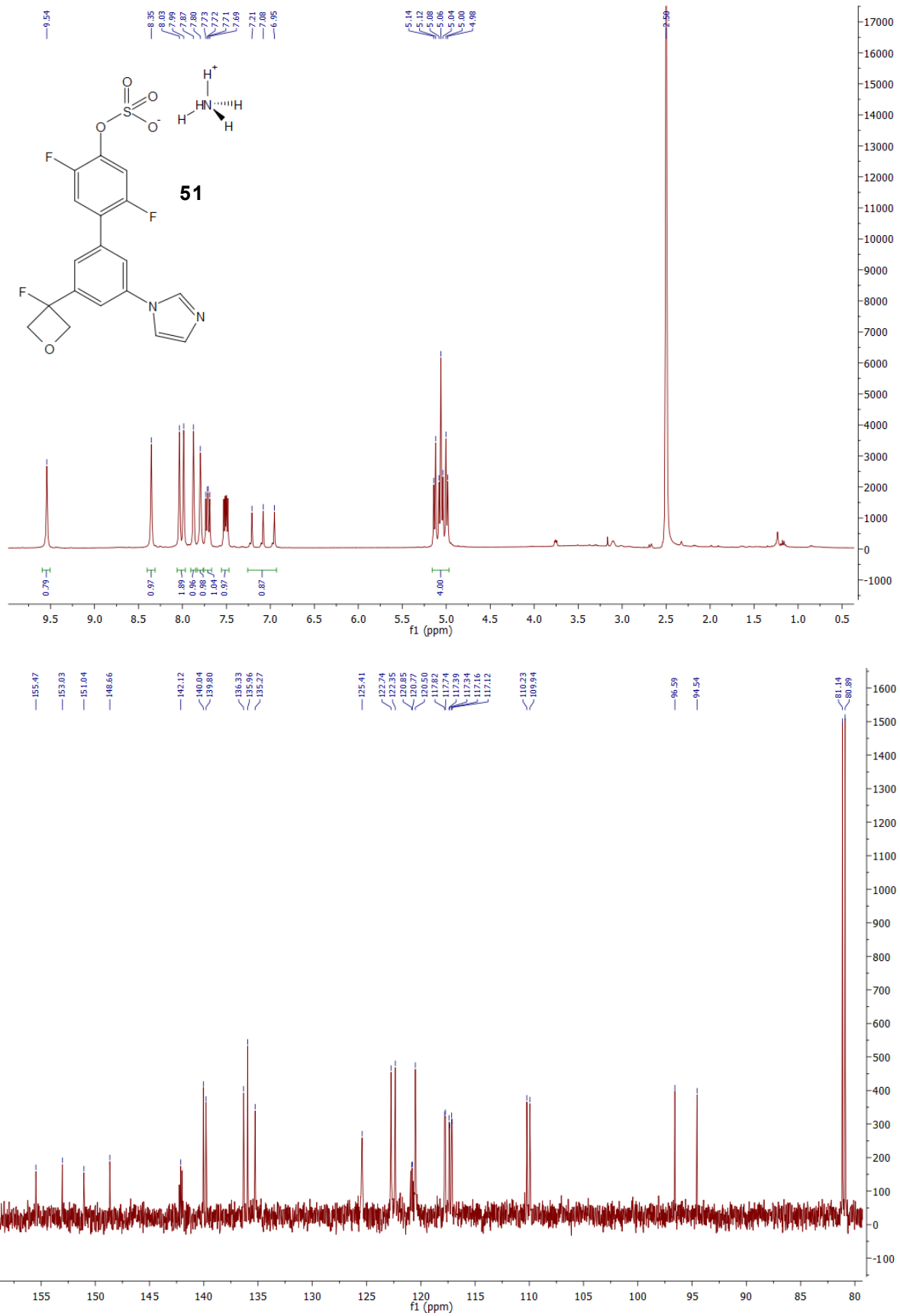


Abb. 8.42: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von **51** in DMSO-*d*₆ bei 25 °C.

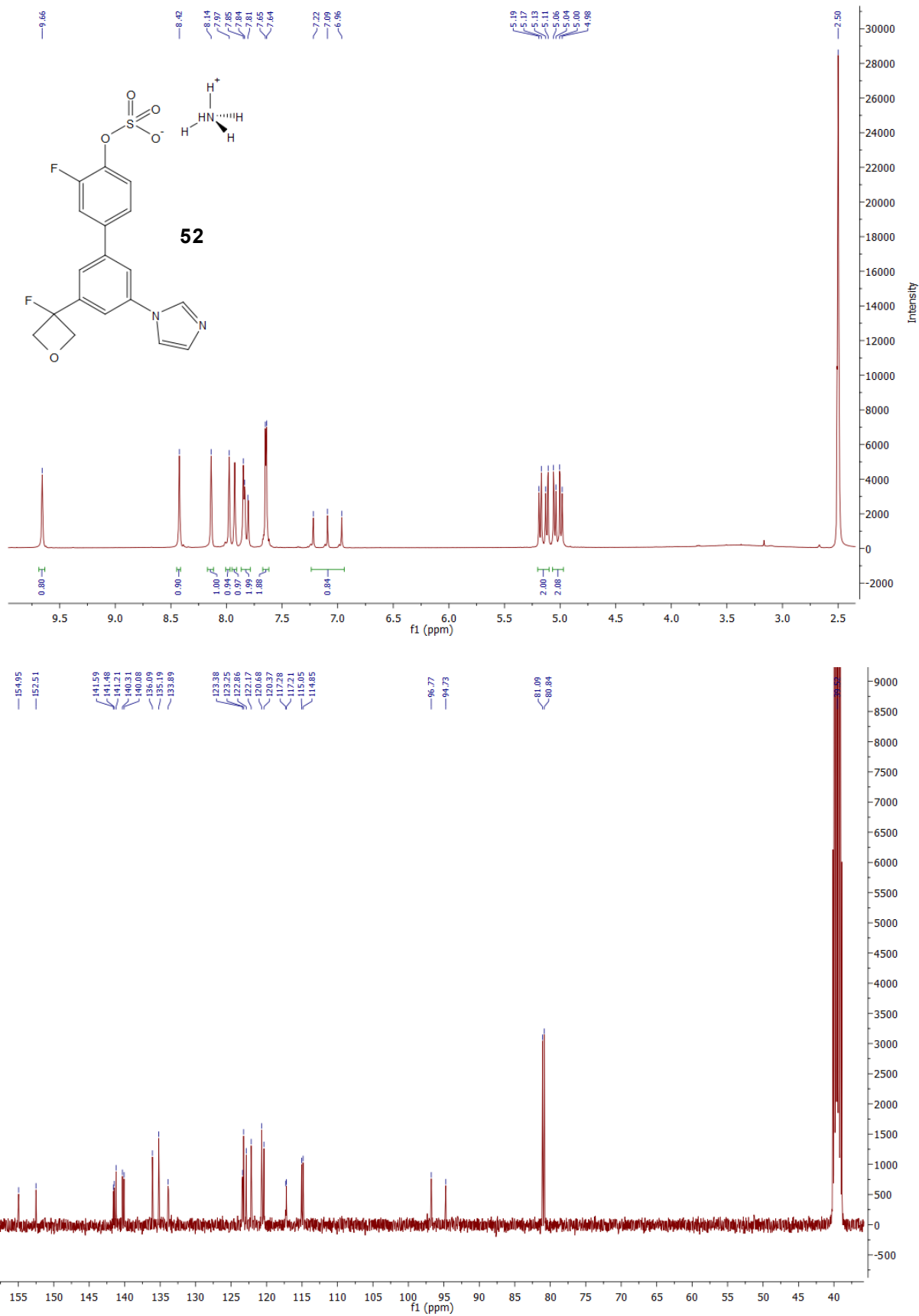


Abb. 8.43: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von **52** in DMSO-*d*₆ bei 25 °C.

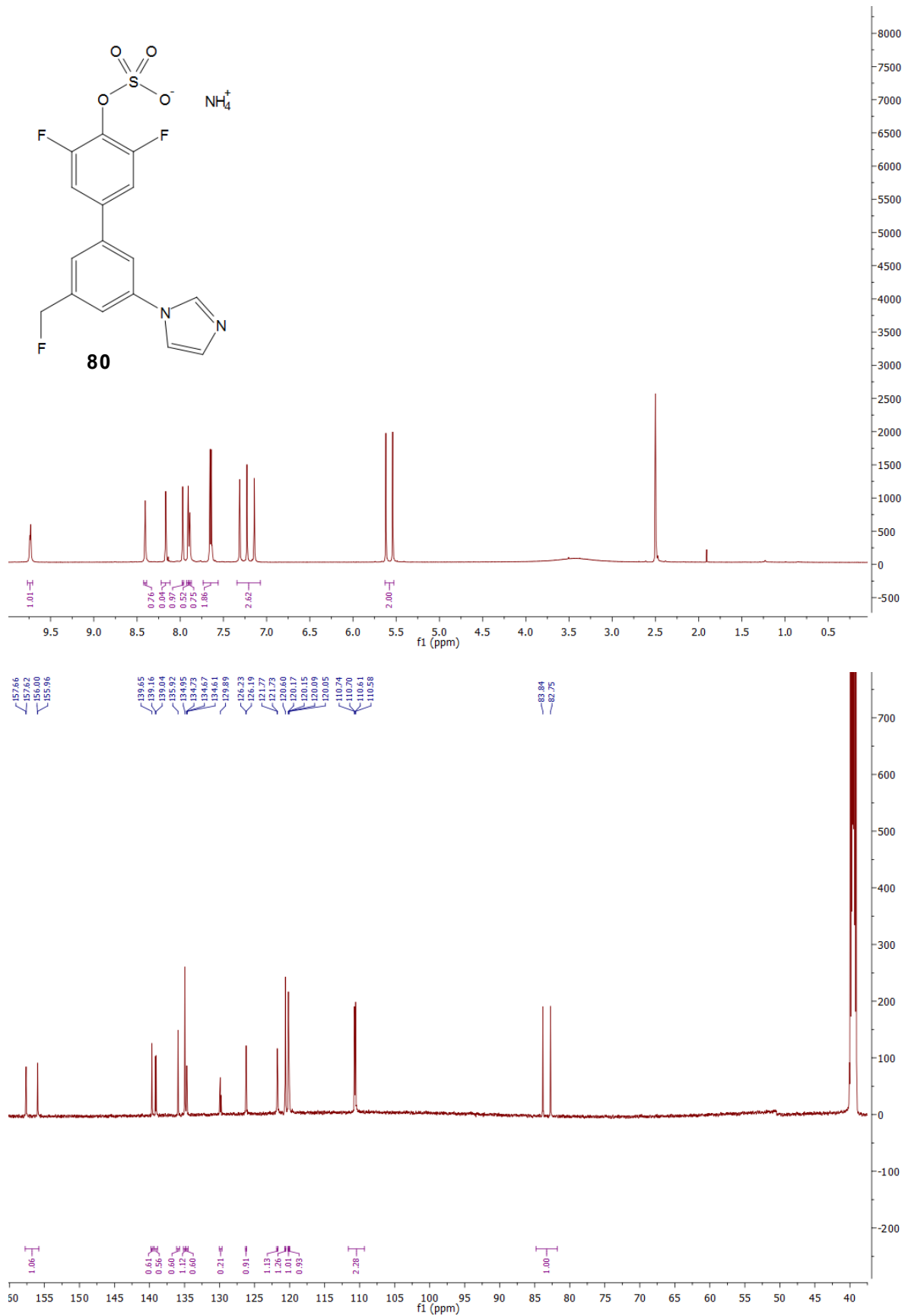


Abb. 8.44: ¹H- (600 MHz, oben) und ¹³C- (150 MHz, unten) NMR-Spektrum von **80** in DMSO-*d*₆ bei 25 °C.

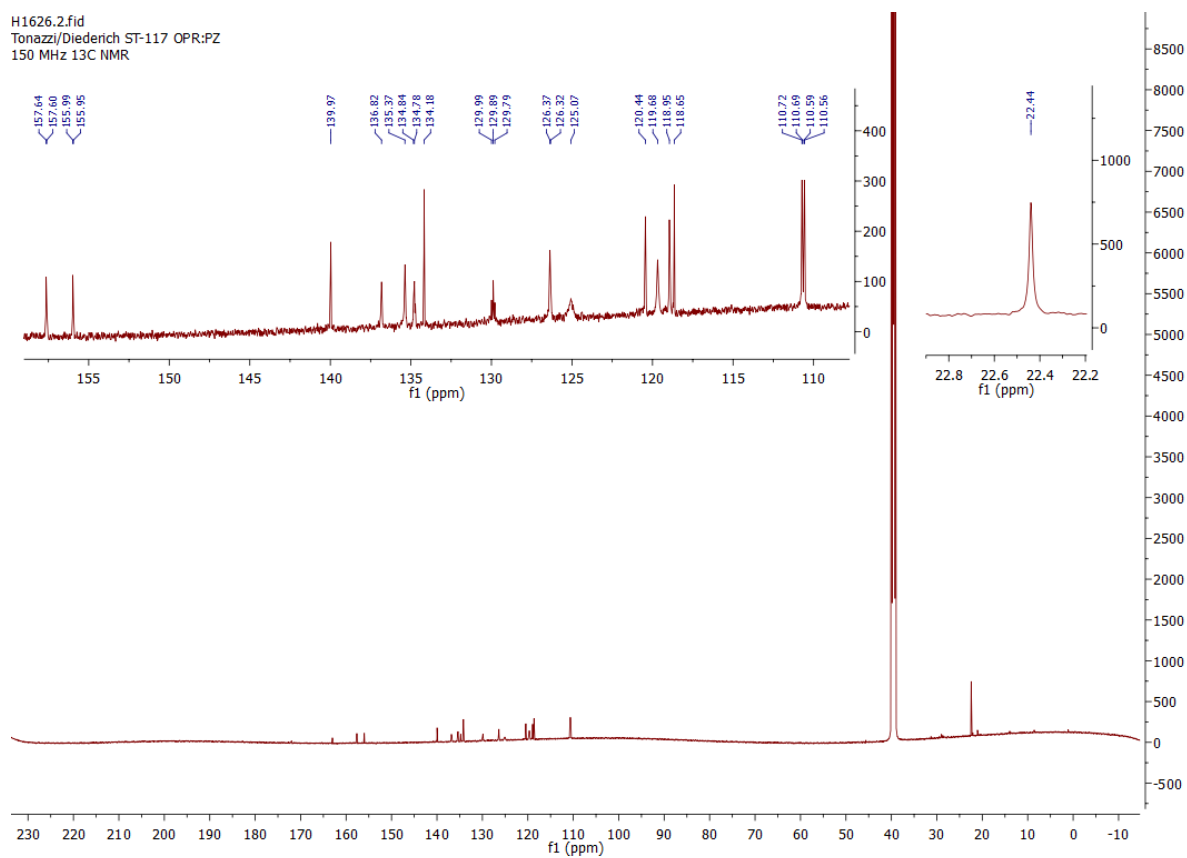
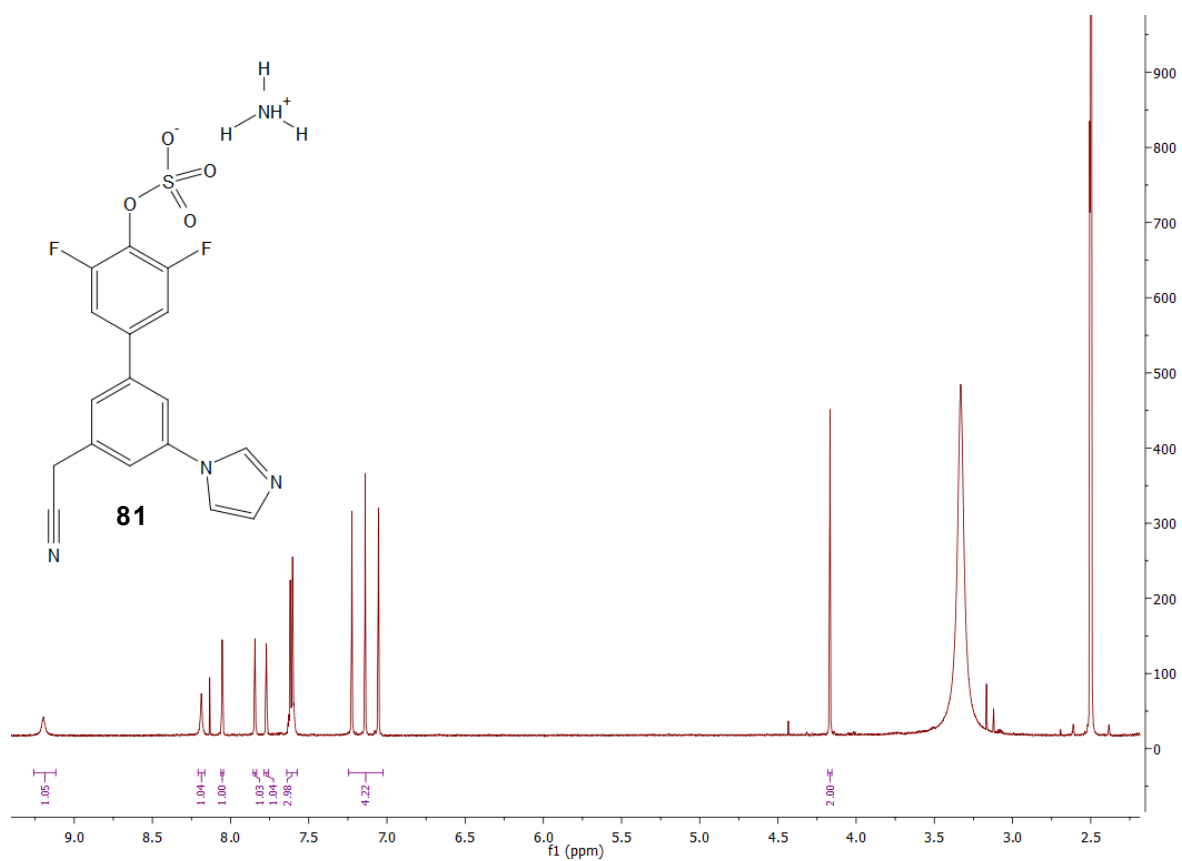


Abb. 8.45: ¹H- (600 MHz, oben) und ¹³C- (150 MHz, unten) NMR-Spektrum von **81** in DMSO-*d*₆ bei 25 °C.

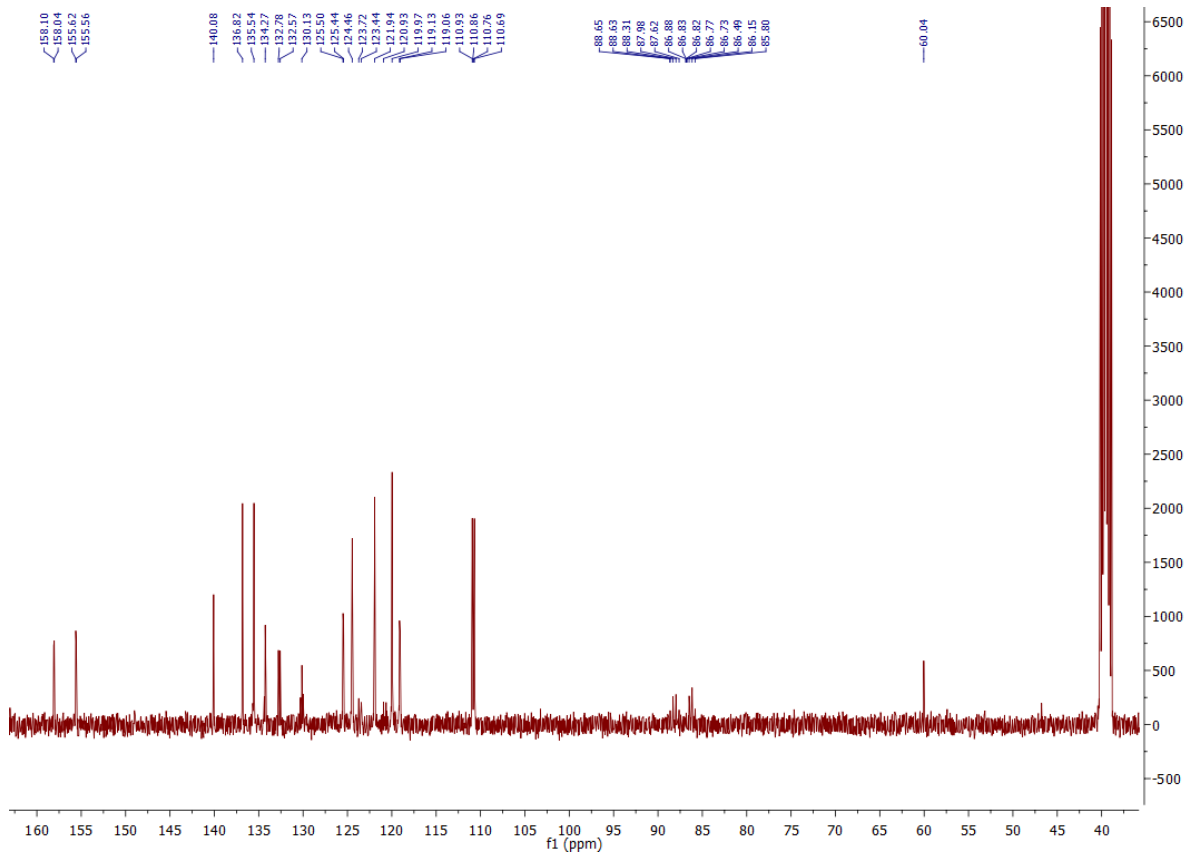
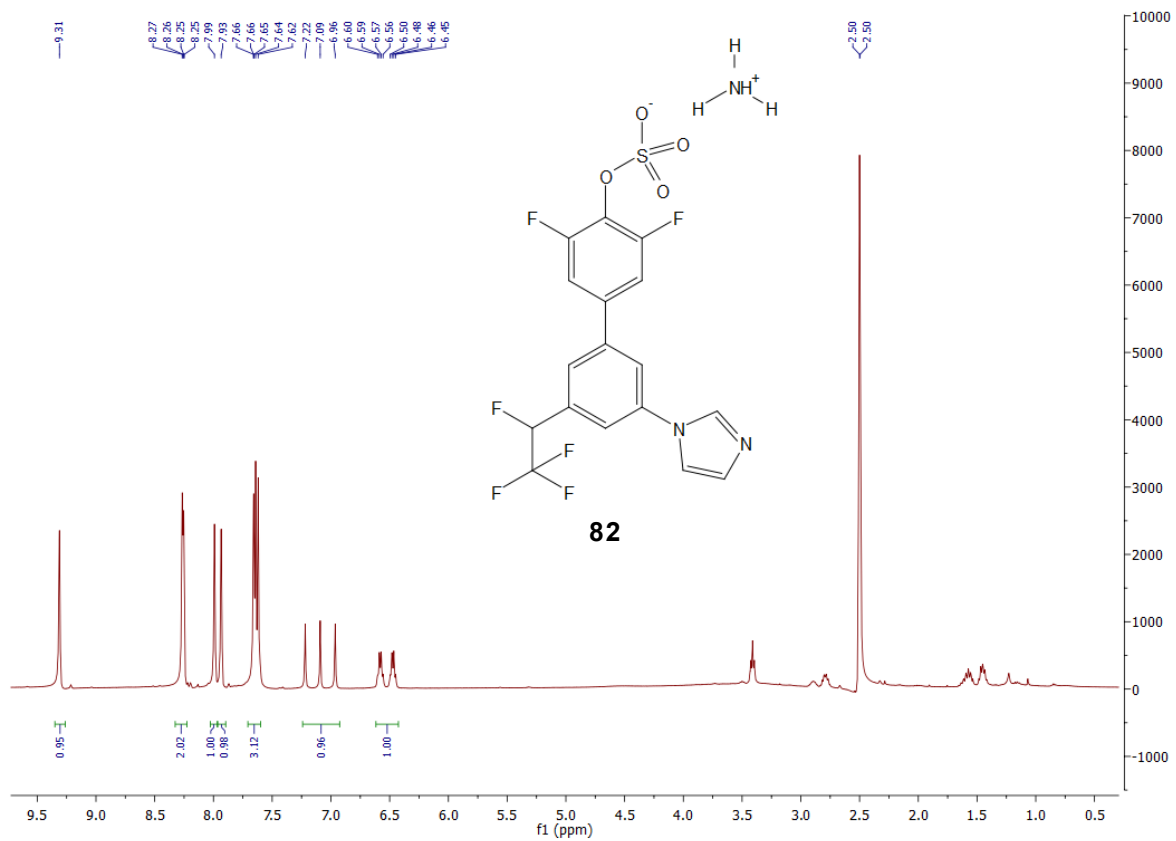


Abb. 8.46: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von **82** in DMSO-*d*₆ bei 25 °C.

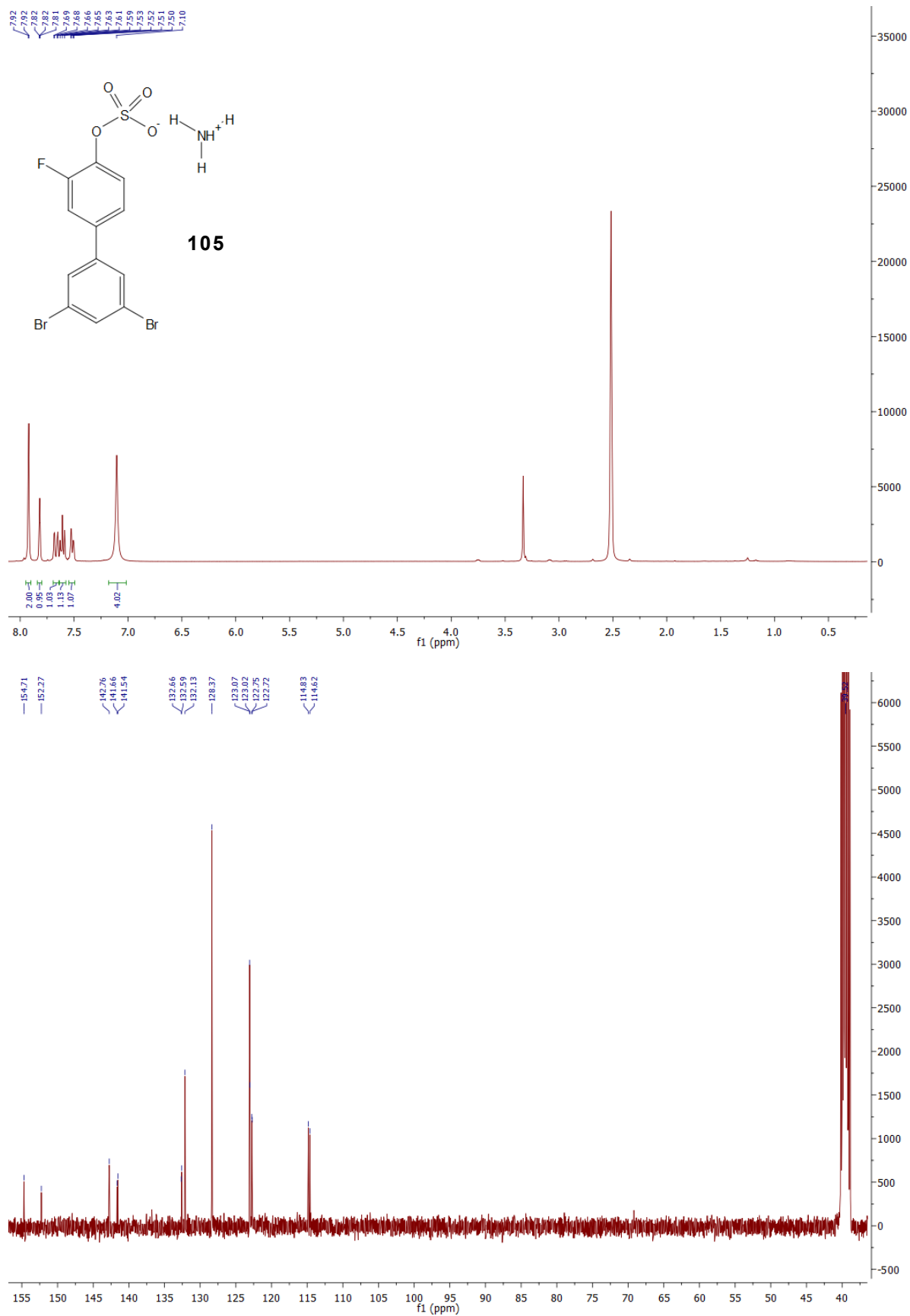


Abb. 8.47: ¹H- (400 MHz, oben) und ¹³C- (100 MHz, unten) NMR-Spektrum von **105** in DMSO-*d*₆ bei 25 °C.

LITERATURVERZEICHNIS

9 Literaturverzeichnis

- [1] K. P. Mishra, L. Ganju, M. Sairam, P. K. Banerjee, R. C. Sawhney, *Biomed. Pharmacother.* **2008**, *62*, 94–98. A Review of High Throughput Technology for the Screening of Natural Products.
- [2] T. Studt, *R D Mag.* **2002**, *44*, 31–33. In Silico Screening Needed for Drug Discovery.
- [3] B. Munos, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 959–968. Lessons from 60 Years of Pharmaceutical Innovation.
- [4] C. P. Adams, V. V. Brantner, *Health Aff.* **2006**, *25*, 420–428. Estimating the Cost of New Drug Development: Is It Really \$802 Million?
- [5] R. Mullin, *Chem. Eng. News* **2003**, *81*, 8–8. Drug Development Costs About \$1.7 Billion.
- [6] S. M. Paul, D. S. Mytelka, C. T. Dunwiddie, C. C. Persinger, B. H. Munos, S. R. Lindborg, A. L. Schacht, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, *9*, 203–214. How to Improve R&D Productivity: The Pharmaceutical Industry's Grand Challenge.
- [7] J. A. Vernon, J. H. Golec, J. A. Dimasi, *Health Econ.* **2010**, *19*, 1002–1005. Drug Development Costs When Financial Risk Is Measured Using the Fama-French Three-Factor Model.
- [8] F. Hof, F. Diederich, *Chem. Commun.* **2004**, 477–480. Medicinal Chemistry in Academia: Molecular Recognition with Biological Receptors.
- [9] J. A. Olsen, D. W. Banner, P. Seiler, U. O. Sander, A. D'Arcy, M. Stihle, K. Muller, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2611–2615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *22*, 2507–2511. A Fluorine Scan of Thrombin Inhibitors to Map the Fluorophilicity/Fluorophobicity of an Enzyme Active Site: Evidence for C-F Center Dot Center Dot Center Dot C=O Interactions.
- [10] L. M. Salonen, C. Bucher, D. W. Banner, W. Haap, J. L. Mary, J. Benz, O. Kuster, P. Seiler, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 825–828; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *4*, 811–814. Kation-II-Wechselwirkungen Im Aktiven Zentrum Von Faktor Xa: Drastische Verstärkung Durch Stufenweise N-Alkylierung Von Ammoniumionen.
- [11] K. Scharer, M. Morgenthaler, R. Paulini, U. Obst-Sander, D. W. Banner, D. Schlatter, J. Benz, M. Stihle, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4474–4479; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *28*, 4400–4404. Quantifizierung Von Kation-II-Wechselwirkungen in Protein-Ligand-Komplexen: Kristallstrukturanalyse Eines Komplexes Von Faktor Xa Und Einem Quartären Ammonium-Ion-Liganden.
- [12] M. Zurcher, T. Gottschalk, S. Meyer, D. Bur, F. Diederich, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 237–240. Exploring the Flap Pocket of the Antimalarial Target Plasmeprin Ii: The "55 % Rule" Applied to Enzymes.
- [13] L. A. Hardegger, B. Kuhn, B. Spinnler, L. Anselm, R. Ecabert, M. Stihle, B. Gsell, R. Thoma, J. Diez, J. Benz, J. M. Plancher, G. Hartmann, D. W. Banner, W. Haap, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 329–334; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *1*, 314–318. Systematische Untersuchung Von Halogenbrücken in Protein-Ligand-Wechselwirkungen.
- [14] L. A. Hardegger, B. Kuhn, B. Spinnler, L. Anselm, R. Ecabert, M. Stihle, B. Gsell, R. Thoma, J. Diez, J. Benz, J. M. Plancher, G. Hartmann, Y. Isshiki, K. Morikami, N. Shimma, W. Haap, D. W. Banner, F. Diederich, *ChemMedChem* **2011**, *6*, 2048–2054. Halogen Bonding at the Active Sites of Human Cathepsin L and Mek1 Kinase: Efficient Interactions in Different Environments.
- [15] M. Ellermann, R. Jakob-Roetne, C. Lerner, E. Borroni, D. Schlatter, D. Roth, A. Ehler, M. G. Rudolph, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9256–9260; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9092–9096. Molekulare Erkennung in Der Aktiven Tasche

- Der Catechol-O- Methyltransferase: Energetisch Günstige Verdrängung Eines Von Einem Bisubstratinhibitor Importierten Wassermoleküls.
- [16] P. C. Kohler, T. Ritschel, W. B. Schweizer, G. Klebe, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10809–10817. High-Affinity Inhibitors of Trna-Guanine Transglycosylase Replacing the Function of a Structural Water Cluster.
- [17] M. Harder, B. Kuhn, F. Diederich, *ChemMedChem* **2013**, *8*, 397–404. Efficient Stacking on Protein Amide Fragments.
- [18] S. K. Bhal, K. Kassam, I. G. Peirson, G. M. Pearl, *Mol. Pharm.* **2007**, *4*, 556–560. The Rule of Five Revisited: Applying Log D in Place of Log P in Drug-Likeness Filters.
- [19] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, *23*, 3–25. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings.
- [20] M. Q. Zhang, B. Wilkinson, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2007**, *18*, 478–488. Drug Discovery Beyond the 'Rule-of-Five'.
- [21] D. F. Veber, S. R. Johnson, H. Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, K. D. Kopple, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2615–2623. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates.
- [22] G. Cruciani, F. Milletti, L. Storchi, G. Sforza, L. Goracci, *Chem. Biodivers.* **2009**, *6*, 1812–1821. In Silico Pk(a) Prediction and Adme Profiling.
- [23] M. P. Gleeson, A. Hersey, S. Hannongbua, *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, *11*, 358–381. In-Silico Adme Models: A General Assessment of Their Utility in Drug Discovery Applications.
- [24] C. L. Stoner, E. Gifford, C. Stankovic, C. S. Lepsy, J. Brodfuehrer, J. Prasad, N. Surendran, *J. Pharm. Sci.* **2004**, *93*, 1131–1141. Implementation of an Adme Enabling Selection and Visualization Tool for Drug Discovery.
- [25] H. J. Böhm, G. Klebe, H. Kubiny, *Wirkstoffdesign: Der Weg Zum Arzneimittel*, Spektrum Akademischer Verlag, **1996**.
- [26] P. R. Gerber, K. Muller, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **1995**, *9*, 251–268. Mab, a Generally Applicable Molecular Force Field for Structure Modelling in Medicinal Chemistry.
- [27] A. C. Anderson, *Chem. Biol.* **2003**, *10*, 787–797. The Process of Structure-Based Drug Design.
- [28] A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2455; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *23–24*, 2363. Hundert Jahre Schlüssel-Schloß-Prinzip.
- [29] F. W. Lichtenthaler, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2456–2467; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *23-24*, 2364–2374. Hundert Jahre Schlüssel-Schloß-Prinzip: Was Führte Emil Fischer Zu Dieser Analogie?
- [30] S. Borman, *Chem. Eng. News* **1992**, *70*, 18–26. New 3-D Search and De Novo Design Techniques Aid Drug Development.
- [31] G. Schneider, U. Fechner, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 649–663. Computer-Based De Novo Design of Drug-Like Molecules.
- [32] P. Bourne, *Faseb J.* **2005**, *19*, A1712–A1712. Using the New Rcsb Pdb Web Site in Teaching Structural Biology.
- [33] F. Canduri, W. F. de Azevedo, *Curr. Drug Targets* **2008**, *9*, 1048–1053. Protein Crystallography in Drug Discovery.
- [34] S. Dutta, *Faseb J.* **2005**, *19*, A1712–A1712. Learning About Life through Structures: A View from the Rcsb Pdb.
- [35] J. Law, *Science Studies* **1973**, *3*, 275–303. Development of Specialties in Science - Case of X-Ray Protein Crystallography.

- [36] A. Mittermaier, L. E. Kay, *Science* **2006**, *312*, 224–228. Review - New Tools Provide New Insights in Nmr Studies of Protein Dynamics.
- [37] P. Vinson, *Genet. Eng. News* **2006**, *26*, 28–+. Automation of Protein Crystallography.
- [38] G. Wagner, K. Wuthrich, *Nature* **1978**, *275*, 247–248. Dynamic-Model of Globular Protein Conformations Based on Nmr-Studies in Solution.
- [39] K. Wuthrich, *Nat. Struct. Biol.* **2000**, *7*, 188–189. Protein Recognition by Nmr.
- [40] H. J. Bohm, G. Klebe, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2750–2778; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *22*, 2588–2614. Was Läßt Sich Aus Der Molekularen Erkennung in Protein-Ligand-Komplexen Für Das Design Neuer Wirkstoffe Lernen?
- [41] J. C. Shen, Y. Q. Wu, *Prog. Chem.* **2007**, *19*, 1839–1843. Molecular Recognition and Self-Assembly in Chemical Biology.
- [42] E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1619–1636. Defining the Hydrogen Bond: An Account (Iupac Technical Report).
- [43] E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1637–1641. Definition of the Hydrogen Bond (Iupac Recommendations 2011).
- [44] K. A. T. Silverstein, A. D. J. Haymet, K. A. Dill, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8037–8041. The Strength of Hydrogen Bonds in Liquid Water and around Nonpolar Solutes.
- [45] T. Steiner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 50–80; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *1*, 48–76. Die Wasserstoffbrücke Im Festkörper.
- [46] V. S. Znamenskiy, M. E. Green, *Biophys. J.* **2004**, *86*, 633A–633A. Calculations of the Strength of Hydrogen Bonds: Switching between Short, Strong Hydrogen Bonds and Normal Bonds in a System Containing Water and Four Carboxylic Acids.
- [47] P. R. Rablen, J. W. Lockman, W. L. Jorgensen, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 3782–3797. Ab Initio Study of Hydrogen-Bonded Complexes of Small Organic Molecules with Water.
- [48] A. Tarnawski, *Monatshefte für Chemie* **1962**, *93*, 884–888. Einfluß Der Dielektrizitätskonstante Des Lösungsmittels Auf Die Produkte Der Anilinbromierung.
- [49] R. Luo, L. David, H. Hung, J. Devaney, M. K. Gilson, *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103*, 727–736. Strength of Solvent-Exposed Salt-Bridges.
- [50] H. J. Schneider, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *23*, 227–234. Linear Free-Energy Relationships and Pairwise Interactions in Supramolecular Chemistry.
- [51] C. Beeson, T. A. Dix, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10275–10281. Thermodynamic Description of a Contact and Solvent-Separated Ion-Pair as a Function of Solvation - a Model for Salt Bridges and Proton-Transfer Reactions in Biology.
- [52] P. Hobza, R. Zahradnik, K. Muller-Dethlefs, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2006**, *71*, 443–531. The World of Non-Covalent Interactions: 2006.
- [53] H. J. Schneider, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3982–4036; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *22*, 3924–3977. Bindungsmechanismen in Supramolekularen Komplexen.
- [54] E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1244–1287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *11*, 1210–1250. Wechselwirkungen Mit Aromatischen Ringen in Chemischen Und Biologischen Erkennungsprozessen.
- [55] H. Adams, K. D. M. Harris, G. A. Hembury, C. A. Hunter, D. Livingstone, J. F. McCabe, *Chem. Commun.* **1996**, 2531–2532. How Strong Is a Pi-Facial Hydrogen Bond?

- [56] E. C. Breinlinger, C. J. Keenan, V. M. Rotello, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8606–8609. Modulation of Flavin Recognition and Redox Properties through Donor Atom-Pi Interactions.
- [57] S. Pakhomova, M. Kobayashi, J. Buck, M. E. Newcomer, *Nat. Struct. Biol.* **2001**, *8*, 447–451. A Helical Lid Converts a Sulfotransferase to a Dehydratase.
- [58] L. M. Salonen, M. Ellermann, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4908–4944; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *21*, 4808–4842. Aromatische Ringe in Chemischer Und Biologischer Erkennung: Energien Und Strukturen.
- [59] G. W. Coates, A. R. Dunn, L. M. Henling, D. A. Dougherty, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 290–293; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *3*, 248–251. Spezifische Phenyl-Perfluorphenyl-Stapelwechselwirkungen: Eine Neue Strategie Zum Aufbau Supramolekularer Strukturen.
- [60] H. Zheng, J. Gao, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8817–8821; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *46*, 8635–8639. Highly Specific Heterodimerization Mediated by Quadrupole Interactions.
- [61] J. C. Ma, D. A. Dougherty, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303–1324. The Cation-Pi Interaction.
- [62] R. M. Hughes, M. L. Benschoff, M. L. Waters, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5753–5764. Effects of Chain Length and N-Methylation on a Cation-Pi Interaction in a Beta-Hairpin Peptide.
- [63] A. J. Riemen, M. L. Waters, *Biochemistry* **2009**, *48*, 1525–1531. Design of Highly Stabilized Beta-Hairpin Peptides through Cation-Pi Interactions of Lysine and N-Methyllysine with an Aromatic Pockets.
- [64] F. R. Fischer, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8418–8421; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *43*, 8270–8273. Molekulare Torsionswaagen: Anzeichen Für Attraktive Orthogonale Dipolare Wechselwirkungen Zwischen Organischem Fluor Und Amidgruppen.
- [65] F. Hof, D. M. Scofield, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5166–5169; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *38*, 5056–5059. A Weak Attractive Interaction between Organic Fluorine and an Amide Group.
- [66] K. Muller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881–1886. Fluorine in Pharmaceuticals: Looking Beyond Intuition.
- [67] O. Hassel, J. Hvoslef, *Acta Chem. Scand.* **1954**, *8*, 873–873. The Structure of Bromine 1,4-Dioxanate.
- [68] P. Metrangolo, G. Resnati, *Science* **2008**, *321*, 918–919. Halogen Versus Hydrogen.
- [69] A. W. Sun, J. W. Lauher, N. S. Goroff, *Science* **2006**, *312*, 1030–1034. Preparation of Poly(Diiododiacetylene), an Ordered Conjugated Polymer of Carbon and Iodine.
- [70] A. K. H. Hirsch, F. R. Fischer, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 342–357; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *3*, 338–352. Molekulare Erkennung Von Phosphaten in Der Strukturbiologie.
- [71] R. E. Honkanen, T. Golden, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 2055–2075. Regulators of Serine/Threonine Protein Phosphatases at the Dawn of a Clinical Era?
- [72] G. Liu, *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1407–1421. Protein Tyrosine Phosphatase 1b Inhibition: Opportunities and Challenges.
- [73] G. Malojcic, R. L. Owen, J. P. A. Grimshaw, M. S. Brozzo, H. Dreher-Teo, R. Glockshuber, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 19217–19222. A Structural and Biochemical Basis for Paps-Independent Sulfuryl Transfer by Aryl Sulfotransferase from Uropathogenic Escherichia Coli.
- [74] E. Chapman, M. D. Best, S. R. Hanson, C. H. Wong, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3610–3632; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3526–3548. Sulfotransferasen: Struktur, Mechanismus, Biologische Aktivität, Inhibierung, Anwendung in Synthesen.

- [75] J. W. Kang, A. R. Kwon, D. H. Kim, E. C. Choi, *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, *24*, 570–574. Cloning and Sequencing of the Asta Gene Encoding Arylsulfate Sulfotransferase from *Salmonella Typhimurium*.
- [76] D. H. Kim, H. S. Kim, L. Imamura, K. Kobashi, **1994**, *17*, 543-545. Kinetic Studies on a Sulfotransferase from *Klebsiella K-36*, a Rat Intestinal Bacterium.
- [77] D. H. Kim, H. S. Kim, K. Kobashi, **1992**, *112*, 456-460. Purification and Characterization of Novel Sulfotransferase Obtained from *Klebsiella K-36*, an Intestinal Bacterium of Rat.
- [78] A. R. Kwon, T. G. Oh, D. H. Kim, E. C. Choi, **1999**, *17*, 366-372. Molecular Cloning of the Arylsulfate Sulfotransferase Gene and Characterization of Its Product from *Enterobacter Amnigenus Ar-37*.
- [79] N. S. Lee, B. T. Kim, D. H. Kim, K. Kobashi, **1995**, *118*, 796-801. Purification and Reaction Mechanism of Arylsulfate Sulfotransferase from *Haemophilus K-12*, a Mouse Intestinal Bacterium.
- [80] R. A. Welch, V. Burland, G. Plunkett, 3rd, P. Redford, P. Roesch, D. Rasko, E. L. Buckles, S. R. Liou, A. Boutin, J. Hackett, D. Stroud, G. F. Mayhew, D. J. Rose, S. Zhou, D. C. Schwartz, N. T. Perna, H. L. Mobley, M. S. Donnenberg, F. R. Blattner, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 17020–17024. Extensive Mosaic Structure Revealed by the Complete Genome Sequence of Uropathogenic *Escherichia Coli*.
- [81] T. J. Wiles, R. R. Kulesus, M. A. Mulvey, *Exp. Mol. Pathol.* **2008**, *85*, 11–19. Origins and Virulence Mechanisms of Uropathogenic *Escherichia Coli*.
- [82] A. B. Howell, *Mol. Nutr. Food Res.* **2007**, *51*, 732–737. Bioactive Compounds in Cranberries and Their Role in Prevention of Urinary Tract Infections.
- [83] Urinary Tract Infection **2010**.
- [84] T. Teramoto, Y. Sakakibara, M. C. Liu, M. Suiko, M. Kimura, Y. Kakuta, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, *379*, 76–80. Structural Basis for the Broad Range Substrate Specificity of a Novel Mouse Cytosolic Sulfotransferase--Msult1d1.
- [85] T. Teramoto, R. Adachi, Y. Sakakibara, M. C. Liu, M. Suiko, M. Kimura, Y. Kakuta, *FEBS Lett.* **2009**, *583*, 3091–3094. On the Similar Spatial Arrangement of Active Site Residues in Paps-Dependent and Phenolic Sulfate-Utilizing Sulfotransferases.
- [86] T. Teramoto, Y. Sakakibara, M. C. Liu, M. Suiko, M. Kimura, Y. Kakuta, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, *383*, 83–87. Snapshot of a Michaelis Complex in a Sulfuryl Transfer Reaction: Crystal Structure of a Mouse Sulfotransferase, Msult1d1, Complexed with Donor Substrate and Acceptor Substrate.
- [87] D. E. Koshland, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1958**, *44*, 98-104. Application of a Theory of Enzyme Specificity to Protein Synthesis.
- [88] D. O. Eidam, **2009**, Substrate Prediction of an Arylsulfate Sulfotransferase by Docking (Nicht Publierte Daten).
- [89] Kegg-Datenbank, <http://www.genome.jp/kegg/> **2013**.
- [90] Zinc-Datenbank, <https://docking.org/> **2013**.
- [91] B. Greenwood, T. Mutabingwa, *Nature* **2002**, *415*, 670–672. Malaria in 2002.
- [92] J. Sachs, P. Malaney, *Nature* **2002**, *415*, 680–685. The Economic and Social Burden of Malaria.
- [93] <http://www.globalpovertyproject.com/infobank/malaria> **2013**.
- [94] L. H. Miller, D. I. Baruch, K. Marsh, O. K. Doumbo, *Nature* **2002**, *415*, 673–679. The Pathogenic Basis of Malaria.
- [95] R. G. Ridley, *Nature* **2002**, *415*, 686–693. Medical Need, Scientific Opportunity and the Drive for Antimalarial Drugs.
- [96] R. W. Snow, C. A. Guerra, A. M. Noor, H. Y. Myint, S. I. Hay, *Nature* **2005**, *434*, 214–217. The Global Distribution of Clinical Episodes of *Plasmodium Falciparum* Malaria.

- [97] Wikipedia, **2013**, [Http://Commons.Wikimedia.Org/Wiki/File:Plasmodium_Zyklus.Png](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Plasmodium_Zyklus.Png), Content-Providers: CDC – DPDx / Alexander J. da Silva, Melanie Moser.
- [98] M. Schlitzer, *ChemMedChem* **2007**, *2*, 944–986. Malaria Chemotherapeutics Part 1: History of Antimalarial Drug Development, Currently Used Therapeutics, and Drugs in Clinical Development.
- [99] M. Schlitzer, *Arch. Pharm.* **2008**, *341*, 149–163. Antimalarial Drugs - What Is in Use and What Is in the Pipeline.
- [100] D. S. Bohle, E. L. Dodd, A. J. Kosar, L. Sharma, P. W. Stephens, L. Suarez, D. Tazoo, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6275–6278; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *27*, 6151–6154. Soluble Synthetic Analogues of Malaria Pigment: Structure of Mesohehemin Anhydride and Its Interaction with Chloroquine in Solution.
- [101] M. Chugh, V. Sundararaman, S. Kumar, V. S. Reddy, W. A. Siddiqui, K. D. Stuart, P. Malhotra, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2013**, *110*, 5392–5397. Protein Complex Directs Hemoglobin-to-Hemozoin Formation in *Plasmodium Falciparum*.
- [102] N. Klonis, R. Dilanian, E. Hanssen, C. Darmanin, V. Streltsov, S. Deed, H. Quiney, L. Tilley, *Biochemistry* **2010**, *49*, 6804–6811. Hematin-Hematin Self-Association States Involved in the Formation and Reactivity of the Malaria Parasite Pigment, Hemozoin.
- [103] D. J. Sullivan, I. Y. Gluzman, D. E. Goldberg, *Science* **1996**, *271*, 219–222. *Plasmodium* Hemozoin Formation Mediated by Histidine-Rich Proteins.
- [104] S. Pagola, P. W. Stephens, D. S. Bohle, A. D. Kosar, S. K. Madsen, *Nature* **2000**, *404*, 307–310. The Structure of Malaria Pigment Beta-Haematin.
- [105] D. J. Sullivan, I. Y. Gluzman, D. G. Russell, D. E. Goldberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1996**, *93*, 11865–11870. On the Molecular Mechanism of Chloroquine's Antimalarial Action.
- [106] A. O. Talisuna, P. Bloland, U. D'Alessandro, *Clin. Microbiol. Rev.* **2004**, *17*, 235–+. History, Dynamics, and Public Health Importance of Malaria Parasite Resistance.
- [107] Z. Q. Yang, C. Q. Li, M. A. Miao, Z. X. Zhang, X. D. Sun, H. Meng, J. Li, Q. Fan, L. W. Cui, *Emerg. Infect. Dis.* **2011**, *17*, 498–501. Multidrug-Resistant Genotypes of *Plasmodium Falciparum*, Myanmar.
- [108] T. Rodrigues, F. P. da Cruz, M. J. Lafuente-Monasterio, D. Goncalves, A. S. Ressurreicao, A. R. Siteo, M. R. Bronze, J. Gut, G. Schneider, M. M. Mota, P. J. Rosenthal, M. Prudencio, F. J. Gamo, F. Lopes, R. Moreira, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 4811–4815. Quinolin-4(1h)-Imines Are Potent Antiplasmodial Drugs Targeting the Liver Stage of Malaria.
- [109] **2013**, [Http://Www.Mmv.Org/Research-Development/Rd-Portfolio](http://www.mmv.org/research-development/rd-portfolio).
- [110] F. J. Gamo, L. M. Sanz, J. Vidal, C. de Cozar, E. Alvarez, J. L. Lavandera, D. E. Vanderwall, D. V. S. Green, V. Kumar, S. Hasan, J. R. Brown, C. E. Peishoff, L. R. Cardon, J. F. Garcia-Bustos, *Nature* **2010**, *465*, 305–U356. Thousands of Chemical Starting Points for Antimalarial Lead Identification.
- [111] W. A. Guiguemde, A. A. Shelat, D. Bouck, S. Duffy, G. J. Crowther, P. H. Davis, D. C. Smithson, M. Connelly, J. Clark, F. Y. Zhu, M. B. Jimenez-Diaz, M. S. Martinez, E. B. Wilson, A. K. Tripathi, J. Gut, E. R. Sharlow, I. Bathurst, F. El Mazouni, J. W. Fowble, I. Forquer, P. L. McGinley, S. Castro, I. Angulo-Barturen, S. Ferrer, P. J. Rosenthal, J. L. DeRisi, D. J. Sullivan, J. S. Lazo, D. S. Roos, M. K. Riscoe, M. A. Phillips, P. K. Rathod, W. C. Van Voorhis, V. M. Avery, R. K. Guy, *Nature* **2010**, *465*, 311–315. Chemical Genetics of *Plasmodium Falciparum*.
- [112] S. Nwaka, D. Besson, B. Ramirez, L. Maes, A. Matheussen, Q. Bickle, N. R. Mansour, F. Yousif, S. Townson, S. Gokool, F. Cho-Ngwa, M. Samje, S. Misra-Bhattacharya, P. K. Murthy, F. Fakorede, J. M. Paris, C. Yeates, R. Ridley, W. C. Van Voorhis, T. Geary, *Plos Neglect. Trop. Dis.* **2011**, *5*, Integrated Dataset of Screening Hits against Multiple Neglected Disease Pathogens.

- [113] D. Plouffe, A. Brinker, C. McNamara, K. Henson, N. Kato, K. Kuhen, A. Nagle, F. Adrian, J. T. Matzen, P. Anderson, T. G. Nam, N. S. Gray, A. Chatterjee, J. Janes, S. F. Yan, R. Trager, J. S. Caldwell, P. G. Schultz, Y. Zhou, E. A. Winzeler, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2008**, *105*, 9059–9064. In Silico Activity Profiling Reveals the Mechanism of Action of Antimalarials Discovered in a High-Throughput Screen.
- [114] M. Rottmann, C. McNamara, B. K. S. Yeung, M. C. S. Lee, B. Zou, B. Russell, P. Seitz, D. M. Plouffe, N. V. Dharia, J. Tan, S. B. Cohen, K. R. Spencer, G. E. Gonzalez-Paez, S. B. Lakshminarayana, A. Goh, R. Suwanarusk, T. Jegla, E. K. Schmitt, H. P. Beck, R. Brun, F. Nosten, L. Renia, V. Dartois, T. H. Keller, D. A. Fidock, E. A. Winzeler, T. T. Diagana, *Science* **2010**, *329*, 1175–1180. Spiroindolones, a Potent Compound Class for the Treatment of Malaria.
- [115] M. Witschel, **2011**, Gv Forschungsnotiz H1 377 Pyrazolopyrans Debriefing.
- [116] M. Witschel, M. Rottmann, M. Kaiser, R. Brun, *Plos Neglect. Trop. Dis.* **2012**, *6*, Agrochemicals against Malaria, Sleeping Sickness, Leishmaniasis and Chagas Disease.
- [117] N. Nirmalan, P. Wang, P. F. G. Sims, J. E. Hyde, *Mol. Microbiol.* **2002**, *46*, 179–190. Transcriptional Analysis of Genes Encoding Enzymes of the Folate Pathway in the Human Malaria Parasite Plasmodium Falciparum.
- [118] S. Maenpuen, K. Sopitthummakun, Y. Yuthavong, P. Chaiyen, U. Leartsakutpanich, *Mol. Biochem. Parasitol.* **2009**, *168*, 63–73. Characterization of Plasmodium Falciparum Serine Hydroxymethyltransferase-a Potential Antimalarial Target.
- [119] P. L. Olliaro, Y. Yuthavong, *Pharmacol. Ther.* **1999**, *81*, 91–110. An Overview of Chemotherapeutic Targets for Antimalarial Drug Discovery.
- [120] M. Read, I. B. Muller, S. L. Mitchell, P. F. G. Sims, J. E. Hyde, *Malar. J.* **2010**, *9*, Dynamic Subcellular Localization of Isoforms of the Folate Pathway Enzyme Serine Hydroxymethyltransferase (Shmt) through the Erythrocytic Cycle of Plasmodium Falciparum.
- [121] S. Alfadhli, P. K. Rathod, *Mol. Biochem. Parasitol.* **2000**, *110*, 283–291. Gene Organization of a Plasmodium Falciparum Serine Hydroxymethyltransferase and Its Functional Expression in Escherichia Coli.
- [122] Y. Yuthavong, S. Kamchonwongpaisan, U. Leartsakulpanich, P. Chitnumsub, *Future Microbiol.* **2006**, *1*, 113–125. Folate Metabolism as a Source of Molecular Targets for Antimalarials.
- [123] T. D. H. Bugg, *Introduction to Enzyme and Coenzyme Chemistry*, Blackwell Publishing, **2004**.
- [124] K. Cai, D. Schirch, V. Schirch, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 19294–19299. The Affinity of Pyridoxal 5'-Phosphate for Folding Intermediates of Escherichia-Coli Serine Hydroxymethyltransferase.
- [125] A. C. Eliot, J. F. Kirsch, *Annu. Rev. Biochem.* **2004**, *73*, 383–415. Pyridoxal Phosphate Enzymes: Mechanistic, Structural, and Evolutionary Considerations.
- [126] PDB-Datenbank, **2013**, [Http://Www.Pdb.Org/Pdb/Explore/Explore.Do?Structureid=1eji](http://www.Pdb.Org/Pdb/Explore/Explore.Do?Structureid=1eji).
- [127] G. Wuitschik, M. Rogers-Evans, K. Muller, H. Fischer, B. Wagner, F. Schuler, L. Polonchuk, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7900–7903; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7736–7739. Oxetanes as Promising Modules in Drug Discovery.
- [128] N. Miyaoura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc.-Chem. Commun.* **1979**, 866–867. Stereoselective Synthesis of Arylated (E)-Alkenes by the Reaction of Alk-1-Enylboranes with Aryl Halides in the Presence of Palladium Catalyst.
- [129] N. Miyaoura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437–3440. New Stereospecific Cross-Coupling by the Palladium-Catalyzed Reaction of 1-Alkenylboranes with 1-Alkenyl or 1-Alkynyl Halides.

- [130] Y. L. Wu, F. Bures, P. D. Jarowski, W. B. Schweizer, C. Boudon, J. P. Gisselbrecht, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9592–9605. Proaromaticity: Organic Charge-Transfer Chromophores with Small Homo-Lumo Gaps.
- [131] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds.
- [132] T. Ishiyama, N. Matsuda, N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11018–11019. Platinum(O)-Catalyzed Diboration of Alkynes.
- [133] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508–7510. Palladium(O)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkoxydiboron with Haloarenes - a Direct Procedure for Arylboronic Esters.
- [134] Y. Liu, I. F. F. Lien, S. Ruttgaizer, P. Dove, S. D. Taylor, *Org. Lett.* **2003**, *6*, 209–212. Synthesis and Protection of Aryl Sulfates Using the 2,2,2-Trichloroethyl Moiety.
- [135] J. S. Rush, K. E. Beatty, C. R. Bertozzi, *ChemBioChem* **2010**, *11*, 2096–2099. Bioluminescent Probes of Sulfatase Activity.
- [136] J. L. Kice, J. M. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5242–&. Mechanism of Acid Hydrolysis of Sodium Aryl Sulfates.
- [137] G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757–786. Perfluoroalkylation with Organosilicon Reagents.
- [138] M. Schäfer, **2012**, 1–22. Progress Report 19.9.2012 (Nicht Publierte Daten).
- [139] W. J. Kerr, A. J. Morrison, M. Pazicky, T. Weber, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2250–2253. Modified Shapiro Reactions with Bismesitylmagnesium as an Efficient Base Reagent.
- [140] W. AppTec, **2010**, Synthese-Bericht Von Wuxi Apptec Co., Ltd. An Basf (Synthese Von Es1256x).
- [141] D. H. Drewry, R. N. Hunter, D. K. Jung, J. A. Linn, C. Schon, R. Stavenger, *B. C. SMITHKLINE*, Patent WO 2005/074642 A2, **2008**.
- [142] M. I. Javed, M. Brewer, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1789–1792. Diazo Preparation Via Dehydrogenation of Hydrazones with "Activated" Dms0.
- [143] D. C. Moebius, J. S. Kingsbury, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 878–+. Catalytic Homologation of Cycloalkanones with Substituted Diazomethanes. Mild and Efficient Single-Step Access to Alpha-Tertiary and Alpha-Quaternary Carbonyl Compounds.
- [144] H. Staudinger, A. Gaule, *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1916**, *49*, 1897–1918. Comparison of Nitrogen-Fission in Different Aliphatic Diazo-Compounds.
- [145] H. Staudinger, *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1916**, *49*, 1884–1897. Aliphatic Diazo-Compounds.
- [146] F. Texierboullet, A. Foucaud, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4927–4928. Knoevenagel Condensation Catalyzed by Aluminum-Oxide.
- [147] A. A. Shestopalov, Y. M. Emel'yanova, L. A. Rodinovskaya, Z. I. Niazimbetova, D. H. Evans, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7491–7496. Cross-Condensation of Derivatives of Cyanoacetic Acid and Carbonyl Compounds. Part 1: Single-Stage Synthesis of 1'-Substituted 6-Amino-Spiro-4-(Piperidine-4')-2h,4h-Pyrano 2,3-C Pyrazole-5-Carbonitriles.
- [148] S. Gogoi, C. G. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2252–2255. Organocatalyzed Enantioselective Synthesis of 6-Amino-5-Cyanodihydropyrano 2,3-C Pyrazoles.
- [149] H. A. Staab, *Einführung in Die Theoretische Organische Chemie*, Weinheim: Verlag Chemie, **1959**.
- [150] H. A. Staab, M. Luking, F. H. Durr, *Chem. Ber.-Recl.* **1962**, *95*, 1275–&. Darstellung Von Imidazoliden Sythese Von Amidn, Hydraziden Und Hydroxamsauren Nach Der Imidazolidmethode.
- [151] P. J. Stephens, D. M. McCann, J. R. Cheeseman, M. J. Frisch, *Chirality* **2005**, *17*, S52–S64. Determination of Absolute Configurations of Chiral Molecules Using Ab

- Initio Time-Dependent Density Functional Theory Calculations of Optical Rotation: How Reliable Are Absolute Configurations Obtained for Molecules with Small Rotations?
- [152] P. J. Stephens, J. J. Pan, F. J. Devlin, J. R. Cheeseman, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 285–288. Determination of the Absolute Configurations of Natural Products Using Tddft Optical Rotation Calculations: The Iridoid Oruwacin.
- [153] K. A. Brameld, B. Kuhn, D. C. Reuter, M. Stahl, *J. Chem Inf. Model.* **2008**, *48*, 1–24. Small Molecule Conformational Preferences Derived from Crystal Structure Data. A Medicinal Chemistry Focused Analysis.
- [154] A. Dorn, R. Stoffel, H. Matile, A. Bubendorf, R. G. Ridley, *Nature* **1995**, *374*, 269–271. Malarial Haemozoin/[Beta]-Haematin Supports Haem Polymerization in the Absence of Protein.
- [155] W. Trager, J. B. Jensen, *Science* **1976**, *193*, 673-675. Human Malaria Parasites in Continuous Culture.
- [156] W. Huber, J. C. Koella, *Acta Trop.* **1993**, *55*, 257-261. A Comparison of 3 Methods of Estimating Ec(50) in Studies of Drug-Resistance of Malaria Parasites.
- [157] B. Kamber, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 398–&. Synthesis of Insulin Fragments with Intact Intercatenary Disulfide Bridge A20-B19.
- [158] G. Wuitschik, Diss. ETH No. 17929, ETH Zürich, **2006**. Oxetanes in Drug Discovery.
- [159] W. Zhu, D. Ma, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 261–263. Formation of Arylboronates by a Cui-Catalyzed Coupling Reaction of Pinacolborane with Aryl Iodides at Room Temperature.
- [160] Y. E. Andiya-Pravdivyi, *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal* **2004**, *38*, 9–12. Synthesis and Antihemolytic Activity of Disulfates of Bisphenols and Some Carboxylic Acids.
- [161] C.-H. Lin, J. Tour, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7761–7768. Hydrogen-Bond-Assisted π -Stacking of Shape-Persistent Cyclophanes.
- [162] Z. R. Laughrey, C. L. D. Gibb, T. Senechal, B. C. Gibb, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 130–139. Guest Binding and Orientation within Open Nanoscale Hosts.
- [163] R. P. Dickinson, K. N. Dack, C. J. Long, J. Stelle, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3442–3452. Thromboxane Modulating Agents .3. 1h-Imidazol-1-Ylalkyl- and 3-Pyridinylalkyl-Substituted 3- 2- (Arylsulfonyl)Amino Ethyl Benzenepropanoic Acid Derivatives as Dual Thromboxane Synthase Inhibitor/Thromboxane Receptor Antagonists.
- [164] J. Sakamoto, A. D. Schluter, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2700–2712. Shape-Persistent Macrocycles: A Synthetic Strategy That Combines Easy and Site-Specific Decorations with Improved Cyclization Efficiency.
- [165] H. O. Sorensen, S. Larsen, *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, *36*, 931–939. Measurement of High-Quality Diffraction Data with a Nonius Kappaccd Diffractometer: Finding the Optimal Experimental Parameters.
- [166] Z. Otwinowski, W. Minor, *Methods Enzymol.* **1997**, *276*, 307–326. Processing of X-Ray Diffraction Data Collected in Oscillation Mode.
- [167] A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. L. Casciarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 115–119. Sir97: A New Tool for Crystal Structure Determination and Refinement.
- [168] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **2008**, *64*, 112–122. A Short History of Shelx.
- [169] O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339–341. Olex2: A Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program.