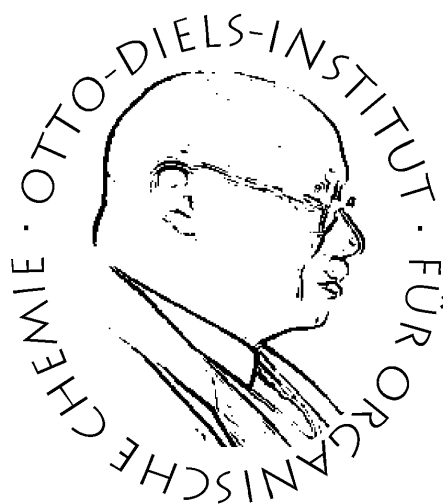


Synthese und Charakterisierung photoschaltbarer Kinaseinhibitoren



Doktorarbeit

bearbeitet und vorgelegt von

Miriam Schehr

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Oktober 2018

Erster Gutachter: Prof. Dr. R. Herges

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. C. Peifer

Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.2018

Zum Druck genehmigt: 14.12.2018

Ort, Datum

Prof. Dr. F. Kempken (Dekan)

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung
von Prof. Dr. Rainer Herges
und
Prof. Dr. Christian Peifer
am Otto-Diels-Institut für Organische Chemie
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
und im Rahmen des SFB 677
im Zeitraum von Oktober 2014 bis Oktober 2018
angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

M. Schehr, D. Hugenbusch, T. Moje, C. Näther, R. Herges, *Beilstein J. Org. Chem.*
2018, *14*, 2799-2804.

M.Schehr, C. Ianes, J. Weisner, L. Heintze, M. P. Müller, C. Pichlo, J. Charl, E.
Brunstein, J. Ewert, M. Lehr, U. Baumann, D. Rauh, U. Knippschild, C. Peifer, R.
Herges, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2018**, *manuscript in preparation.*

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Miriam Schehr, an Eides statt, dass ich die vorliegende Doktorarbeit selbstständig und nur mit den angegebenen Quellen und Hilfsmitteln angefertigt habe. Die Arbeit ist nach Inhalt und Form, abgesehen von der Beratung durch meine Betreuer, von mir eigenständig erarbeitet und verfasst worden. Diese Arbeit ist unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis der Deutschen Forschungsgemeinschaft entstanden und wurde von mir nicht an anderer Stelle eingereicht. Dies ist mein erster Promotionsversuch und mir wurde kein akademischer Grad entzogen.

Ort, Datum

Miriam Schehr

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. Rainer Herges und bei Prof. Dr. Christian Peifer für die spannende und vielseitige Aufgabenstellung danken und für die Möglichkeit, die Arbeit in Kooperation mit beiden Arbeitskreisen schreiben zu können. Ich hatte die besten Mittel und Methoden zur Verfügung und bin begeistert von der exzellenten Zusammenarbeit.

Natürlich möchte ich mich auch bei allen Kollegen der Arbeitskreise HERGES und PEIFER für die ständige Hilfsbereitschaft und die geile Arbeitsatmosphäre bedanken. Das gilt natürlich auch für Ehemalige! Dabei sind hier Marcel, Schütti, Tiffy, Jakob, Rebecca und Boris namentlich zu erwähnen. Es gibt definitiv keine besseren Arbeitskreise!

Bei meinen Laborpartnern Lisa, Konne und Widu möchte ich mich für die todesgute Laborstimmung bedanken, nicht zuletzt durch die hervorragende Musikauswahl. Besonderer Dank gilt dabei Widu für die Synthesebattles und die morgendlichen Frühstückseinheiten. #Lieblingskollege

Natürlich möchte ich an dieser Stelle nicht die Studenten auslassen, die im Rahmen von Bachelorarbeiten und F3-Praktika maßgeblich zu meiner Doktorarbeit beigetragen haben. Mein Dank geht an Yingwen, Julia, Lydia, Jannis, Melanie, Daniel und Marc. Besonders bedanken möchte ich mich hier bei Julia, die nicht nur meine Nachfolgerin, sondern auch eine gute Freundin geworden ist.

Auch meinen Kochminions Eike, Julia und Mike möchte ich danken, dass sie für Geld wirklich alles gemacht haben, was ich ihnen aufgetragen habe.

Ich möchte mich auch bei Prof. Dr. Frank Sönnichsen und der gesamten Massenspektrometrie und NMR-Abteilung für die zahlreichen und zügigen Messungen bedanken. Besonderer Dank gilt dabei Holger und Marion, die mich oft für photochemische Untersuchungen ertragen mussten.

Mein Dank geht auch an Dr. Dieter Schollmeyer und Dr. Christian Näther für die zügig erstellten Kristallstrukturen und an Prof. Dr. Uwe Knippschild für die biologischen Testdaten. Besonderer Dank gilt Chiara Ianes für die super Zusammenarbeit und die schnelle Durchführung der biologischen Assays.

Natürlich bedanke ich mich auch bei Jörn Weisner und Matthias Müller aus dem Arbeitskreis RAUH für die biologischen Testdaten und Kristallstrukturen. Ein Dank gebührt auch Christian Pichlo aus dem Arbeitskreis BAUMANN für die Erstellung von weiteren Kristallstrukturen.

Für das Korrekturlesen dieser Arbeit bedanke ich mich bei Dr. Torsten Winkler und Dr. Tobias Tellkamp-Schehr.

Ein besonderer Dank geht an meine beste Freundin Ines dafür, dass sie immer für mich da ist, obwohl ich im Labor gewohnt und wenig Zeit hatte und sie für mich sogar tausende Kilometer zur besten Insel der Welt zurückgelegt hat.

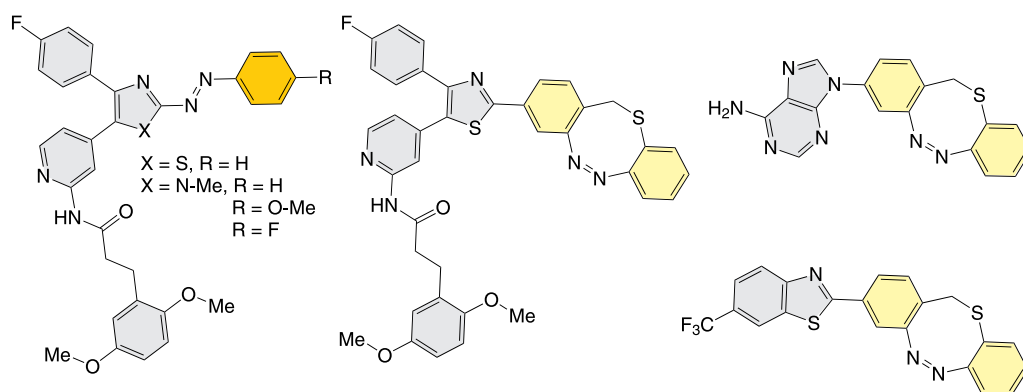
Für das schnelle Vergessen harter Labortage möchte ich mich bei meiner Mädelsrunde bedanken-dazu sage ich abermals nur **GANZ STARK!!!**

Meiner Mutter Eva Schehr danke ich für jegliche Unterstützung und Finanzspritzen. Danke, dass du immer an mich geglaubt hast („Miriam geht später mal aufs Gymnasium!“)!

Natürlich möchte ich mich auch ganz besonders bei meinem Mann Tobias Tellkamp-Schehr für die grenzenlose Unterstützung bedanken - Aber dass du immer Recht hast wollte ich ja gern wieder zurück nehmen, aber augenscheinlich hast du wirklich immer Recht :-P !

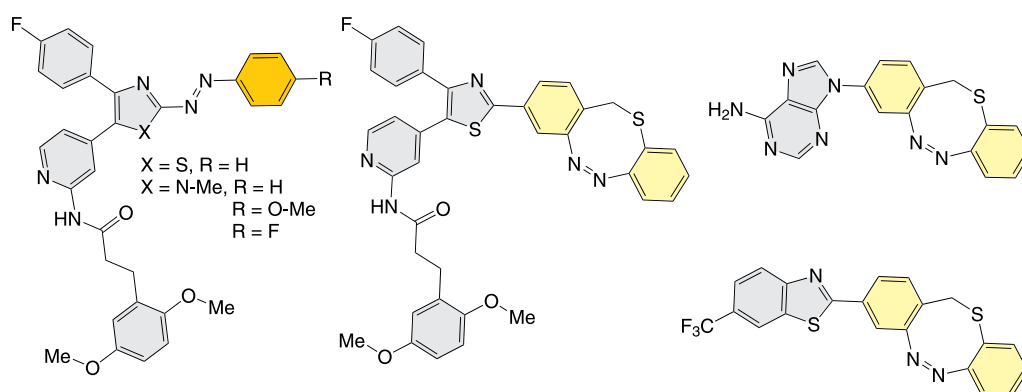
Kurzdarstellung

In den letzten Jahrzehnten haben Projekte, potente Inhibitoren für Kinasen zu entwickeln, stetig zugenommen. Aktuell sind über vierzig verschiedene Kinaseinhibitoren, meist zur Behandlung verschiedener Krebsarten, als Medikament genehmigt. Jedoch zeigen viele dieser Inhibitoren eine mäßige Selektivität, welches zu einer Vielzahl an Nebenwirkungen führt. Das Ziel dieser Arbeit war Design, Synthese und Charakterisierung von reversibel photoschaltbaren Kinaseinhibitoren, die durch Bestrahlung mit Licht orts- und zeitaufgelöst in ihrer Aktivität kontrolliert werden können. Das hat potentiell den Vorteil, dass Nebenwirkungen und auch Resistenzbildung reduziert werden können. Außerdem können reversibel photoschaltbare Inhibitoren zur Aufklärung des Inhibitionsmechanismus auf molekularer Ebene beitragen. Dazu wurden 4,5-Diarylthiazol- und -imidazol-Derivate als Leitstrukturen verwendet, welche schon auf ihre pharmakologische Aktivität untersucht wurden. Es konnten insgesamt vier azobenzol-haltige und drei diazocin-funktionalisierte Inhibitoren erhalten werden. Es konnte zwar nur ein marginaler Unterschied zwischen den jeweiligen Isomeren der Inhibitoren festgestellt, aber unter anderem durch Protein-Inhibitor-Kristallstrukturen wichtige Rückschlüsse zur Charakteristik photoschaltbarer Inhibitoren gezogen werden, womit das Design in Zukunft optimiert werden kann.



Abstract

In recent years protein kinases have become one of the most employed group of drug targets. Today, there are more than forty different kinase inhibitors on the market used mostly against a variety of different cancer types. However, a fair number of kinase inhibitors exhibit poor kinome selectivity. Our goal is to design, synthesize and characterize a reversible photoswitchable kinase inhibitor, which can be spatially and temporally controlled by light to minimize side effects as well as the development of resistances. In addition, these photoswitchable inhibitors could be of great interest to investigate the mechanism of inhibition on a molecular level. Therefore, we used 4,5-diarylthiazol and -imidazole units as core structures which already have been proven to be inhibitors of Casein kinase 1 and p38 MAPK. Four azobenzene-containing and three different diazocine-functionalized inhibitors could be successfully synthesized and characterized. Unfortunately, only minor differences in activity between the *cis* and *trans* isomers could be observed, but nevertheless, important conclusions based on ligand-protein crystal structures could be achieved for the improvement of the design of future photoswitchable inhibitors.



Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Proteinkinasen und Proteinphosphorylierung	2
1.2	Casein Kinase 1-Familie	2
1.3	Kinaseinhibitoren	4
1.4	Photopharmakologie	7
2	Aufgabenstellung	13
3	Synthese photoschaltbarer Azobenzol-Kinaseinhibitoren	17
3.1	Oxazolsysteme	17
3.1.1	Vorarbeiten	17
3.1.2	Metallierung der Oxazol-2-Position nach Knochel	20
3.1.3	Synthese von 4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)oxazol- 2-amin (33)	23
3.1.4	Einführung der Azofunktion über den Oxazolringschluss	24
3.2	Thiazolsysteme	26
3.2.1	Einführung der Azofunktion über den Thiazolringschluss	26
3.2.2	Synthese des 2-Azo-Thiazol-Inhibitors 6 mit Seitenkette	28
3.2.3	Einführung der Azoeinheit über Lithiierung der Thiazol-2- Position	35
3.2.4	Einführung der Azofunktion <i>via</i> Baeyer-Mills-Reaktion	41
3.2.5	Einführung der Azofunktion über Azokupplung <i>via</i> Diazotierung	44
3.3	Methylimidazolsysteme	46
3.3.1	Aufbau des Imidazolrings über die Radziszewski-Reaktion	46

3.3.2	Aufbau des Imidazolsystems ausgehend von Methylimidazol <i>via</i> schrittweiser Kreuzkupplungsreaktionen	49
4	Synthese photoschaltbarer Diazocin-Kinaseinhibitoren	61
4.1	Synthesestrategien zur Einführung des S-Diazocins über Kreuzkupplungsmethoden	64
4.1.1	Synthese halogen-funktionalisierter S-Diazocine	64
4.1.2	Boronfunktionalisierung der S-Diazocine <i>via</i> Miyaura-Kreuzkupplung	71
4.1.3	Funktionalisierung des Thiazol-Inhibitors zum Einsatz in Kreuzkupplungsreaktionen	73
4.2	Einführung des S-Diazocins über den Thiazolringschluss	77
4.2.1	Amidierungsversuche von 4-(Brommethyl)-3-nitrobenzoesäure (133)	77
4.2.2	Aufbau des thiosäureamid-funktionalisierten S-Diazocins	79
4.2.3	Aufbau der Thiosäureamid-funktionalisierten S-Diazocin-Vorstufe	83
4.3	Diazocin-Funktionalisierung eines Benzthiazolderivats	88
4.4	Diazocin-Funktionalisierung von Adenin (155)	89
5	Photochemische Charakterisierung	91
5.1	2-Azo-Thiazol-Inhibitoren	91
5.2	2-Azo-Imidazol-Inhibitoren	98
5.3	Funktionalisierte Diazocine	101
5.3.1	Monofunktionalisierte S-Diazocine	101
5.3.2	S-Diazocin-Inhibitoren	105
6	Biologische Evaluierung	109
6.1	Kinase Assays und Proteinkristallstrukturen der 2-Azo-Thiazol- und -Imidazol-Inhibitoren	109
6.1.1	CK1 δ -Assays der unfunktionalisierten Leitstrukturen	109
6.1.2	CK1 δ -Assays des Azo-Thiazol-Inhibitors	110

6.1.3	p38- α -MAP-Assays des Azo-Thiazol-Inhibitors	114
6.1.4	CK1 δ -Assays der Azo-Imidazol-Inhibitoren	119
6.1.5	p38- α -MAPK-Assays des Azo-Imidazol-Inhibitors 154	121
6.2	Kinase Assays der Diazocin-Inhibitoren	122
7	Zusammenfassung und Ausblick	125
7.1	Synthese und Charakterisierung der azobenzol-funktionalisierten Inhibitoren	125
7.2	Synthese und Charakterisierung der diazocin-funktionalisierten Inhibitoren	130
7.3	Ausblick	133
8	Experimenteller Teil	135
8.1	Verwendete Geräte und Materialien	135
8.1.1	NMR-Spektroskopie	135
8.1.2	Massenspektrometrie	136
8.1.3	IR-Spektroskopie	137
8.1.4	Mikrowellenreaktion	137
8.1.5	Schmelzpunktbestimmung	137
8.1.6	Chromatographie	137
8.1.7	Flash-Säulenchromatographie	138
8.1.8	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)	138
8.1.9	Ultraschallgeräte	138
8.1.10	UV/ViS-Spektroskopie	138
8.1.11	Lichtquellen	139
8.1.12	Verwendete Chemikalien und Lösungsmittel	139
8.2	Synthesen	145
8.3	Oxazolsysteme	145
8.3.1	Synthese von 1-(4-Fluorphenyl)-2-(2-fluorpyridin-4-yl)ethanon (11)	145

8.3.2	Synthese von 2-Brom-1-(4-fluorphenyl)-2-(2-fluorpyridin-3-yl)ethanon (12)	147
8.3.3	Synthese von 4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)oxazol (14)	148
8.3.4	Synthese von 4-(4-Fluorphenyl)-5-(tetrazol[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-yl)-oxazol (15)	150
8.3.5	Synthese von 4-[4-(4-Fluorphenyl)oxazol-5-yl]pyridin-2-amin (16)	151
8.3.6	Synthese von 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)- <i>N</i> -{4-[4-(4-fluorphenyl)-oxazol-5-yl]pyridin-2-yl}propanamid (18)	153
8.3.7	Synthese von 2-Brom-4-(4-fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)oxazol (28)	155
8.3.8	Synthese von 4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)oxazol-2-amin (33)	157
8.4	Thiazolsysteme	159
8.4.1	Synthese von 4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)thiazol (51)	159
8.4.2	Synthese von 2-Brom-4-(4-fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)thiazol (56)	162
8.4.3	Synthese von 4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)thiazol-2-amin	164
8.4.4	Synthese von <i>tert</i> -Butyl-(4-(2-amino-4-(4-fluorphenyl)thiazol-5-yl)pyridin-2-yl)carbammat (62)	165
8.4.5	Synthese von <i>tert</i> -Butyl-(4-(4-(4-fluorphenyl)thiazol-5-yl)pyridin-2-yl)carbammat (53)	167
8.4.6	Synthese von 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)- <i>N</i> -(4-(4-(4-fluorphenyl)thiazol-5-yl)pyridin-2-yl)propanamid (3)	171
8.4.7	Synthese von (<i>E</i>)-4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)-2-(phenyldiazenyl)thiazol (39)	173

8.4.8	Synthese von (<i>E</i>)-4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)-2-((4-methoxyphenyl)diazenyl)thiazol (66)	175
8.4.9	Synthese von (<i>E</i>)-4-((4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)-thiazol-2-yl)diazenyl)- <i>N,N</i> -dimethylanilin (65)	177
8.4.10	Synthese von <i>tert</i> -Butyl-(4-methylpyridin-2-yl)carbammat (43)	179
8.4.11	Synthese von Bis- <i>tert</i> -butyl-(4-methylpyridin-2-yl)dicarbamat (45)	182
8.4.12	Synthese von <i>tert</i> -Butyl-(4-2-[4-fluorphenyl]-2-oxoethylpyridin-2-yl)carbammat (44)	183
8.4.13	Synthese von <i>tert</i> -Butyl (4-(1-brom-2-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl)pyridin-2-yl)carbammat (47)	185
8.4.14	Synthese von (<i>E</i>)- <i>tert</i> -Butyl (4-(4-(4-fluorphenyl)-2-(phenyldiazenyl)thiazol-5-yl)pyridin-2-yl)carbammat (48)	187
8.4.15	Synthese von (<i>E</i>)-4-(4-(4-Fluorphenyl)-2-(phenyldiazenyl)thiazol-5-yl)pyridin-2-amin (49)	189
8.4.16	Synthese von (<i>E</i>)-3-(2,5-Dimethoxyphenyl)- <i>N</i> -(4-(4-(4-fluorphenyl)-2-(phenyldiazenyl)thiazol-5-yl)pyridin-2-yl)propanamid (6)	191
8.4.17	Synthese von (4-Fluorphenyl)thiazol (130)	193
8.5	Imidazolsysteme	195
8.5.1	Synthese von 1-(4-Fluorphenyl)-2-(2-fluorpyridin-4-yl)ethan-1,2-dion (67)	195
8.5.2	Synthese von 4-(4-(4-Fluorphenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-5-yl)pyridin-2-ol (68)	197
8.5.3	Synthese von 4-(1-Methyl-1 <i>H</i> -imidazol-5-yl)pyridin (79)	198
8.5.4	Synthese von 4-(4-Brom-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-5-yl)pyridin (81)	200

8.5.5	Synthese von 4-(4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-5-yl)-pyridin (84)	201
8.5.6	Synthese von 2-Fluor-4-(1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-5-yl)pyridin (80)	203
8.5.7	Synthese von 4-(4-Brom-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-5-yl)-2-fluorpyridin (82)	204
8.5.8	Synthese von 2-Fluor-4-(4-(4-fluorphenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-5-yl)pyridin (85)	206
8.5.9	Synthese von 4-(4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-5-yl)-pyridin-2-amin (86)	207
8.5.10	Synthese von 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)- <i>N</i> -(4-(4-(4-fluorphenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-5-yl)pyridin-2-yl)propanamid (4)	209
8.5.11	Synthese von 4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol (91)	211
8.5.12	Synthese von Benzoldiazoniumtetrafluorborat (20)	212
8.5.13	Synthese von 4-Cyanobenzoldiazoniumtetrafluorborat (98)	213
8.5.14	Synthese von 4-Fluorbenzoldiazoniumtetrafluorborat (97)	214
8.5.15	Synthese von (<i>E</i>)-4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-2-(phenyldiazenyl)-1 <i>H</i> -imidazol (92)	215
8.5.16	Synthese von <i>N</i> -(4-Brompyridin-2-yl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)propanamid (95)	217
8.5.17	Synthese von (<i>E</i>)-3-(2,5-Dimethoxyphenyl)- <i>N</i> -(4-(4-(4-fluorphenyl)-1-methyl-2-(phenyldiazenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-5-yl)pyridin-2-yl)propanamid (7)	219
8.5.18	Synthese von (<i>E</i>)-4-(4-Fluorphenyl)-2-((4-methoxyphenyl)diazenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol (100)	221
8.5.19	Synthese von (<i>E</i>)-3-(2,5-Dimethoxyphenyl)- <i>N</i> -(4-(4-(4-fluorphenyl)-2-((4-methoxyphenyl)diazenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-5-yl)pyridin-2-yl)propanamid (104)	223

8.5.20	Synthese von (<i>E</i>)-4-(4-Fluorphenyl)-2-((4-fluorphenyl)diazenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol (101)	225
8.5.21	Synthese von (<i>E</i>)-3-(2,5-Dimethoxyphenyl)- <i>N</i> -(4-(4-(4-fluorphenyl)-2-((4-fluorphenyl)diazenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-5-yl)-pyridin-2-yl)propanamid (105)	227
8.6	Diazocinvorstufen	229
8.6.1	Synthese von (4-Chlor-2-nitrobenzyl)(2-nitrophenyl)sulfan (113)	229
8.6.2	Synthese von 2-((4-Chlor-2-nitrobenzyl)thio)anilin (123) . . .	230
8.6.3	Synthese von 4-Brom-1-(brommethyl)-2-nitrobenzol (110) . . .	232
8.6.4	Synthese von (4-Brom-2-nitrobenzyl)(2-nitrophenyl)sulfan (114)	233
8.6.5	Synthese von 2-((4-Brom-2-nitrobenzyl)thio)anilin (124) . . .	235
8.6.6	Synthese von 4-Iod-1-(brommethyl)-2-nitrobenzol (111)	236
8.6.7	Synthese von (4-Iod-2-nitrobenzyl)(2-nitrophenyl)sulfan (115)	237
8.6.8	Synthese von 2-((4-Iod-2-nitrobenzyl)thio)anilin (125)	239
8.6.9	Synthese von 3-Nitro-4-(((2-nitrophenyl)thio)methyl)benzoesäure (136)	240
8.6.10	Synthese von 4-(((2-Aminophenyl)thio)methyl)-3-nitrobenzoesäure (140)	242
8.6.11	Synthese von 3-Nitro-4-(((2-nitrophenyl)thio)methyl)benzamid (144)	244
8.6.12	Synthese von 3-Nitro-4-(((2-nitrophenyl)thio)methyl)thiobenzoessäure (145)	245
8.6.13	Synthese von (4-(((2-Aminophenyl)thio)methyl)-3-nitrophenyl)methanol (141)	247
8.6.14	Synthese von 4-(4-(4-Fluorphenyl)-2-(3-nitro-4-(((2-nitrophenyl)thio)methyl)phenyl)thiazol-5-yl)pyridin-2-amin (146)	248

8.6.15	Synthese von 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)- <i>N</i> -(4-(4-(4-fluorphenyl)-2-(3-nitro-4-(((2-nitrophenyl)thio)methyl)phenyl)thiazol-5-yl)pyridin-2-yl)propanamid (148)	250
8.7	Diazocine	252
8.7.1	Synthese von (<i>Z</i>)-3-Chlor-12 <i>H</i> -dibenzo(<i>b,f</i>)(1,4,5)thiadiazocin (116)	252
8.7.2	Synthese von (<i>Z</i>)-3-Brom-12 <i>H</i> -dibenzo(<i>b,f</i>)(1,4,5)thiadiazocin (117)	256
8.7.3	Synthese von (<i>Z</i>)-3-Iod-12 <i>H</i> -dibenzo(<i>b,f</i>)(1,4,5)thiadiazocin (118)	258
8.7.4	Synthese von (<i>Z</i>)-11,12-Dihydrodibenzo(<i>c,g</i>)(1,2)diazocin-3,8-diamin (8)	260
8.7.5	Synthese von (<i>Z</i>)-12 <i>H</i> -dibenzo(<i>b,f</i>)(1,4,5)thiadiazocin-3-carbonsäure (138)	262
8.7.6	Synthese von ((<i>Z</i>)-(12 <i>H</i> -Dibenzo(<i>b,f</i>)(1,4,5)thiadiazocin-3-yl)methanol (139)	264
8.7.7	Synthese von (<i>Z</i>)- <i>N</i> -(4-(2-(12 <i>H</i> -Dibenzo(<i>b,f</i>)(1,4,5)thiadiazocin-3-yl)-4-(4-fluorphenyl)thiazol-5-yl)pyridin-2-yl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)propanamid (106)	266
8.7.8	Synthese von (<i>Z</i>)- <i>N</i> -(6-(Trifluormethyl)benzo(<i>d</i>)thiazol-2-yl)-12 <i>H</i> -dibenzo(<i>b,f</i>)(1,4,5)thiadiazocin-3-carbonsäure (151)	269
8.7.9	Synthese von 2,2'-((1,10-Phenanthrolin-4,7-diyl)bis(azandiyl))diethanol (154)	271
8.7.10	Synthese von (<i>Z</i>)-9-(12 <i>H</i> -Dibenzo(<i>b,f</i>)(1,4,5)thiadiazocin-3-yl)-9 <i>H</i> -purin-6-amin (156)	272
9	Anhang	275
9.1	NMR-Spektren literatur-unbekannter Verbindungen	276
9.1.1	Oxazolsysteme	276
9.1.2	Thiazolsysteme	284
9.1.3	Imidazolsysteme	313

9.1.4	Diazocinvorstufen	338
9.1.5	Diazocine	356
9.2	Abkürzungsverzeichnis	367
9.3	Röntgenstrukturanalyse	370

1 Einleitung

„Ich bedaure Ihnen mitteilen zu müssen, dass Sie an chronischer myeloischer Leukämie leiden.“ Noch vor zwei Jahrzehnten bedeutete diese Diagnose für den Patienten in der Regel eine verbleibende Lebenszeit von nur wenigen Jahren. Diese schlechte Prognose hat sich allerdings mit der Markteinführung von Imatinib 2001 für Patienten, die an dieser Art von Leukämie leiden, deutlich verbessert. Durch Einsatz dieses Medikaments stellt die Diagnose der Erkrankung heutzutage kein Todesurteil mehr dar.^[1,2] Fast alle Patienten die an chronischer myeloischer Leukämie (CML) leiden, weisen ein sogenanntes Philadelphia-Chromosom auf. Diese Mutation sorgt für die Entstehung eines Fusionsproteins aus einer Kinase mit der Folge, dass diese Kinase nicht mehr reguliert werden kann und ständig aktiv bleibt. Diese Überaktivierung führt dann zur chronischen Phase der Leukämie-Erkrankung. Imatinib ist also ein Kinaseinhibitor, der diese Überaktivierung regulieren kann.^[1,3,4] Kinasen sind sogenannte Phosphotransferasen, welche an einer Vielzahl zellulärer Prozesse beteiligt sind. Durch Mutation oder Deregulation spielen Kinasen eine entscheidende Rolle bei vielseitigen Krankheitsbildern wie der Tumorentstehung und der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen.^[5-10] Trotz einer Anzahl von über 40 FDA-zugelassener Kinaseinhibitoren auf dem Markt hat die Anzahl an Projekten, neue Kinaseinhibitoren zu entwickeln, nicht abgenommen.^[11] Im Fokus aktueller Forschung steht vor allem die Erhöhung der Selektivität gegenüber einer spezifischen Kinase und die Erforschung von Resistenzbildung gegen die eingesetzten Inhibitoren.

1.1 Proteinkinasen und Proteinphosphorylierung

Der Phosphorylierungsprozess von spezifischen Proteinen stellt eine der wichtigsten post-translationalen Modifikationen in eukaryotischen Zellen dar. Dabei wird die γ -Phosphatgruppe von Adenosintriphosphat (ATP) enzymkatalysiert auf eine Hydroxygruppe des Proteins übertragen. Enzyme, welche den Übertragungsprozess von Phosphatgruppen katalysieren, werden Proteinkinasen genannt und spielen eine wichtige Rolle in vielen Signalübertragungswegen.^[12-15] Dazu zählen unter anderem der Metabolismus, Zellproliferation, Apoptosis und Zelldifferenzierung.^[6,7,12,16] Das menschliche Genom umfasst mehr als 500 decodierte Proteinkinasen, welche damit 1.7 % des menschlichen Genoms einnehmen.^[14,16] Sogar in sehr einfach strukturierten Lebewesen wie Hefen wurden über 100 verschiedene Proteinkinasen gefunden.^[17,18]

1.2 Casein Kinase 1-Familie

Proteinkinasen sind in sieben Kinase-Superfamilien unterteilt und eine davon stellt die Casein-Kinase 1 (CK1) Gruppe dar. Diese Serin/Threonin-Proteinkinasen, welche in Eukaryoten von Hefen bis zum Menschen exprimiert werden, gehören zu einer der ersten Kinase-Familien, welche isoliert und charakterisiert werden konnte.^[6,7,19] Dabei wurden bisher sieben verschiedene Isoformen (α , β , γ 1-3, δ und ϵ) charakterisiert, welche alle eine hoch konservierte Kinasedomäne aufweisen. Das bedeutet, dass die Struktur der Kinasedomäne evolutionär erhalten geblieben ist und sich strukturell kaum unterscheidet. Bis auf die β -Isoform werden alle Isoformen im menschlichen Körper exprimiert.^[19,20] Die verschiedenen Isoformen der CK1 verwenden ausschließlich ATP als Phosphat-Donor und sind daher in der Regel von weiteren Co-Faktoren unabhängig.^[6] CK1-Kinasen besitzen eine Vielzahl an verschiedenen Substraten wie beispielsweise Enzyme, Rezeptoren, Transkriptionsfaktoren oder membranassoziierte Proteine.^[7] In **Abb. 1.1** sind die wichtigsten Substrate zusammen mit den jeweiligen Funktionen der CK1-Isoformen illustriert. Mit dieser Vielzahl an Substraten sind die CK1-Isoformen in vielfältigen zellulären Prozessen involviert. Dazu zählen der Verlauf des Zellzyklus, Apoptosis, zelluläre Differenzierung sowie der Biorhyth-

mus. [6,7,21]

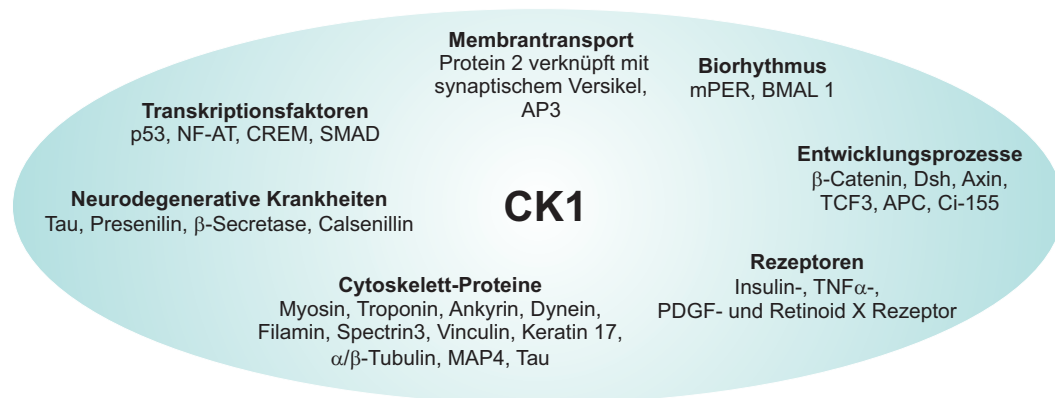


Abb. 1.1: Übersicht der verschiedenen CK1-Substrate, welche den unterschiedlichen Funktionen untergeordnet wurden. [7]

Aufgrund der vielseitigen Aufgabenbereiche in zellulären Prozessen kann eine Deregulierung oder Mutation der Kinasen zu einer Vielzahl an Krankheitsbildern führen. Dazu zählen insbesondere Krebs und neurodegenerative Erkrankungen. [7,21,22] Die CK1 δ -Isoform spielt eine tragende Rolle bei dem Verlauf von Bauchspeicheldrüsenkrebs, bei Reparaturmechanismen von DNS-Schäden und weitergehend auch bei der Regulation des Biorhythmus. [23–25] Aus diesem Grund stellt die δ -Isoform der CK1 ein interessantes Target für die Entwicklung hochwirksamer Inhibitoren dar. Wie zuvor schon diskutiert, sind Kinasen in ihrer katalytisch aktiven Domäne hoch konserviert und sich somit sehr ähnlich, da sie alle für die Phosphorylierung von Proteinen ATP binden müssen. Trotzdem gibt es Bereiche, die sich strukturell unterscheiden und somit für das Design potenter Inhibitoren betrachtet und eingebunden werden können. In **Abb. 1.2** ist die dreidimensionale Kristallstruktur der CK1 δ schematisch dargestellt. Die ATP-Bindetasche ist dabei vergrößert hervorgehoben. Der obere Bereich des Proteins, welcher farblich orange/gelb markiert ist, stellt den *N*-terminalen Rest dar. Der untere Bereich, welcher mit verschiedenen Farben markiert ist, bildet den *C*-terminalen Rest. Diese beiden Reste sind über die sogenannte *hinge*-Region miteinander verbunden, in der das katalytisch aktive Zentrum des Proteins liegt. [20] Der in der Vergrößerung blau hinterlegte Aminosäurerest stellt den *Gatekeeper* dar. Dies ist ein nicht konservierter Aminosäurerest, welcher auch bei eng verwandten

Kinasen stark in Größe und Form variieren kann.

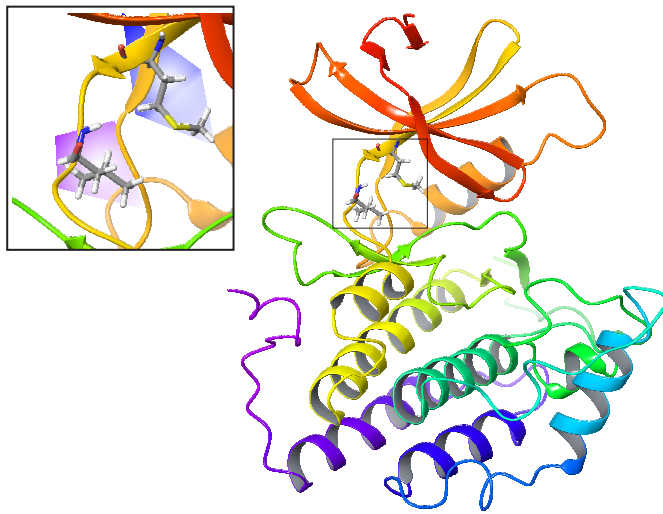


Abb. 1.2: Dreidimensionale, schematische Kristallstruktur der CK1 δ . Dabei sind die Aminosäurereste des *Gatekeepers* (blau) und der *hinge*-Region (lila) vergrößert dargestellt (PDB code 4HGT).^[7]

Der Aminosäurerest der *hinge*-Region (lila hinterlegt) interagiert über Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Adeninring des ATPs. Damit stellen *Gatekeeper* und *hinge*-Region wichtige Ansatzpunkte zum Design von potenten Inhibitoren dar.

1.3 Kinaseinhibitoren

Inhibitoren können allgemein zwischen kompetitiv und nicht-kompetitiv unterschieden werden und hemmen die katalytische Aktivität von Proteinen. Dabei konkurriert ein kompetitiver Inhibitor mit dem physiologischen Substrat um die gleiche Bindestelle, sodass diese für das Substrat blockiert wird. Bei der nicht-kompetitiven Inhibition bindet der Inhibitor an einer anderen Bindestelle, sodass das Substrat ebenfalls noch an das Protein binden kann, aber die katalytische Reaktion nicht stattfinden kann. Die allosterische Inhibition ist ein Spezialfall der nicht-kompetitiven Hemmung. Hierbei führt die Bindung des Inhibitors zu einer Konformationsänderung des Proteins, sodass das Substrat nicht mehr in die Bindetasche passt.^[26–28] Dieses ist schematisch in **Abb. 1.3** dargestellt.

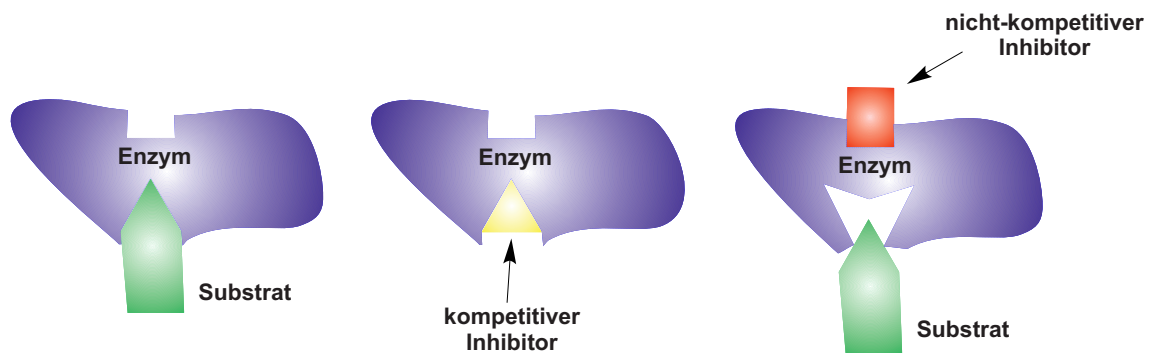


Abb. 1.3: Schematische Darstellung der kompetitiven und nicht-kompetitiven Inhibition von Proteinen. Links ist der Protein-Substrat-Komplex dargestellt. Ein kompetitiver Inhibitor konkurriert mit dem Substrat um die Bindetasche (Mitte). Bei der nicht-kompetitiven Inhibition bindet der Inhibitor nicht in der Substrat-Bindestelle, sondern an einer weiteren Bindestelle. Kommt es dabei zur Konformationsänderung des Proteins spricht man von einer allosterischen Inhibition.^[26–28]

Bezogen auf Kinaseinhibitoren kann zwischen Typ-I und Typ-II ATP-kompetitiven Inhibitoren unterschieden werden. Dabei binden Typ-I Inhibitoren an die aktive Kinasekonformation (DFG-in) und Typ-II Inhibitoren an die inaktive Konformation (DFG-out).^[8,29,30] Zur Entwicklung aktiver Typ I Inhibitoren ist es wichtig, die Bindung von ATP im aktiven Zentrum der Kinase zu verstehen, um somit wichtige Wechselwirkungen für die inhibitorische Leitstruktur ableiten zu können. Die ATP-Bindung wurde 1999 von TRAXLER und FURET in dem sogenannten Pharmacophore-Modell beschrieben.^[31] Dieses ist in **Abb. 1.4** dargestellt. Dabei wurde die ATP-Bindetasche des Proteins in die fünf Bereiche hydrophober Bereich I, hydrophober Bereich II, Adenin-Region, Zuckertasche und phosphatbindende Region unterteilt. In der Adenin-Region bindet das Adenin des ATPs über Wasserstoffbrückenbindungen an die *hinge*-Region (grau markiert). Die Zuckertasche besitzt im Gegensatz zu der Adenin-Region hydrophilen Charakter und beinhaltet den Riboserest des ATPs. Die hydrophoben Regionen I und II stellen Seitentaschen dar, die an der Bindung des ATPs nicht beteiligt sind, welches für die Entwicklung selektiver Inhibitoren genutzt werden kann. Der Phosphatrest des ATPs befindet sich in der phosphatbindenden Region. Dieser ist zum Solvens hin geöffnet und trägt zu der Bindeaffinität von Inhibitoren nur untergeordnet bei. Allerdings enthält dieser Bereich nicht kon-

servierte Aminosäuren, welche die Selektivität der entwickelten Inhibitoren steigern können.^[31] Wie zuvor beschrieben ist der *Gatekeeper* ein nicht-konservierter Aminosäurerest in der ATP-Bindetasche. Dieser befindet sich zwischen der Adenin-Region und dem hydrophoben Bereich und kann sich auch bei eng verwandten Kinasen stark unterscheiden. Daher kann er zum Design effektiver Kinaseinhibitoren als Anhaltspunkt genutzt werden.

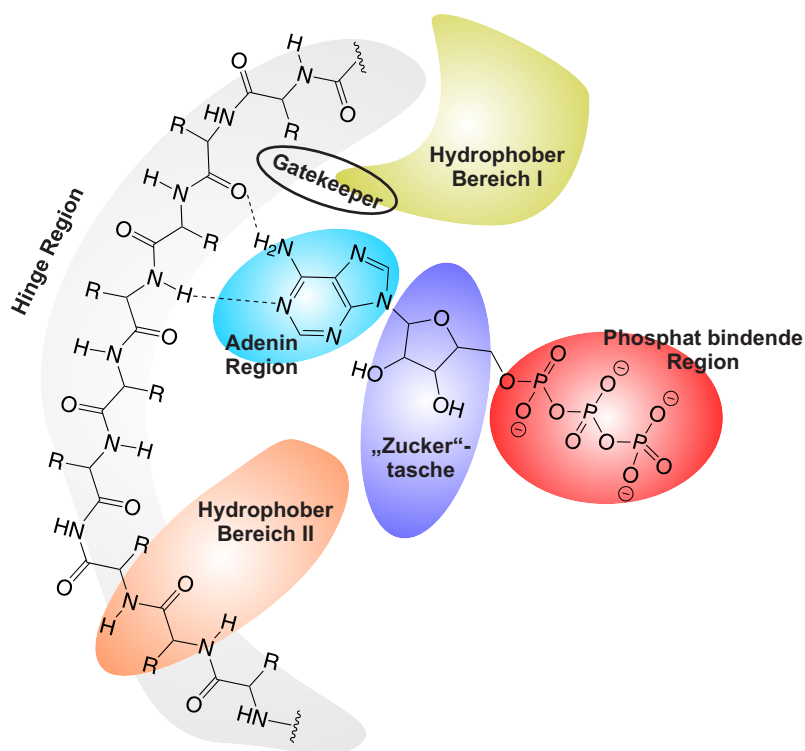


Abb. 1.4: Schematische Darstellung des Pharmacophore-Modells nach TRAXLER und FURET, welches die Wechselwirkung zwischen ATP in der Bindetasche der Kinase illustriert. Dabei wird das aktive Zentrum der Kinase in fünf wichtige Bereiche eingeteilt: Hydrophober Bereich I, hydrophober Bereich II, Adenin-Region, Zuckertasche und phosphatbindende Region.^[31]

1.4 Photopharmakologie

Die Photopharmakologie, der Ansatz Aktivität biologisch wirksamer Moleküle durch Einwirkung von Licht zu steuern, stellt in der Medizin einen interessanten und sich rapide entwickelten Bereich dar.^[32–34] Licht als nicht-invasive Aktivierungs- bzw. Desaktivierungsquelle hat den Vorteil, dass es zeit- und orts aufgelöst angewandt und damit ein hohes Maß an Selektivität erreicht werden kann. Dabei wird ein pharmakologisch wirksames Molekül mit einer reversiblen photoschaltbaren Gruppe funktionalisiert, welches nach Belichtung eine so große geometrische Änderung eingeht, dass das Molekül nicht mehr mit dem Target interagieren kann. Nach Belichtung mit einer anderen Wellenlänge kann das Molekül dann wieder in die aktive Form überführt werden.^[35] Dieses ist schematisch in der von VELEMA *et al.*^[35] adaptierten **Abb. 1.5** dargestellt.

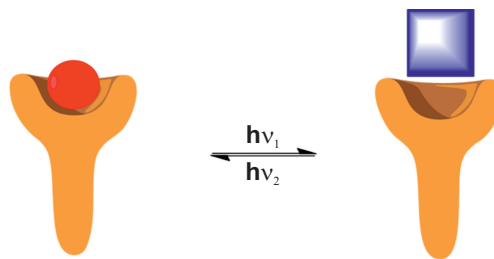


Abb. 1.5: Schematische Darstellung eines photoschaltbaren Pharmakophors. Nach Belichtung mit einer bestimmten Wellenlänge tritt durch die Isomerisierung der photoschaltbaren Einheit eine Geometrieänderung im Molekül ein, welche zur Folge hat, dass dieses nicht mehr im Target binden kann und somit inaktiv wird. Dabei kann das Pharmakophor durch Belichtung mit einer weiteren Wellenlänge zurück in die aktive Form überführt werden.^[35]

Neben dem Einsatz von reversibel schaltbaren Chromophoren gibt es auch das Prinzip des Cagings. Dabei wird eine photolabile Schutzgruppe so am Inhibitor angebracht, dass dieser nicht mehr in die Bindetasche passt (Prodrug). Nach Bestrahlung mit Licht einer geeigneten Wellenlänge wird die Schutzgruppe abgespalten und der Inhibitor aktiviert.^[32,36–38] Einen Nachteil für dieses Verfahren stellt auf einer Seite das Abspaltprodukt dar, welches biologisch unwirksam und nicht toxisch sein darf und auf der anderen Seite die Irreversibilität. Die Gegenüberstellung der unter-

schiedlichen Wirkung von konventionellen Medikamenten, Prodrugs und reversibel photoschaltbaren Medikamenten wurde von VELEMA *et al.*^[35] in einer Graphik zusammengefasst, welche in **Abb. 1.6** dargestellt ist.

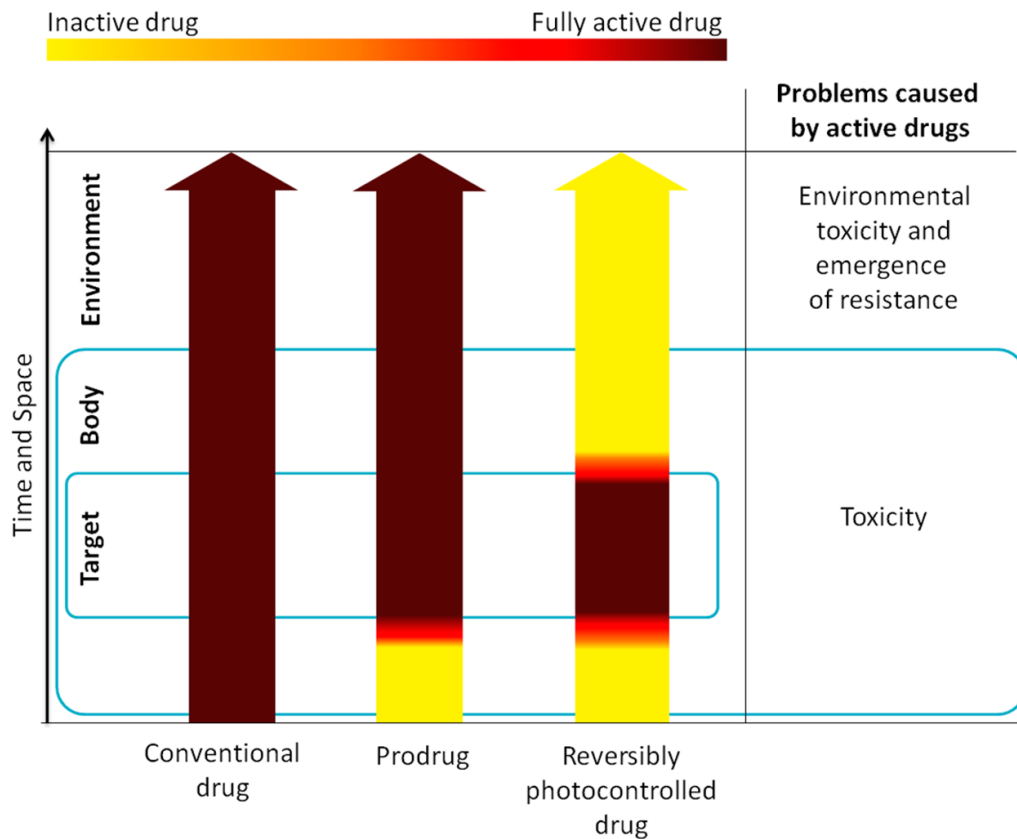


Abb. 1.6: Schematische Gegenüberstellung konventioneller Medikamente, Prodrugs und reversibel photoschaltbarer Medikamente bezogen auf die zeitliche Verteilung im Körper.^[35]

Ein konventionelles Medikament ist direkt wirksam und verteilt sich nach Verabreichung im ganzen Körper. Das hat zur Folge, dass das Medikament nicht nur am Zielort Wirkung zeigt, sondern im gesamten Körper, welches zu einer Vielzahl an Nebenwirkungen führen kann. Das Prodrug wird zwar inaktiv verabreicht, verteilt sich nach Aktivierung jedoch ebenfalls im ganzen Körper und kann zu den gleichen Problematiken wie ein konventionelles Medikament führen. Ein reversibel schaltbares Medikament hingegen kann in seiner inaktiven Form verabreicht werden und orts- sowie zeitaufgelöst am Zielort eingeschaltet werden. Bevor eine homogene Verteilung im restlichen Körper stattfinden kann, wird die Verbindung entweder mit Licht in die inaktive Form überführt oder schaltet in einem kurzen Zeitraum ther-

misch selbstständig zurück. Dieser Ansatz hat den Vorteil, dass idealerweise nur der Zielort der Wirkung des Medikaments für ein definiertes Zeitintervall ausgesetzt wird und so eine Entstehung von Resistenzen entgegen gewirkt werden kann.

Azobenzol stellt einen der bekanntesten und bestuntersuchten Photoschalter dar, welcher schon für eine Vielzahl von pharmakologisch aktiven Verbindungen als photochemische Schalteinheit verwendet wurde.^[35,39–42] Das thermodynamisch stabile *trans*-Isomer ist dabei planar mit einem Abstand von 9.0 Å zwischen den beiden Kohlenstoffatomen in *para*-Position zur Azoereinheit. Nach Belichtung mit einer Wellenlänge von 365 nm isomerisiert das *trans*-Azobenzol unter einer großen Geometrieänderung zum *cis*-Azobenzol, wobei sich ein Phenylring aus der Ebene herausdreht und so die Planarität aufgehoben wird. Das hat zur Folge, dass die beiden Kohlenstoffatome nur noch einen Abstand von 5.5 Å aufweisen (vgl. **Abb. 1.7**). Die Rückisomerisierung zum *trans*-Azobenzol kann entweder thermisch oder mit Belichtung einer Wellenlänge von 440 nm vollzogen werden.^[43]

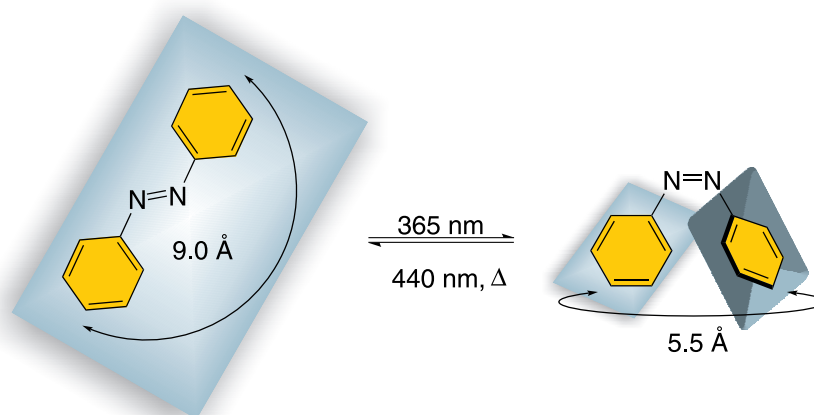


Abb. 1.7: Das thermodynamisch stabile *trans*-Azobenzol kann nach Belichtung mit 365 nm in das meta-stabile *cis*-Isomer überführt werden, welches eine große strukturelle Änderung mit sich bringt. Die Rückisomerisierung kann entweder thermisch oder mit Belichtung einer Wellenlänge von 440 nm erfolgen.^[44]

In **Tab. 1.1** sind ausgewählte Beispiele einiger photoschaltbarer Inhibitoren zusammengefasst. Neben Azobenzolen als photoschaltbare Einheiten sind auch Diarylethene und Analoga aufgeführt. Verglichen werden jeweils die IC_{50} -Werte der *trans*- bzw.

cis-Verbindung (im Falle der Diarylethene die offene bzw. die geschlossene Form) und die entsprechenden Faktoren die zwischen den Isomeren im Assay erhalten werden konnten.^[45]

Tab. 1.1: Vergleich der biologischen Wirksamkeit (IC₅₀-Werte) verschiedener photoschaltbarer Inhibitoren. Angegeben ist jeweils der Autor, die jeweiligen IC₅₀-Werte der *trans*/- bzw. *cis*/-Verbindung (für Diarylethene auf/- bzw. zu) und die entsprechenden Faktoren der Wirksamkeit, die zwischen den Isomeren im Assay erhalten werden konnten.

Arbeitsgruppe	Photoschalter	IC ₅₀	IC ₅₀	Faktor
		(<i>trans</i> /auf)	(<i>cis</i> /zu)	
MORTON <i>et al.</i> ^[46]	Azobenzol	45 nM	175 nM	3.8
KÖNIG <i>et al.</i> ^[47]	Diarylethen	8 nM	400 nM	50
KÖNIG <i>et al.</i> ^[48]	Diarylmaleimid	4 μM	92 μM	22
FERINGA <i>et al.</i> ^[49]	Azobenzol	41 nM	91 nM	2
FERINGA <i>et al.</i> ^[50]	Azobenzol	22 μM	0.7 μM	39
FUCHTER <i>et al.</i> ^[51]	Azobenzol	3 μM	0.2 μM	14
KÖNIG <i>et al.</i> ^[52]	Dithienylethen	18 μM	5 μM	4
GRØTLI <i>et al.</i> ^[53]	Azobenzol	150 nM	580 nM	4

Eine effektive Schaltung der biologischen Aktivität konnte von KÖNIG *et al.*^[47] mit einem Diarylethen als Photoschalter erreicht werden. Hierbei konnte ein Faktor von 50 zwischen der offenen und geschlossenen Form des Diarylethens gemessen werden. FERINGA *et al.*^[50] konnte mit einem azobenzol-haltigen Inhibitor einen Faktor von 39 zwischen den *trans*/*cis*-Isomeren erhalten. Betrachtet man die Literaturquellen genauer, fällt auf, dass in **Tab. 1.1** als Target nur ein einziger photoschaltbarer Kinaseinhibitor von GRØTLI *et al.*^[53] vorhanden ist, welcher mit einem geringen Faktor von 4 zwischen den Isomeren noch Optimierungsbedarf bietet. Neben einem weiteren publizierten photoschaltbaren Kinaseinhibitor von LISKAMP *et al.*,^[54] welche K_D-Werte vergleichen und einen Faktor von 11 erhalten konnten, wurden keine weiteren publizierten photoschaltbaren Kinaseinhibitoren gefunden. Somit stellen Design und Synthese effektiver photoschaltbarer Kinaseinhibitoren, die eine Azobenzoleinheit als Photoschalter beinhalten, eine interessante Möglichkeit dar, das

„proof of principle“ der Pharmakologie auf Kinasen auszuweiten.

Neben Azobenzolen stellen aber auch Diazocine ein interessantes photoschaltbares System dar. Diazocine sind überbrückte Azobenzole, die aufgrund der Verbrückung thermodynamisch stabil in der *cis*-Form vorliegen und dementsprechend nach Belichtung mit einer bestimmten Wellenlänge in die *trans*-Form überführt werden können. Dabei färbt sich die Lösung des *trans*-Isomers von gelb zu rot (vgl. **Abb. 1.8**).^[55]

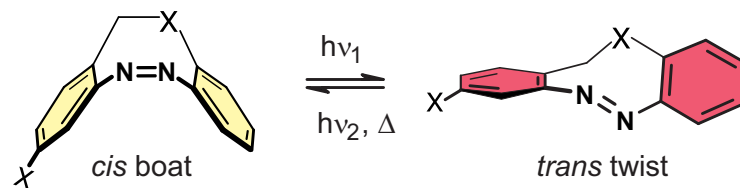


Abb. 1.8: Diazocine schalten genau entgegengesetzt zu Azobenzolen: Die thermodynamisch stabile Form ist das *cis*-Isomer, welches nach Belichtung mit einer bestimmten Wellenlänge in das *trans*-Isomer überführt werden kann. Die Rückisomerisierung kann ebenfalls durch Belichtung oder thermisch erfolgen.^[55]

Aufgrund der schlanken Form des *trans*-Isomers von Azobenzolen sind azobenzolfunktionalisierte Inhibitoren meist in dieser Form aktiv und können durch Belichtung in die sterisch anspruchsvolle *cis*-Form in ihrer biologischen Wirkung ausgeschaltet werden. Die Verwendung von Diazocinen bietet den Vorteil, dass der Inhibitor thermodynamisch in der ausgeschalteten Form vorliegt und angeschaltet werden kann. Dies hätte ebenfalls den Vorteil, dass sich der Inhibitor im Laufe der Zeit durch Rückisomerisierung wieder ausschalten kann. Nachteilig ist jedoch die aufwändige und schwierige Synthese von Diazocin-Derivaten, sodass für das „proof of principle“ die Verwendung von Azobenzolen vorzuziehen ist.

2 Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Arbeit sollten reversibel photoschaltbare CK1 δ -Inhibitoren synthetisiert und auf ihre biologische Aktivität getestet werden. Als photoschaltbare Einheit sollten dabei Azobenzol- und Diazocinderivate verwendet werden.

Die inhibitorische Leitstruktur wurde dabei ausgehend von dem von PEIFER *et al.* entwickelten und auf CK1 δ /p38 α sehr potenten Teardropbinder **1** adaptiert.^[56] Teardropbinder sind 4,5-Diarylheterocyclen, deren Name sich von ihrer dreidimensionalen Struktur ableitet.^[57] Dieser 4,5-Diaryl-1*H*-imidazol-Inhibitor **1** ist in 2-Position des Imidazolrings mit einem Thioether und in 2-Position des Pyridinrings über eine Amidbindung mit einem Zimtsäurederivat als Seitenkette verknüpft. Der Phenylring des Zimtsäureanalogons ist in 2,4-Position mit Methoxygruppen substituiert (vgl. **Abb. 2.1**).

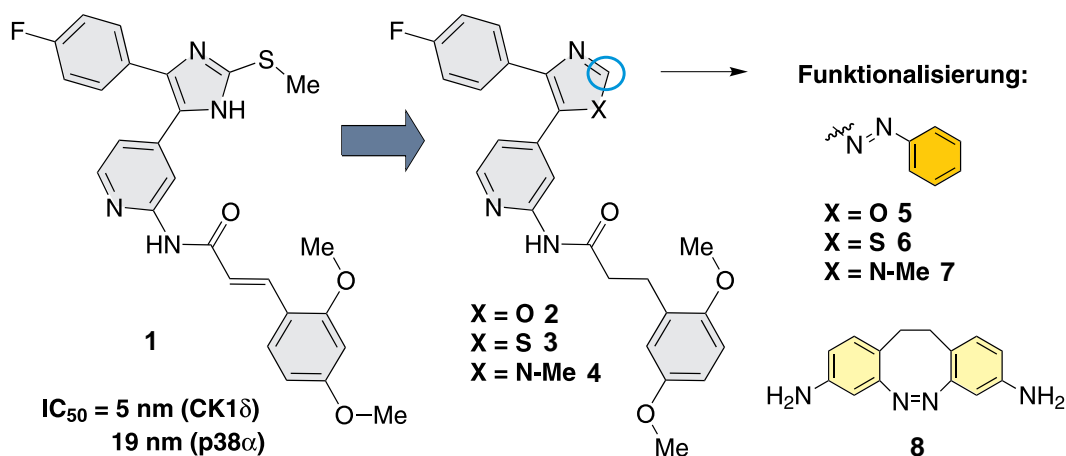


Abb. 2.1: Die inhibitorische Leitstruktur, welche mit einer photoschaltbaren Einheit funktionalisiert werden soll, wurde von einem im Arbeitskreis PEIFER entwickelten 3,5-Diaryl-1*H*-imidazol-Inhibitor **1** abgeleitet. Dabei wurde die Struktur zur Anwendung als photoschaltbarer Inhibitor optimiert. Die 2-Position des jeweiligen Heterocyclus (Oxazol, Thiazol oder Methylimidazol) soll dann zur Einführung einer photoschaltbaren Azobenzol- oder Diazocin-einheit dienen.

Die 2-Position des Heterocyclus sollte für die Einführung der photoschaltbaren Einheit genutzt werden. In Bezug auf Azoverbindungen kann 1*H*-Imidazol nicht als Heterocyclus gewählt werden. Das Proton kann über Tautomerisierung auf die Azobrücke übertragen werden, was zu einem sehr schnellen Rückisomerisierungsprozess führt.^[58] Aus diesem Grund sollten Oxazol, Thiazol und *N*-Methylimidazol als Heterocyclen verwendet und auf ihre biologische Aktivität vergleichend getestet werden.

Das in Inhibitor **1** verwendete peptidgebundene Zimtsäurederivat in 2-Position zum Pyridinring sollte für die photoschaltbaren Inhibitoren **5-8** auf ein Propionsäurederivat reduziert werden. Die Doppelbindung des Zimtsäurederivats kann ebenfalls photoinduziert isomerisieren, was zu unerwünschten Nebenreaktionen oder Abbauprodukten führen kann.^[59] Das Substitutionsmuster der Methoxygruppen wurde von 2,4- auf 2,5-Funktionalisierung angepasst, da Vorarbeiten gezeigt haben, dass das 2,5-Substitutionsmuster biologisch deutlich aktiver ist.^[60]

Für das „proof of principle“ sollte als photoschaltbare Einheit zunächst das Azobenzol verwendet werden, da es synthetisch leicht zugänglich sein sollte. Hierbei ist die thermodynamisch stabile *trans*-Form biologisch aktiv und die metastabile *cis*-Form entsprechend inaktiv. Diese Annahme wurde im Arbeitskreis PEIFER durch Einsatz von Molecular Modelling auf Kraftfeldbasis mit Hilfe des Programms *Maestro 9.3.5* der Firma *Schrödinger* untersucht und vorausberechnet.^[61] Dieses ist in **Abb. 2.2** beispielhaft an dem 2-Azo-Thiazol-Inhibitor **6** dargestellt.

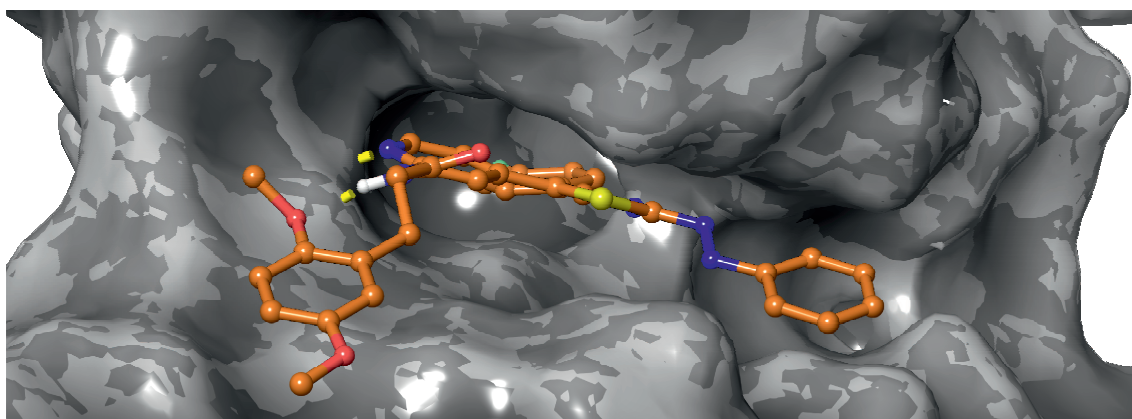


Abb. 2.2: Dreidimensionales Bindemodell des 2-Azo-Thiazolinhibitors **5** in *trans*-Konfiguration in der CK1 δ ATP-Bindetasche.^[61]

In dem dreidimensionalen Bindemodell ist der 2-Azo-Thiazol-Inhibitor **6** in seiner *trans*-Konfiguration in der ATP-Bindetasche der CK1 δ gebunden. In dieser Darstellung ist erkennbar, dass für das *cis*-Isomer der Azofunktion nicht genügend Raum vorhanden ist und der Inhibitor **6** in dieser Konfiguration nicht mehr binden kann. Bei diesem konzeptionellen Ansatz stellt die Photochemie eine große Herausforderung dar, da die thermodynamisch stabile *trans*-Form biologisch aktiv ist. Das bedeutet, dass die Azofunktion in sehr hohen Ausbeuten in die *cis*-Form überführt werden muss, um den Inhibitor vollständig ausschalten zu können. Dabei ist es allerdings sehr schwierig, die photochemischen Eigenschaften des Azobenzols so genau über Einführung von funktionellen Gruppen einzustellen, dass nach Belichtung mindestens ein photostationäres Gleichgewicht (PSS) von mindestens 95 % des *cis*-Isomers erreicht werden kann.

Aus diesem Grund sollte weiterführend das Diazocin als photoschaltbare Einheit eingeführt werden. Diazocine schalten im Vergleich zu herkömmlichen Azobenzolen genau entgegengesetzt: Die thermodynamisch stabile Form ist das *cis*-Isomer, welches nach Belichtung mit einer diskreten Wellenlänge in das *trans*-Isomer überführt werden kann. Darüber hinaus können Diazocine in der Regel quantitativ von der *trans*-Form zurück in die *cis*-Form geschaltet werden.^[55] Im vorliegenden Fall würde das bedeuten, dass der Inhibitor durch Belichtung aktiviert werden könnte und hohe Ausbeuten im PSS in diesem Fall an Wichtigkeit verlieren, solange das

cis-Isomer keine biologische Aktivität aufweist und quantitativ aus der *trans*-Form gebildet wird. Zur Funktionalisierung der inhibitorischen Leitstrukturen **2**, **3** und **4** würde sich beispielsweise das im Arbeitskreis HERGES bereits synthetisierte Diaminodiazocin^[62] **8** eignen (vgl. **Abb. 2.1**), welches über eine Aminverknüpfung in der 2-Position des jeweiligen Heterocyclus eingeführt werden könnte. Der hohe synthetische Aufwand und die schlechten Ausbeuten der Diazocinsynthesen stellen im Vergleich zu den herkömmlichen Azobenzolen einen großen Nachteil dar, weshalb für das „proof of concept“ mit den Azobenzol-funktionalisierten Inhibitoren **5**, **6** und **7** (vgl. **Abb. 2.1**) begonnen werden sollte.

3 Synthese photoschaltbarer Azobenzol-Kinaseinhibitoren

Im folgenden Kapitel werden die Synthesen zur Darstellung photoschaltbarer Kinaseinhibitoren, die eine Azobenzoleinheit beinhalten, detailliert beschrieben. Dabei werden nachfolgend die inhibitorischen Leitstrukturen von 4,5-Diaryloxazol **2**, -thiazol **3** und -methylimidazol **4**, welche in 2-Position mit einer Azobenzoleinheit funktionalisiert werden sollen, diskutiert.

3.1 Oxazolsysteme

3.1.1 Vorarbeiten

Im Rahmen einer Masterarbeit konnten die inhibitorischen Leitstrukturen 3-(2,4-Dimethoxyphenyl)-*N*-{4-[4-(4-fluorphenyl)oxazol-5-yl]pyridin-2-yl}propanamid (**18**) und 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-*N*-{4-[4-(4-fluorphenyl)oxazol-5-yl]pyridin-2-yl}propanamid (**2**) in einer sechsstufigen Synthese erfolgreich hergestellt werden (vgl. **Abb. 3.1**).^[60] Dabei konnte bei ersten biologischen Testungen an der CK1 δ gezeigt werden, dass das 2,5-Substitutionsmuster der Methoxygruppen an der Seitenkette eine deutlich gesteigerte Wirkung gegenüber dem 2,4-Substitutionsmuster aufweist. Aus diesem Grund wurde für alle weiteren Inhibitoren ausschließlich die 2,5-substituierte Seitenkette **19** verwendet.

3 Synthese photoschaltbarer Azobenzol-Kinaseinhibitoren

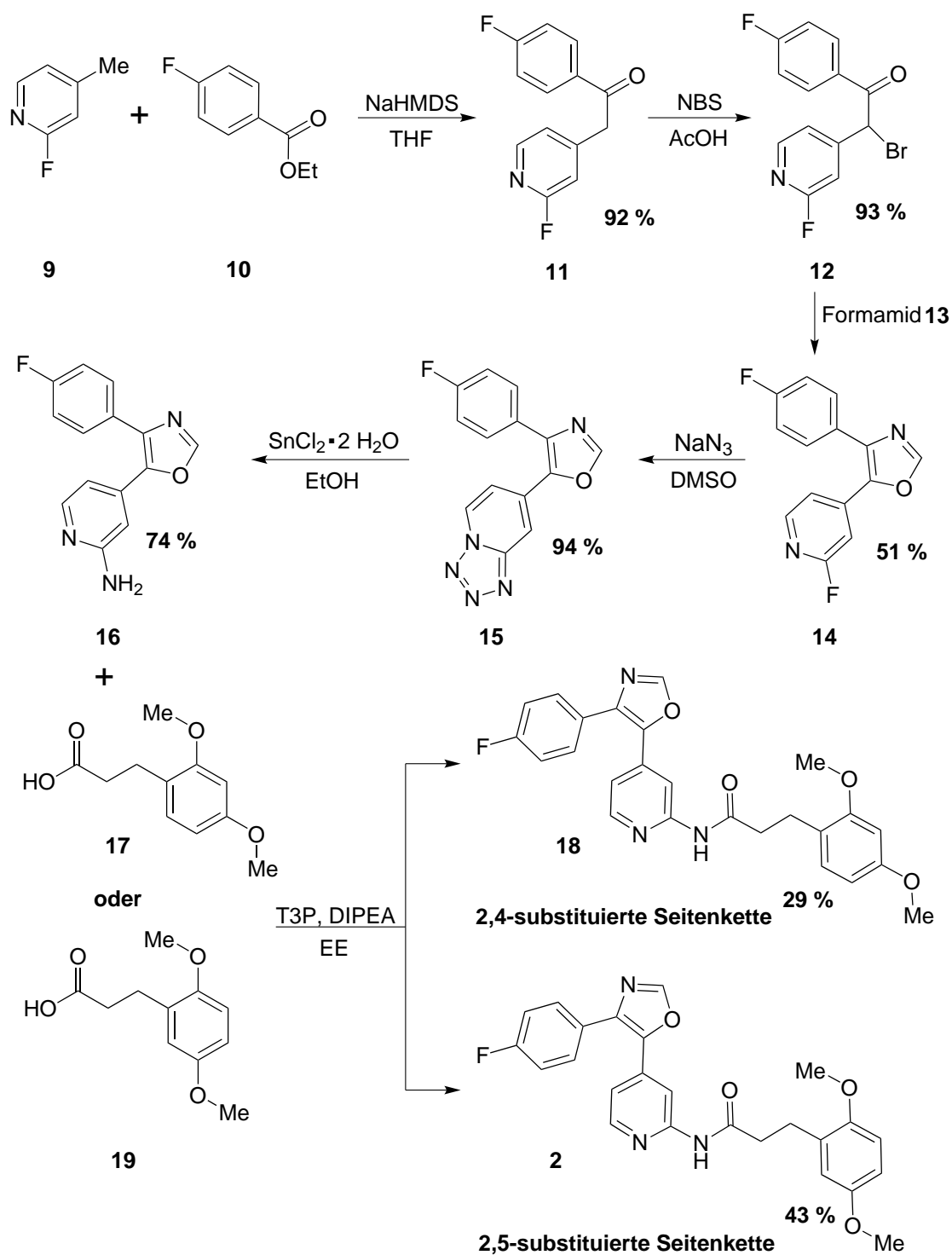


Abb. 3.1: Darstellung der sechsstufigen Syntheseroute zur Herstellung der inhibitorischen Leitstrukturen **18** und **2**.^[60]

Die Azobenzol-Funktionalisierung der Oxazolverbindung **14** sollte über eine Lithiierung der 2-Position des Oxazolrings mit anschließender Umsetzung mit einem Diazoniumsalz erfolgen. Dieses Verfahren hat sich im Arbeitskreis HERGES als eine gängige Methode zur Funktionalisierung von Methylimidazolen in der 5-Position etabliert und sollte auf das Oxazolsystem adaptiert werden.^[63-65] Es zeigte sich allerdings, dass die lithiierte Oxazolspezies nicht stabil ist und sich nicht mit Diazoniumsalzen zum 2-Azo-Oxazol **35** umsetzen ließ.

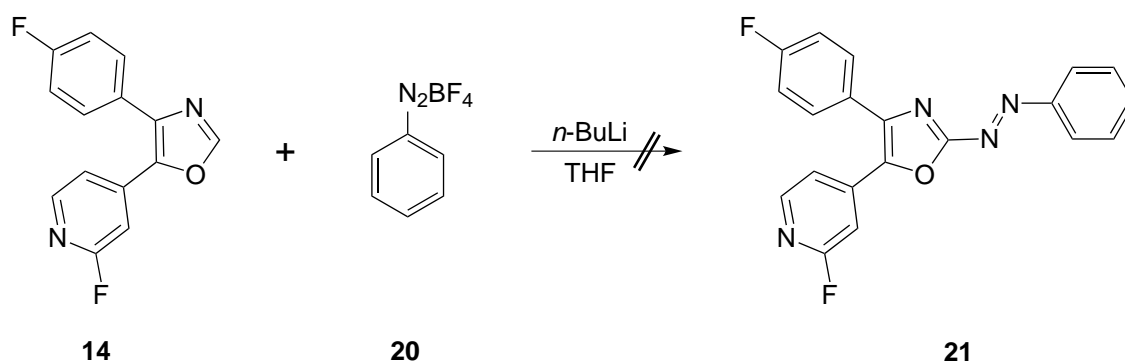


Abb. 3.2: Die Azobenzol-Funktionalisierung des Oxazols **14** über Lithiierung der 2-Position und anschließender Umsetzung mit einem Diazoniumsalz **20** führte nicht zum gewünschten Produkt **21**.^[60]

Oxazole können nach Lithiierung der 2-Position eine Ringöffnung eingehen, welche zu einer Reihe an Nebenprodukten führen kann.^[66-68] Das 2-Lithio-Oxazol **23** und das offene Isonitril-Derivat **24** liegen dabei im Gleichgewicht vor, welches von der Art des eingesetzten Elektrophils und von den Resten in 4- und 5-Position des Oxazols **22** beeinflusst wird.^[69]

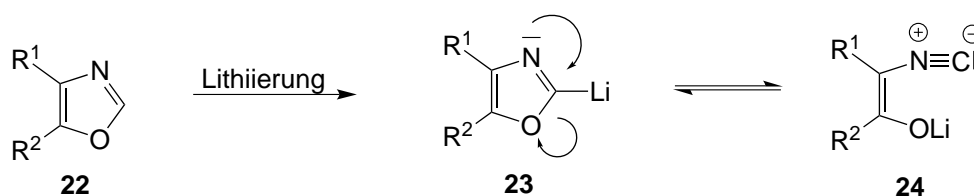


Abb. 3.3: Nach Lithiierung in 2-Position kann das Oxazol **23** durch Ringöffnung zum Isonitril-Derivat **24** umlagern.^[60]

Auch eine Umsetzung in einer konventionellen Azokupplung mit einem *in situ* generierten Diazoniumsalz war nicht zielführend. Dafür scheint das Oxazolsystem nicht

elektronenreich genug zu sein, sodass mit verschiedenen Oxazolsystemen ausschließlich Edukt isoliert werden konnte.^[60]

3.1.2 Metallierung der Oxazol-2-Position nach Knochel

SCHMIDT konnte im Rahmen einer Masterarbeit zeigen, dass sich das Oxazol **14** unter Verwendung eines Zink-Lithium-Komplexes in 2-Position metallieren lässt.^[70] Hierfür wurde nach HAAS *et al.* die sterisch anspruchsvolle Base Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidin (**25**) (LiTMP) mit Zinkchlorid zu dem entsprechenden Zink-Lithiumchlorid-Komplex (TMPZnCl·LiCl) **26** umgesetzt.^[70,71]

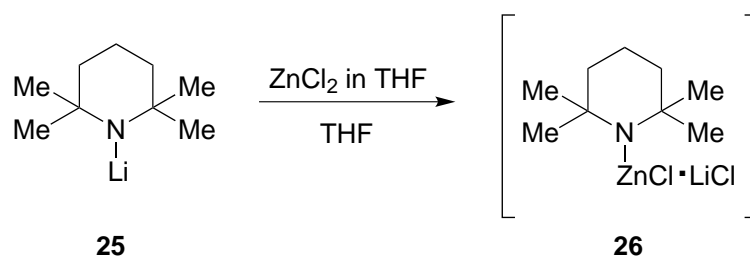


Abb. 3.4: Das KNOCHEL-Salz **26** wird durch Umsetzung von LiTMP **25** mit Zinkchlorid erhalten.^[70]

TMPZnCl·LiCl **26** ist eine sterisch anspruchsvolle Piperidin-Base, welche sich besonders gut für die Metallierung empfindlicher Heterocyclen eignet.^[71,72] Da eine Kohlenstoff-Zink-Bindung im Vergleich stabiler als eine Kohlenstoff-Lithium-Bindung ist, kommt es hier nicht zur Ringöffnung, wie es mit Lithiumbasen beobachtet wurde.^[70,71] Um das 2-Brom-Oxazol **28** herzustellen, wurde das Oxazol **14** mit TMPZnCl·LiCl **26** zum zinkierten Oxazol **27** umgesetzt, welches dann *in situ* durch Zugabe von elementarem Brom zum Produkt **28** reagierte (**Abb. 3.5**).

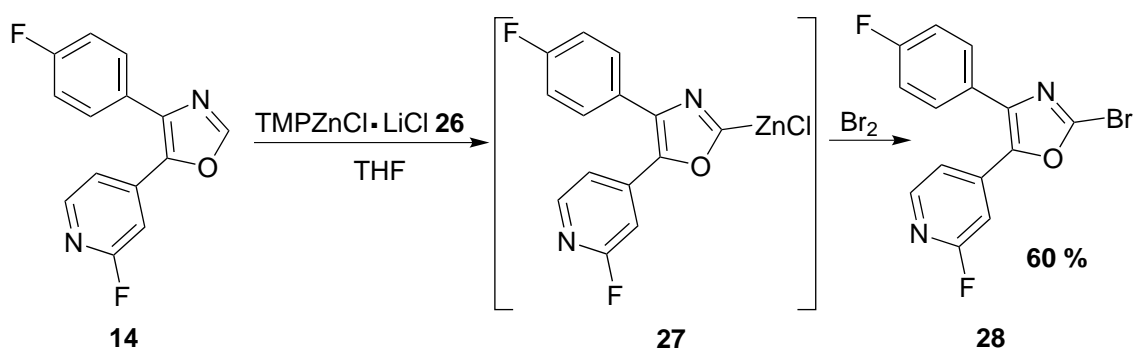


Abb. 3.5: Im ersten Schritt wurde das Oxazol **14** unter Verwendung des KNOCHEL-Salzes TMPZnCl·LiCl **26** in 2-Position metalliert und konnte dann durch Zugabe von elementarem Brom zum 2-Brom-Oxazol **28** umgesetzt werden.^[70]

Diese Bromierungsmethode der Oxazol-2-Position sollte auf das Oxazolsystem mit Seitenkette **2** angewendet werden. Dabei fand die Bromierungsreaktion allerdings nicht an der gewünschten 2-Position des Oxazols, sondern an der 5-Position des 2,5-Dimethoxyphenylrings der Seitenkette statt. Das Nebenprodukt **29** konnte mit einer hohen Ausbeute von 87 % isoliert werden. Vermutlich ist eine direkte Metallierung in Nachbarschaft zur Methoxygruppe gegenüber der Metallierung der Oxazol-2-Position bevorzugt. Setzt man das erhaltene Produkt **29** unter den gleichen Bedingungen erneut ein, findet die Bromierung an der 5-Position des Pyridinrings statt. Dieses Produkt wurde nicht isoliert, sondern lediglich das Rohprodukt ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht.

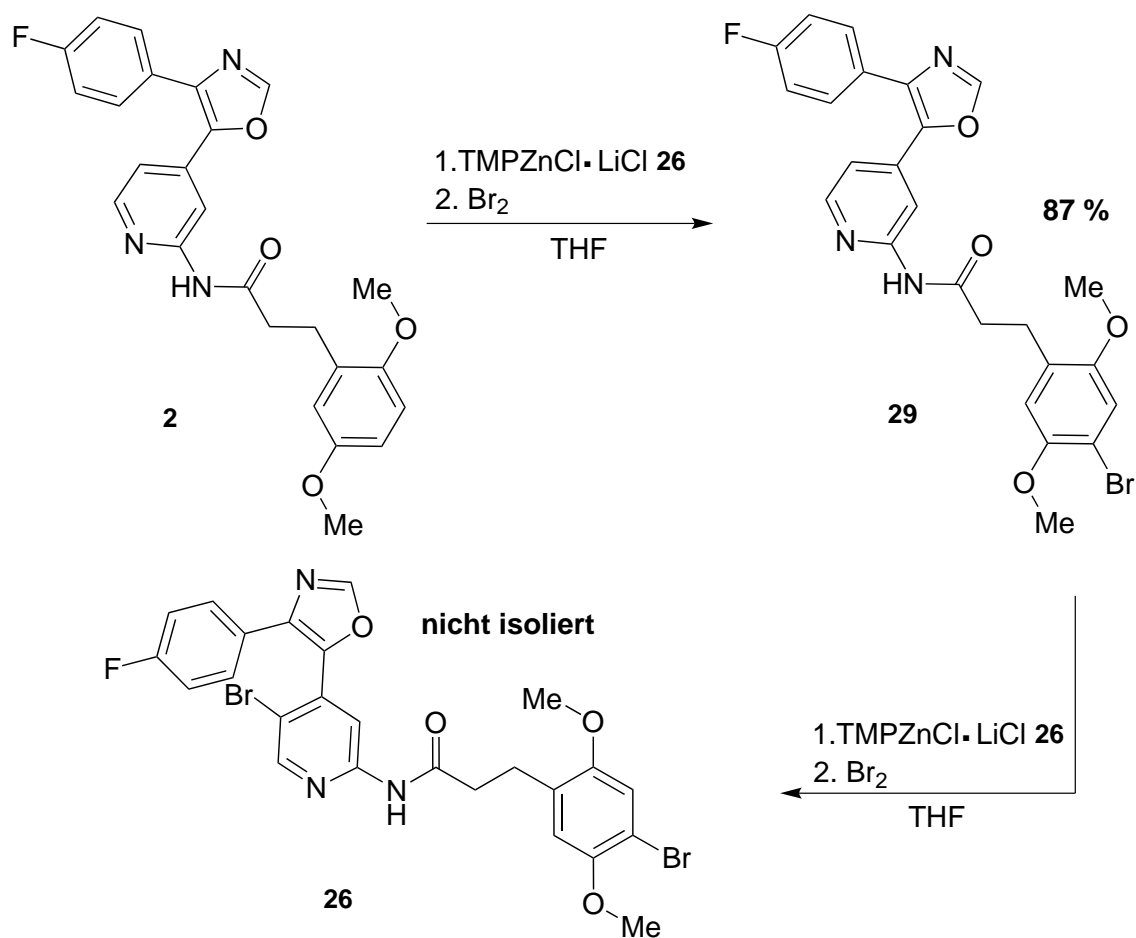


Abb. 3.6: Nach Zinkierung des Oxazols **2** und anschließender Umsetzung mit elementarem Brom konnte nicht das 2-Brom-Oxazol **31**, sondern das Bromierungsprodukt **29** am Phenylring der Seitenkette erhalten werden. Nach erneuter Umsetzung fand eine Bromierung an der 5-Position des Pyridinrings statt.^[70]

Das Oxazol **2** mit Seitenkette weist im Vergleich zum Oxazol **14** an der 2-Position des Pyridinrings statt eines Fluors eine Amidfunktion auf. Der 2-Fluorpyridinring ist durch den starken -I-Effekt des Fluors elektronenarm. Durch die Einführung der Amidgruppe mit starkem +M-Effekt scheint die Elektronendichte im Pyridinring in dem Maße erhöht zu sein, dass die Metallierung nicht in Oxazol-2-Position, sondern bevorzugt in *para*-Position zur Amidfunktion abläuft. Gleiche Beobachtungen wurden auch mit anderen Amidresten und dem freien Amin von SCHMIDT gemacht.^[70] Das 2-Brom-Oxazol **28** mit Fluor in der Pyridin-2-Position stellt ein geeignetes Ausgangsmaterial zur Aminfunktionalisierung der Oxazol-2-Position dar. Gerade im

Hinblick auf eine mögliche Einführung des Diaminodiazocins **8** über eine BUCHWALD-HARTWIG-Kreuzkupplung könnte es ein zentrales Zwischenprodukt darstellen.

3.1.3 Synthese von

4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)oxazol-2-amin (**33**)

Zur Darstellung von 2-Azo-Oxazolverbindungen könnte das 2-Amino-Oxazol ein wichtiges Intermediat darstellen. Hierfür wurde nach einer Synthesevorschrift von SCHMIDT gearbeitet.^[70] Dabei wurde das 2-Brom-Oxazol **28** in Dimethylformamid (DMF) gelöst und zu einer wässrigen Ammoniaklösung getropft. In dieser nucleophilen Aromatensubstitution greift das Ammoniak nucleophil an der 2-Position des Oxazols an und substituiert das Brom. Das 2-Amino-Oxazol **33** konnte mit einer Ausbeute von 18 % erhalten werden, als Hauptprodukt mit 66 % Ausbeute wurde allerdings das dimethylamin-substituierte Produkt **32** erhalten (vgl. **Abb. 3.7**).

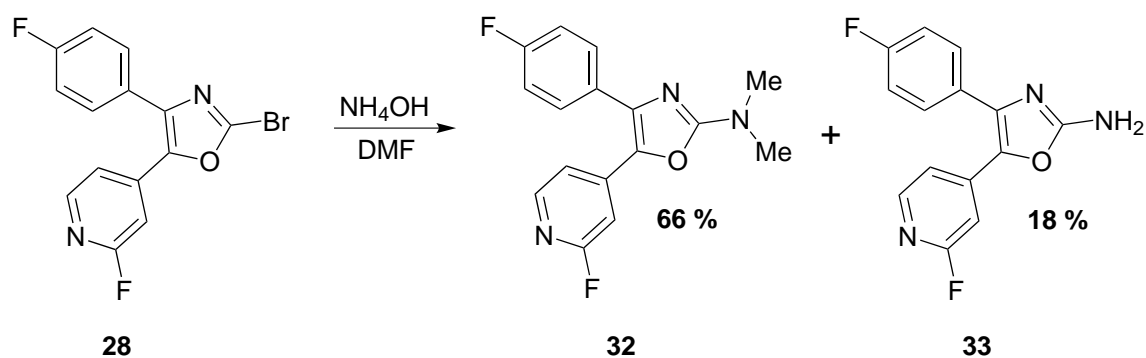


Abb. 3.7: Durch Umsetzung des 2-Brom-Oxazols **28** in DMF mit wässriger Ammoniaklösung konnte das 2-Amino-Oxazol **33** erhalten werden. Als Hauptprodukt entstand jedoch das dimethylamin-substituierte Produkt **32**.^[70]

DMF kann durch Licht- oder Wärmeeinwirkung in Dimethylamin zerfallen, welches ein starkes Nucleophil darstellt. Die Bildung dieses Nebenproduktes **32** konnte durch Austausch des Lösungsmittels behoben werden, sodass durch Verwendung von 1,4-Dioxan als Lösungsmittel das 2-Amino-Oxazol **33** in einer sehr guten Ausbeute von 96 % erhalten werden konnte.

Das 2-Amino-Oxazol **33** sollte nun im nächsten Schritt in einer BAEYER-MILLS-Reaktion^[73-75] zum 2-Azo-Oxazol **35** umgesetzt werden. In dieser Reaktion wird

ein aromatisches Amin mit einer aromatischen Nitrosoverbindung umgesetzt. Dabei wird die Nitrosokomponente nucleophil von dem Amin angegriffen und unter Wasserabspaltung bildet sich die Azobrücke. Diese Reaktion kann sowohl basisch als auch sauer katalysiert durchgeführt werden. Die Reaktion wurde mit kommerziell erhältlichem Nitrosobenzol **34** sowohl sauer (Eisessig oder wässrige HCl) als auch basisch^[76] (wässr. Natirumhydroxidlösung und Pyridin) mit verschiedenen Lösungsmitteln und Temperaturen getestet. In keiner dieser Reaktionen konnte Produktbildung nachgewiesen werden, sondern in den meisten Fällen 50-70 % des Edukts **33** zurück gewonnen werden.

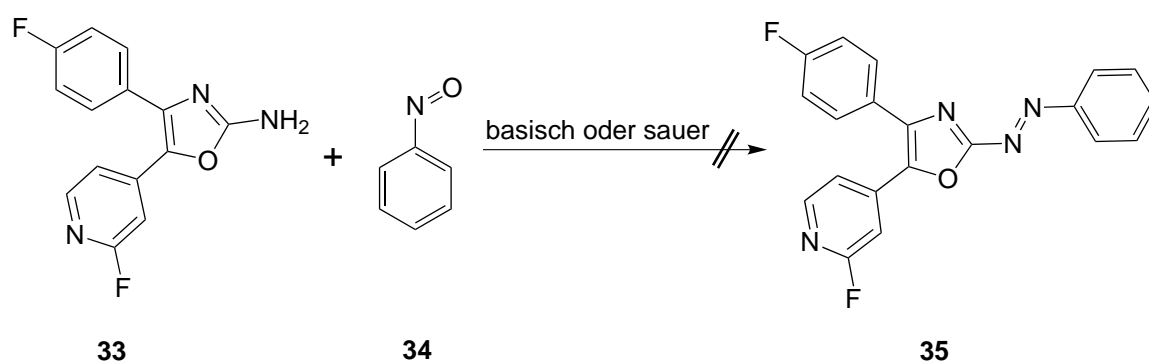


Abb. 3.8: Die Umsetzung des 2-Amino-Oxazols **28** mit Nitrosobenzol **34** unter sauren oder basischen BAEYER-MILLS-Bedingungen führte in keinem Fall zur gewünschten Azoverbindung **35**.

Es wurde ebenfalls getestet, ob es möglich ist 2-Amino-Oxazol **28** mit Oxon zur Nitrosoverbindung zu oxidieren und *in situ* unter sauren oder basischen Bedingungen mit Anilin **36** umzusetzen. Auch hier konnte keine Produktbildung nachgewiesen werden. Ferner ist es wahrscheinlich, dass sich die Nitrosoverbindung aus dem 2-Amino-Oxazol **28** gar nicht erst gebildet hat. Da mit keiner der getesteten Synthesebedingungen das Produkt **35** erhalten werden konnte, ist davon auszugehen, dass die Azoverbindung **35** sich nicht über eine BAEYER-MILLS-Reaktion herstellen lässt.

3.1.4 Einführung der Azofunktion über den Oxazolringschluss

Eine weitere Möglichkeit, die 2-Azo-Oxazolverbindung **35** zu erhalten, ist die Einführung der Azofunktion über den Oxazolringschluss. Dieses Verfahren wurde schon 1950 von BEYER *et al.* angewendet, um 2-Thiazol-Azoverbindungen darzustellen.^[77]

Hierfür setzten die Autoren 3,4-Diaryl- α -Bromketon mit 1-Phenylthiosemicarbazid (**38**) um. Nach erfolgreichem Ringschluss kann das Hydrazinderivat *in situ* zur Azoverbindung oxidiert werden. Diese alternative Synthese wurde mit 2-Brom-1-(4-fluorphenyl)-2-(2-fluorpyridin-3-yl)ethanon (**12**) und 1-Phenylsemicarbazid (**37**) in trockenem Ethanol und katalytischen Mengen Salzsäure getestet. Aber auch hier konnte keine Umsetzung festgestellt werden. Beide Edukte **12** und **37** konnten nach säulenchromatographischer Aufreinigung wieder zurück gewonnen werden.

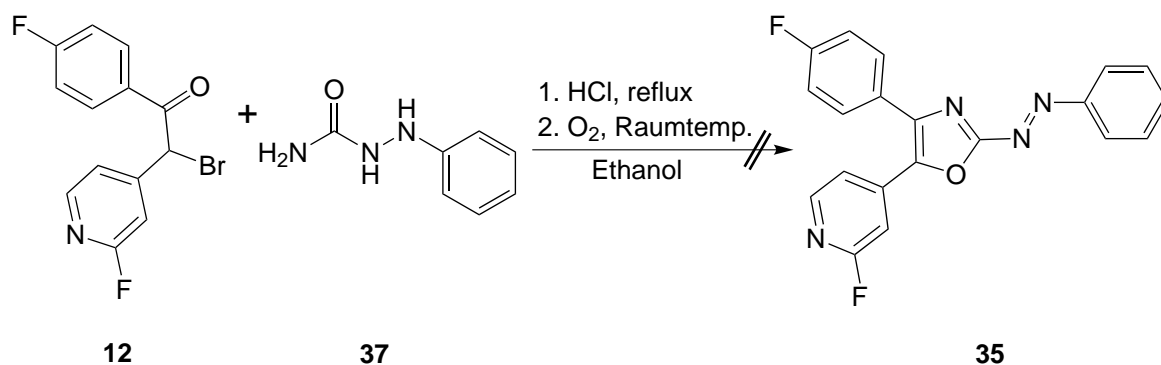


Abb. 3.9: Die Einführung einer Azobenzolvorstufe über den Oxazolringschluss mit dem Bromketon **12** und 1-Semicarbazid (**37**) mit anschließender *in situ* Oxidation war nicht erfolgreich.

Die Amidgruppe des Semicarbazids **37** scheint nicht reaktiv genug zu sein, um das Oxazol zu bilden. Außerdem zeigt das Semicarbazid **37** eine unerwartete Stabilität, da es durch Einleitung von Sauerstoff nicht zur Azoverbindung oxidiert wurde und nach säulenchromatographischer Aufreinigung zurück gewonnen werden konnte.

Die durchgeführten Versuche sowohl in den Vorarbeiten als auch im Rahmen dieser Doktorarbeit zeigen deutlich, dass es wahrscheinlich nicht möglich ist, 2-Azo-Oxazole herzustellen. Diese Vermutung wird durch das Fehlen entsprechender Veröffentlichungen verstärkt. Durchgeführte Testreaktionen zur Funktionalisierung des 2-Brom-Oxazols **28** mit dem Diaminodiazocin **8** werden hier nicht näher diskutiert. Unabhängig davon, dass alle Synthesversuche erfolglos blieben, wurde im Arbeitskreis HERGES ein Diazocin entwickelt,^[78,79] welches synthetisch deutlich besser zugänglich ist und erfolversprechende photochemische Eigenschaften aufweist, sodass die Verwendung des Diaminodiazocins **8** verworfen wurde (vgl. Kapitel 4).

3.2 Thiazolsysteme

3.2.1 Einführung der Azofunktion über den Thiazolringschluss

Nachdem es durch verschiedene Synthesewege nicht gelang, das 2-Azo-Oxazol **35** herzustellen, wurde das Augenmerk auf das analoge 4,5-Diaryl-Thiazolsystem **47** gelegt. Der strukturelle Unterschied zwischen den Leitstrukturen liegt in dem Austausch des Sauerstoffatoms im Heterocyclus durch ein Schwefelatom.

Hierfür wurde die Einführung der Azoverbindung über die Bildung des Heterocyclus nach BEYER *et al.* angewendet.^[77] Diese Synthese hat für das entsprechende Oxazolsystem zu keiner Produktbildung geführt, allerdings haben BEYER *et al.* die Ringschlussmethode erfolgreich für Thiazolsysteme verwendet. Unter Sauerstoffausschluss wurde das α -Bromketon **12** mit 1-Phenylthiosemicarbazid (**38**) in trockenem Ethanol säurekatalytisch umgesetzt und nach anschließender *in situ* Oxidation durch Luftsauerstoff konnte die 2-Azo-Thiazolverbindung **39** (vgl. Abb. 3.10) erhalten werden.

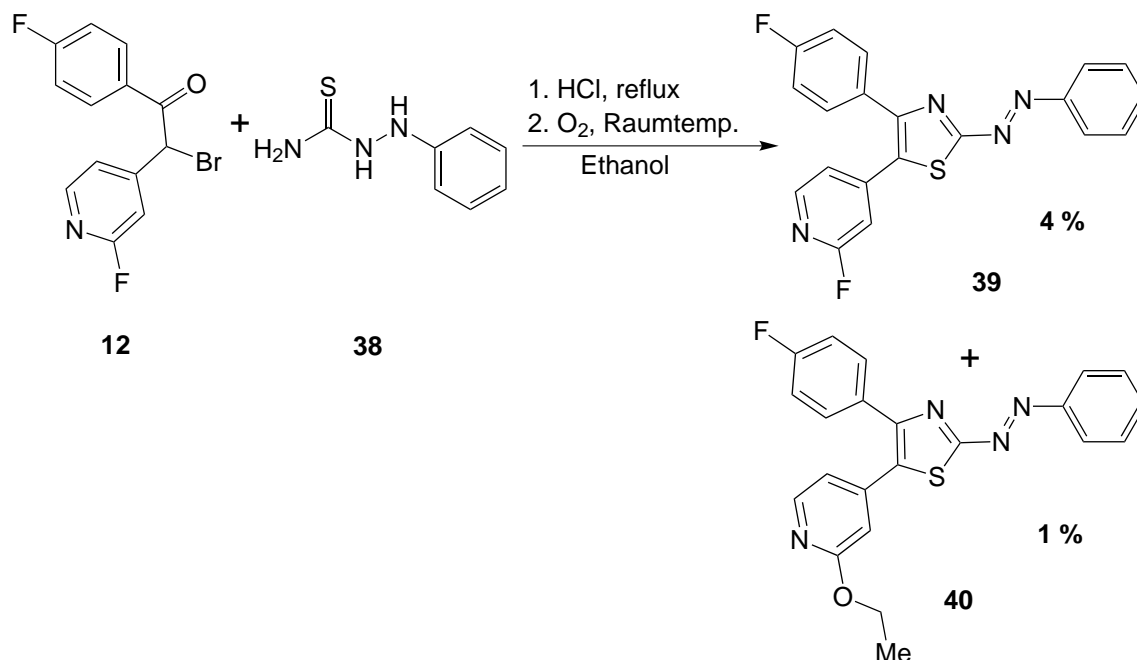


Abb. 3.10: Die Einführung einer Azobenzolvorstufe über den Thiazolringschluss mit dem α -Bromketon **12** und 1-Phenylthiosemicarbazid (**38**) mit anschließender *in situ* Oxidation führte zum gewünschten 2-Azo-Thiazol **39**. Als Nebenprodukt wurde die an der Pyridin-2-Position durch Ethanol substituierte Azoverbindung **40** erhalten.

Der Schwefel des 1-Phenylthiosemicarbazids (**38**) ist im Vergleich zum Sauerstoff des Semicarbazids **37** deutlich nucleophiler, sodass ein nucleophiler Angriff am α -Bromketon **12** stattfinden kann. Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass sich das Thiosemicarbazid **38** in Lösung an Luft schnell von blassgelb zu einem für Azoverbindungen charakteristischen orangenen Farbton verfärbt. Dies spricht für die Oxidation des Hydrazins zur Azoeinheit. Für das analoge Semicarbazid **37** konnten diese Beobachtungen nicht gemacht werden.

Bei dieser Reaktion hat sich als Nebenprodukt die an der Pyridin-2-Position durch Ethanol (vgl. **Abb. 3.10**) substituierte Azoverbindung **40** gebildet, welche sich durch mehrfach durchgeführte säulenchromatographische Aufreinigung nicht vom Produkt **39** abtrennen ließ. Vermutlich wird der Pyridinring durch die säurekatalytischen Bedingungen protoniert und das Fluoratom kann so durch das wenig nucleophile Ethanol in einem Additions-Eliminierungs-Mechanismus nucleophil substituiert werden. Die vermehrten säulenchromatographischen Auftrennungsversuche sind Grund dafür, dass Produkt **39** und Nebenprodukt **40** nur in einer Gesamtausbeute von 5 % erhalten werden konnten. Durch Austausch des Lösungsmittels von Ethanol zu THF konnte das 2-Azo-Thiazol **39** sauber in einer moderaten Ausbeute von 38 % erhalten werden.

Diese Azoverbindung **39** stellt ein gutes Testsystem dar, um die photochemischen Eigenschaften zu evaluieren (vgl. Kapitel 5, Photochemische Charakterisierung), jedoch handelt es sich noch nicht um ein inhibitorisches System. Für die Bindung des Inhibitors in der Bindetasche ist die Wechselwirkung mit der *Hinge*-Region essenziell. Hierfür muss der Pyridinring an der 2-Position mit einer Amidfunktion ausgestattet sein, um die Wasserstoffbrückenbindungen in der *Hinge*-Region bedienen zu können (Imitation von Adenin des ATPs).^[31,80] Die erhaltene Azoverbindung **39** kann nicht nachträglich an der Pyridin-2-Position amidiert werden, da hierfür TSCHITSCHIBABIN-ähnliche Bedingungen nötig sind, welche mit der Azobenzolfunktion nicht kompatibel sind.^[81] Aus diesem Grund muss das Thiazolgerüst unter Verwendung eines 2-Aminopyridin-Bausteins aufgebaut werden.

3.2.2 Synthese des 2-Azo-Thiazol-Inhibitors **6** mit Seitenkette

Zum Aufbau des Azo-Thiazols **6** mit amid-verknüpfter Seitenkette wurde statt 2-Fluor-4-methylpyridin (**9**) das analoge 2-Amino-4-methylpyridin (**41**) verwendet.

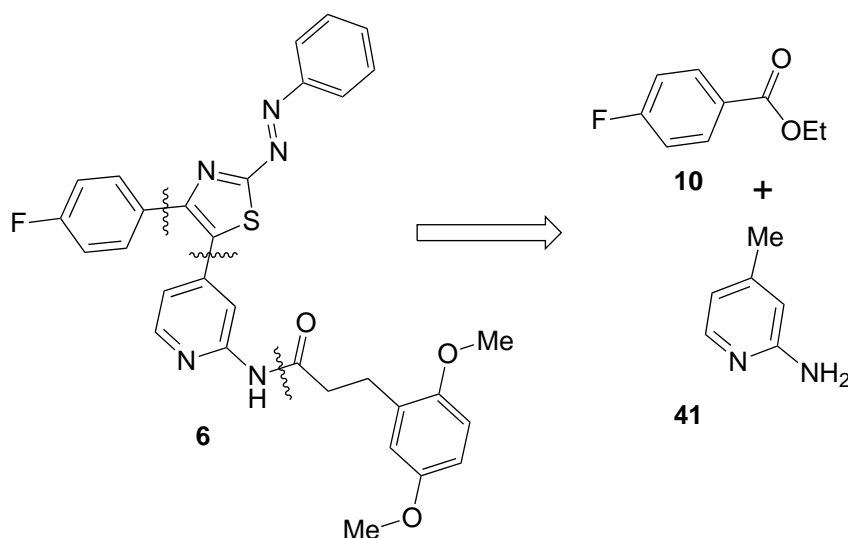


Abb. 3.11: Zum Aufbau des Azo-Thiazols **6** mit amid-verknüpfter Seitenkette wurde vom 2-Amino-4-methylpyridin (**41**) ausgegangen.

Bevor das Pyridinderivat **41** jedoch in einer nucleophilen Substitution mit dem Ethyl-4-fluorbenzoat (**10**) zum entsprechenden Ethanonderivat umgesetzt werden kann, muss die Aminogruppe geschützt werden. Hierfür sollte *tert*-Butyloxycarbonyl (Boc) als Schutzgruppe verwendet werden. Die gängige Methode zur Boc-Schätzung von Aminen ist die Umsetzung des entsprechendenamins mit Di-*tert*-Butyldicarbonat (Boc-Anhydrid) in THF bei Raumtemperatur.^[82] Dabei konnte allerdings als Hauptprodukt nicht das boc-geschützte Aminopyridinderivat **43**, sondern das Harnstoffderivat **42** mit 35 % Ausbeute isoliert werden (vgl. **Abb. 3.12**). Aromatische Amine können während der Schätzungsreaktion zu Isocyanaten umlagern, welche dann aufgrund ihrer Reaktivität zügig mit einem noch ungeschützten Amin zum Harnstoffderivat weiter reagieren. Nach GREENE soll diese Nebenreaktion durch Zugabe von katalytischen Mengen *N*-Methylimidazol verhindert werden, welches in Bezug auf diese Reaktion jedoch nicht bestätigt werden konnte.^[82]

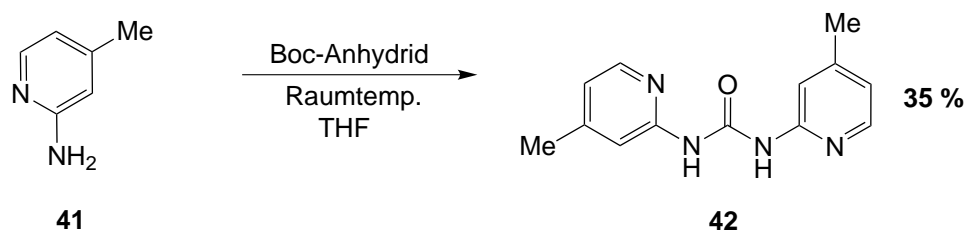


Abb. 3.12: Bei der Umsetzung von 2-Amino-4-methylpyridin (**41**) mit Boc-Anhydrid in THF ist nicht das geschützte Produkt **43**, sondern das Harnstoffderivat **42** entstanden.

Die Bildung des Harnstoffderivates **42** konnte jedoch durch die Verwendung von *t*-Butanol als Lösungsmittel verringert werden, sodass das geschützte Aminopyridin **43** in einer moderaten Ausbeute von 68 % erhalten werden konnte.^[83,84]

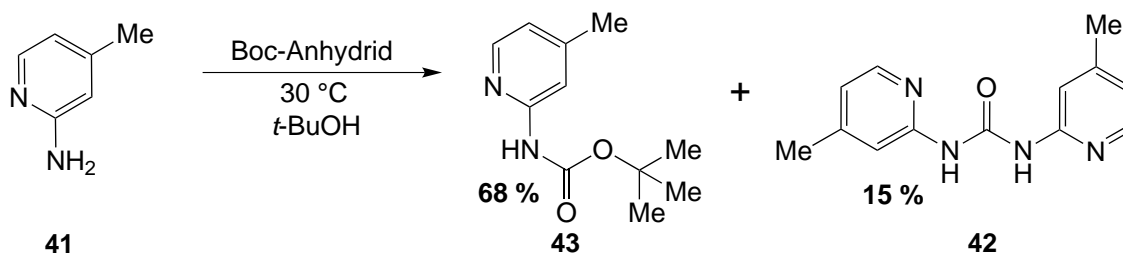


Abb. 3.13: Unter Verwendung von *t*-Butanol als Lösungsmittel wird das geschützte Aminopyridin **43** als Hauptprodukt erhalten und die Bildung des Harnstoffderivats **42** verringert.

Das Harnstoffderivat **42** entsteht zwar noch in einer Ausbeute von 15 %, kann aber durch säulenchromatographische Aufreinigung leicht vom Produkt **43** abgetrennt werden. Zum einen stabilisiert *t*-Butanol mit seinen protisch-polaren Eigenschaften die Zwischenstufe zum geschützten Aminopyridin **43**, sodass die Umlagerung zum Isocyanatderivat und die anschließende Bildung des Harnstoffderivats **42** vermutlich nur noch untergeordnet stattfinden kann. Zum anderen kann *t*-Butanol konkurrierend zum 2-Aminopyridin **41** ebenfalls nucleophil an dem gebildeten Isocyanatderivat angreifen und das gewünschte Produkt **43** bilden.

Im nächsten Schritt sollte das Ethanongerüst **44** durch Umsetzung des boc-geschützten Aminopyridins **43** mit Ethyl-4-fluorbenzoat (**10**) nach LAUFER *et al.*^[84] und HALEKOTTE^[83] aufgebaut werden. Hierzu sollte das geschützte Aminopyridin **43** mit Natrium-bis(trimethylsilyl)amid (NaHMDS) an der Methylgruppe deprotoniert

werden und kann anschließend nucleophil die Estergruppe angreifen. Bei der Reaktionsdurchführung zeigte sich allerdings, dass die Boc-Schutzgruppe gegenüber der starken Base nicht stabil zu sein scheint und kein Produkt erhalten werden konnte.

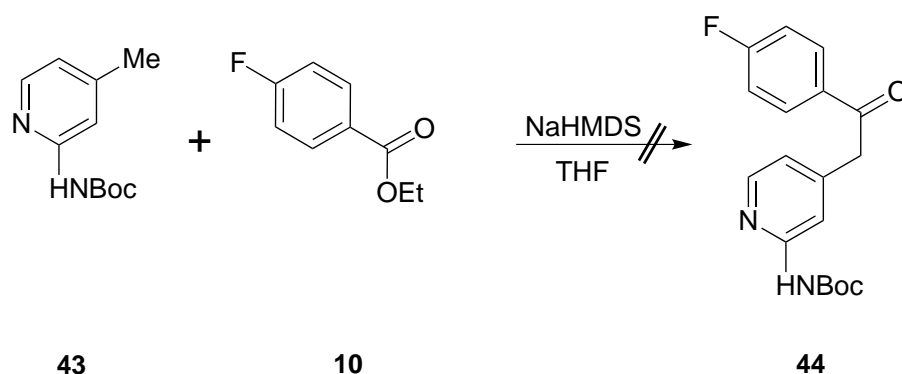


Abb. 3.14: Die Umsetzung des boc-geschützten Aminopyridins **43** mit NaHMDS und dem Fluorphenylester **10** führte nicht zur Produktbildung.

Beim langsamen Zugeben der Base NaHMDS verfärbte sich die Reaktionslösung von farblos zu schwarz und es konnten auf dünnschichtchromatographischen Analysen keine UV-aktiven Substanzen mehr identifiziert werden. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von HALEKOTTE gemacht.^[83]

Das Amidproton könnte von NaHMDS deprotoniert werden und so zur Zersetzungsreaktion führen. Aus diesem Grund wurde im nächsten Schritt nach XUE *et al.*^[85] und HALEKOTTE^[83] eine zweite Boc-Schutzgruppe eingeführt. Hierfür wurde das einfach boc-geschützte Aminopyridin **43** mit Boc-Anhydrid in THF unter Verwendung von Dimethylaminopyridin (DMAP) als nucleophiler Katalysator bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach verschiedenen Optimierungsansätzen und dem Einsatz eines Überschusses an Boc-Anhydrid konnte das doppelt boc-geschützte Aminopyridin **45** mit einer guten Ausbeute von 99 % erhalten werden.

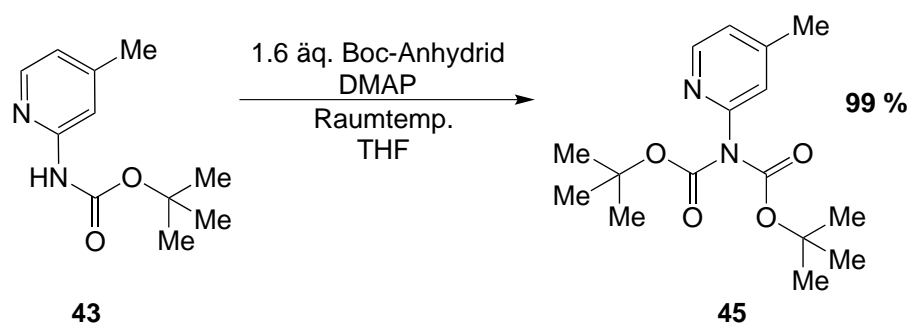


Abb. 3.15: Die zweite Boc-Schutzgruppe konnte durch Umsetzung des einfach boc-geschützten Aminopyridins **43** mit Boc-Anhydrid in THF unter Verwendung von DMAP als Katalysator in einer Ausbeute von 99 % eingeführt werden.

Ausgehend vom ungeschützten Aminopyridin **41** war es nicht möglich direkt das doppelt boc-geschützte Produkt **45** zu erhalten. Hierbei wurde bei verschiedenen Testreaktionen immer ein Gemisch aus einfach und doppelt boc-geschütztem Produkt **43** und **45** erhalten. Die doppelt boc-geschützte Verbindung **43** konnte anschließend mit Ethyl-4-fluorbenzoat (**10**) und NaHMDS in THF zum Ethanonderivat **44** umgesetzt werden. Bei dieser Reaktion wurde eine Boc-Schutzgruppe abgespalten, sodass die einfach boc-geschützte Verbindung **44** nach Optimierungsansätzen in einer Ausbeute von 60 % isoliert werden konnte (vgl. **3.16**).

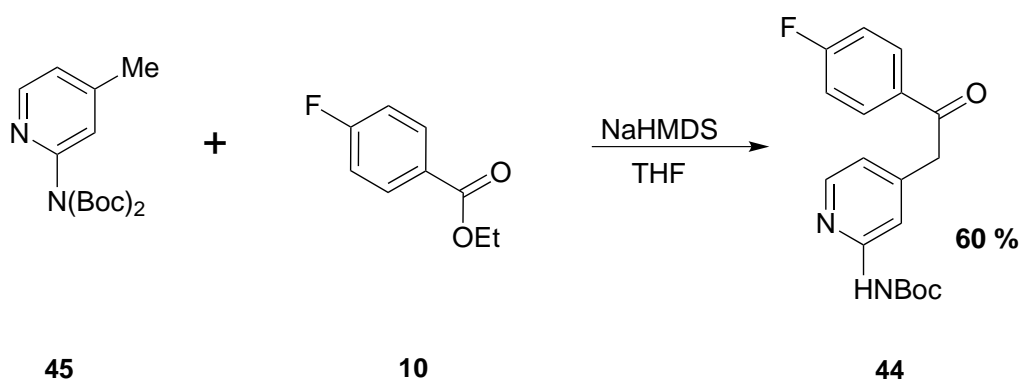


Abb. 3.16: Das doppelt boc-geschützte Aminopyridin **43** lässt sich unter Abspaltung einer Schutzgruppe mit NaHMDS und Ethyl-4-fluorbenzoat (**10**) zum Ethanonderivat **44** umsetzen.

Die Optimierungsansätze zeigten, dass die besten Ausbeuten erhalten werden konnten, wenn beide Edukte **43** und **10** in einer konzentrierten THF-Lösung vorlegt und langsam NaHMDS hinzutropft wurde. Bei deutlich verdünnter Reaktionslösung wur-

de eine signifikant geringere Ausbeute von 15-25 % erhalten. Das spricht dafür, dass die Deprotonierung der Methylgruppe gegenüber dem Angriff der Boc-Schutzgruppe nicht bevorzugt ist und somit nicht schneller abläuft. Diese Hypothese wird auch von der Tatsache bestärkt, dass immer kleine Mengen des einfach boc-geschützten Edukts **43** entstanden sind, welche den Aufreinigungsprozess erschwerten. Der Pyridinstickstoff und das Amid des geschützten Aminopyridins **43** können ein Wasserstoffbrückenbindungsaddukt mit der analogen Amid- und Pyridinfunktion des Ethanoderivats **44** bilden. Dieser 1:1-Komplex wurde sogar nach säulenchromatographischer Aufreinigung sauber isoliert.

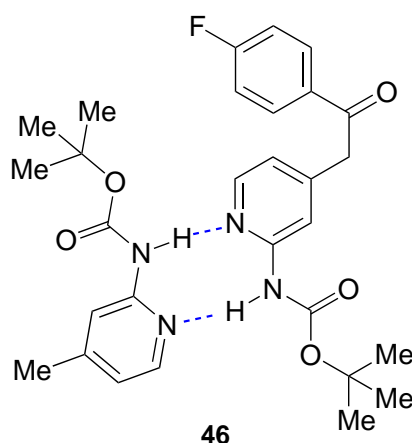


Abb. 3.17: Das einfach boc-geschützte Aminopyridin **43** kann über das 2-Amidopyridin-Motiv mit dem Ethanoderivat **44** feste Wasserstoffbrückenbindungen bilden.

Daher hat sich die Umkristallisation aus Methanol für diese Verbindung als Aufreinigungsmethode bewährt. Zunächst kristallisiert das saubere Produkt **44**, erst nach Einengen der Mutterlauge und erneuter Kristallisation fallen kleine Mengen des einfach boc-geschützten Aminopyridins **43** mit aus.

Im nächsten Schritt musste die α -Position zur Carbonylfunktion bromiert werden. Dazu wurde analog zur Darstellung des α -Bromketons **12** mit einem Fluorsubstituenten in der Pyridin-2-Position das Ethanoderivat **44** mit NBS in Eisessig bei Raumtemp. umgesetzt.^[60] Dabei stellte sich heraus, dass das Ethanoderivat **44** durch die veränderten elektronischen Eigenschaften des Pyridinrings reaktiver ist und bei Einsatz eines geringen Überschusses an NBS ein Gemisch aus einfach und

doppelt bromiertem Produkt entstand. Die Mehrfachbromierung konnte durch äquimolare Mengen von NBS und durch Verdünnung des Eisessigs mit Dichlormethan (DCM) unterbunden werden, sodass das Produkt **47** in einer hohen Ausbeute von 97 % erhalten wurde.

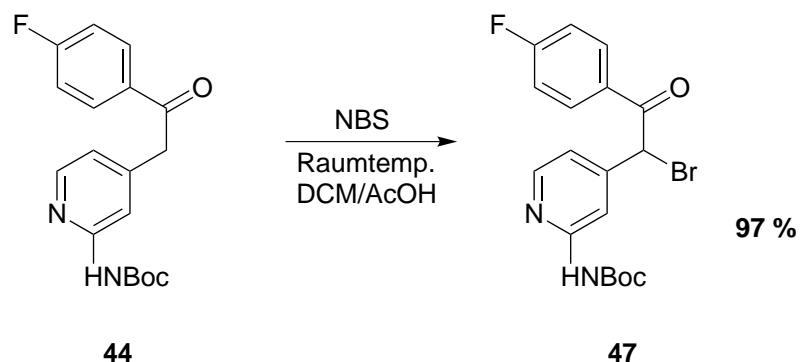


Abb. 3.18: Das Ethanoderivat **44** konnte mit NBS in einem DCM/ACOH-Gemisch in nahezu quantitativen Ausbeuten in α -Position bromiert werden.

Das erhaltene α -Bromketon **47** konnte im nächsten Schritt mit 1-Phenylthiosemicarbazid (**38**) in einer Thiazolringschlussreaktion und anschließender Oxidation des Hydrazinrestes mit Sauerstoff zur Azoverbindung **48** umgesetzt werden. Das Produkt **48** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung an basischem Aluminiumoxid in einer moderaten Ausbeute von 42 % erhalten werden (vgl. **Abb. 3.19**). Diese Ausbeute ist mit der 39 prozentigen Ausbeute des 2-Azo-Thiazols **39** mit Fluor in der 2-Position des Pyridinrings vergleichbar. Anschließend wurde die Boc-Schutzgruppe mit wässriger HCl-Lösung in Ethylacetat abgespalten und das entschützte Produkt **49** konnte mit 97 % isoliert werden. Die Seitenkette **19** wurde dann im letzten Reaktionsschritt über eine Peptidkupplung eingeführt. Das Amin ist aufgrund seiner Stellung zum aromatischen Pyridin und der direkten Nachbarschaft zum Pyridinstickstoff besonders unreaktiv. Um trotzdem zufriedenstellende Ausbeuten zu erhalten, hat sich Tripropylphosphonsäureanhydrid (T3P) als Peptidkupplungsreagenz bei hohen Temperaturen bewährt.^[60,86–88]

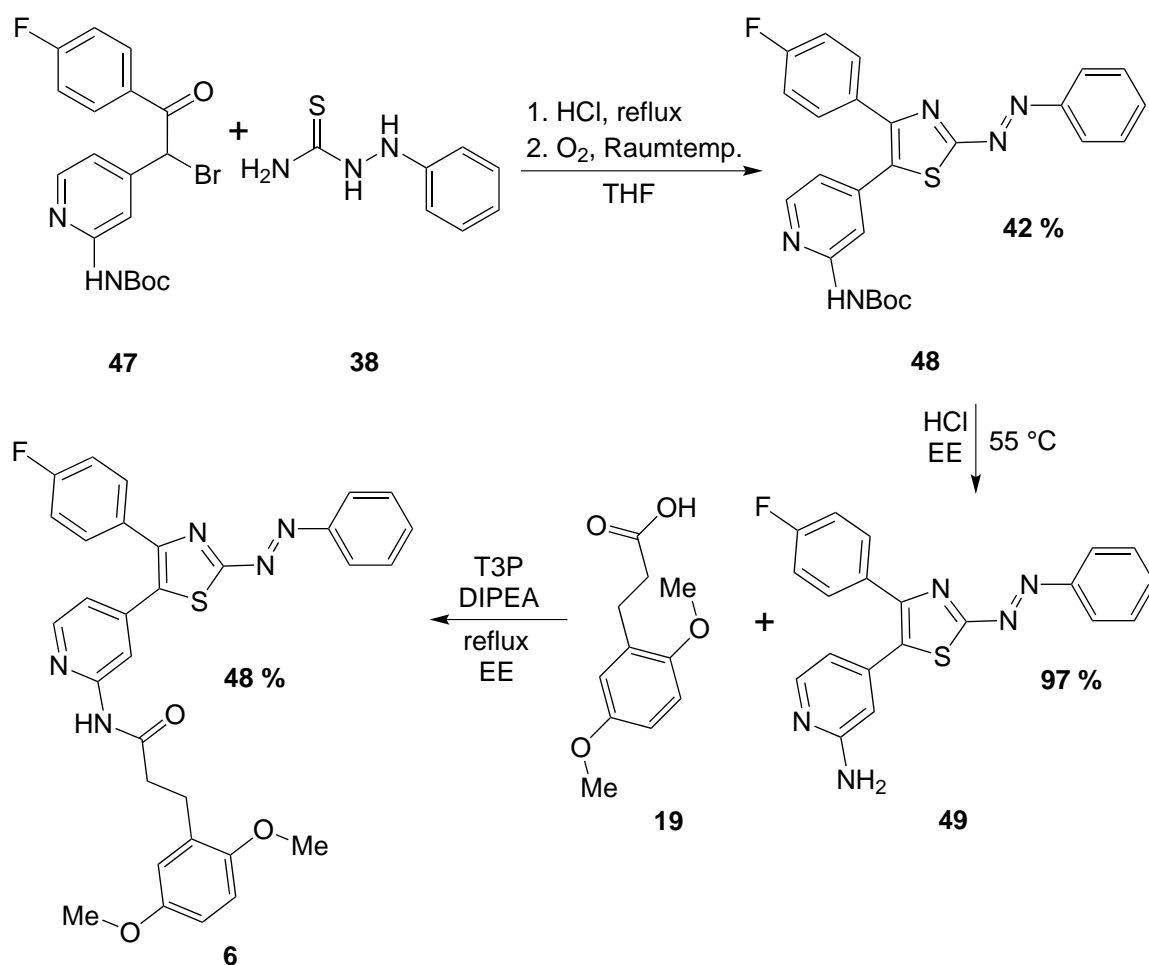


Abb. 3.19: Das α -Bromketon **47** konnte durch Umsetzung mit 1-Phenylthiosemicarbazid (**38**) und anschließender Oxidation zum 2-Azo-Thiazol **48** umgesetzt werden. Nach Entschützung des Amins **48** kann der vollständige Inhibitor **6** durch Einführung der Seitenkette **19** *via* Peptidkupplung erfolgreich hergestellt werden.

Die Seitenkette zur Darstellung des 2-Azo-Thiazol-Inhibitors **6** konnte unter Verwendung von T3P als Kupplungsreagenz, Diisopropyletylamin (DIPEA) als Hilfsbase und Refluxieren in Ethylacetat mit einer Ausbeute von 48 % eingeführt werden. Das 2-Azo-Thiazol **6** mit Seitenkette stellt den ersten photoschaltbaren Zielinhibitor mit Azobenzol als Schalteinheit dar.

Leider zeigte der 2-Azo-Thiazol-Inhibitor **6** in photochemischen Untersuchungen nicht die gewünschten Eigenschaften. Die Halbwertszeit beträgt in DMSO nur 13 min, was kürzer ist als der zeitliche Aufwand eines Kinase-Affinitäts-Assays. Außerdem weist die Verbindung eine konzentrationsabhängige Schaltung auf: Im NMR (DMSO)

konnten nach Belichtung mit 435 nm nur 28 % der *cis*-Spezies angereichert werden. Im UV-Spektrum (DMSO) lässt sich der *cis*-Anteil auf ca. 80 % abschätzen. Dies ist allerdings nicht genau bestimmbar, da es sich aufgrund der Konzentrationsabhängigkeit um keine Reaktion 1. Ordnung handelt und der *cis*-Anteil im UV daher nicht bestimmt werden kann (detaillierte photochemische Auswertung vgl. Kapitel 5, Photochemische Charakterisierung).

Eine gängige Methode die photochemischen Eigenschaften einer Verbindung zu beeinflussen ist die Einführung von elektronenschiebenden oder -ziehenden Substituenten in *ortho*- oder *para*-Position des Phenylrings. Substituenten in *meta*-Position haben aufgrund der Mesomerie meist nur einen untergeordneten Einfluss auf die elektronischen und somit photochemischen Eigenschaften.^[89,90]

Die Thiazolringschluss-Synthese stellt keine geeignete Methode dar, um Substituenten an der Azobenzoleinheit einzuführen. Das für das unsubstituierte 2-Azo-Thiazol **6** verwendete Thiocarbazid **38** war kommerziell erwerblich, substituierte Analoga können allerdings nicht erworben werden. Des Weiteren ist die Synthese, nicht zuletzt wegen der geringen Stabilität solcher Carbazide, sehr anspruchsvoll und nur wenige Derivate sind literaturbekannt.^[91]

Aus diesem Grund wurden zur Einführung von Substituenten in *para*-Position des Phenylrings der Azoeinheit alternative Syntheserouten getestet. Diese werden im Folgenden vorgestellt und diskutiert.

3.2.3 Einführung der Azoeinheit über Lithiierung der Thiazol-2-Position

Im Gegensatz zu Oxazolsystemen gibt es eine größere Bandbreite an Thiazolsystemen, die in 2-Position lithiiert werden können, ohne eine Ringöffnung zu untergehen.^[92,93] Die Synthese des unfunktionalisierten Thiazols **51** mit Fluor in 2-Position zum Pyridinring wurde analog zur Oxazolsynthese nach REVESZ *et al.* durchgeführt.^[94] Dazu wurde das α -Bromketon **12** mit Formamid (**13**) als Edukt und Lösungsmittel mit Phosphorpentasulfid umgesetzt. Dabei wird das Formamid (**13**) *in situ* durch Phosphorpentasulfid zum Thioformamid (**50**) substituiert und kann anschließend den Thiazolring durch nucleophilen Angriff des α -Bromketons **12** bilden.

Als Nebenprodukt entstand bei dieser Reaktion das unbromierte Ethanonderivat **11**, welches sich durch mehrfache säulenchromatographische Aufreinigung nicht vom Produkt **51** abtrennen ließ. Nach einer Patentvorschrift von RODGERS *et al.* wurde das Produkt/Nebenproduktgemisch in Ethanol mit Natriumborhydrid umgesetzt.^[95] Dabei wird das Ethanonderivat **11** zum entsprechenden Alkoholderivat **52** reduziert, welches im Anschluss vom unveränderten Produkt **51** abgetrennt werden konnte. So konnte eine Ausbeute des Thiazols **51** von 29 % und des Alkoholderivats **52** von 22 % erhalten werden.

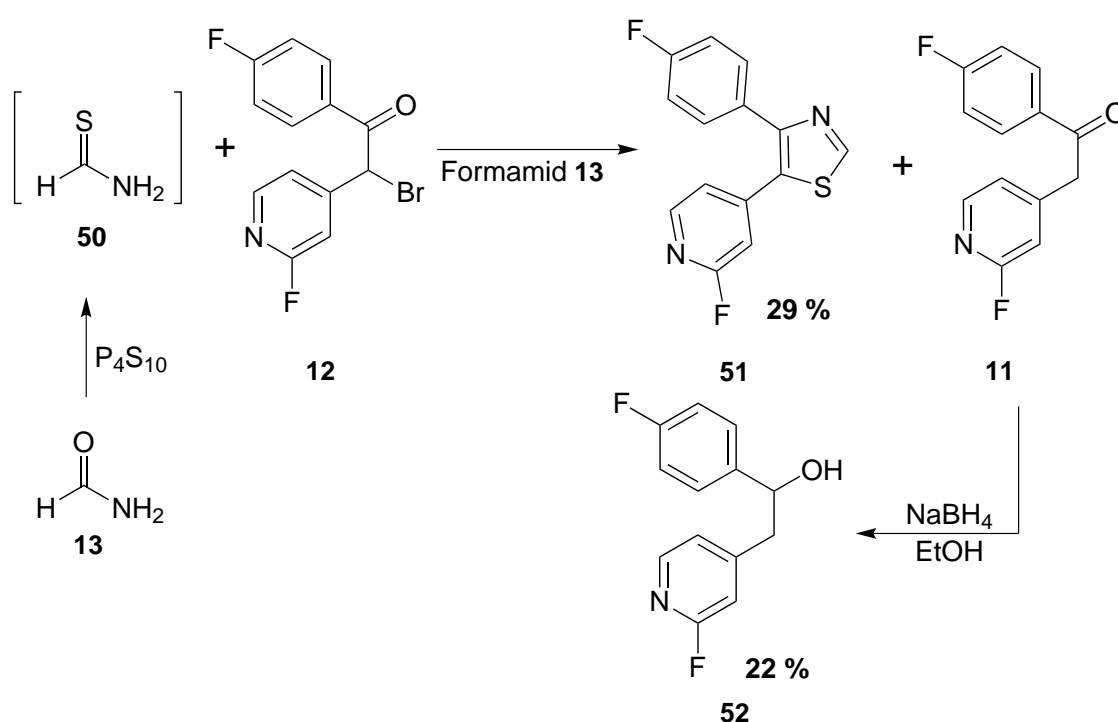


Abb. 3.20: Formamid (**13**) wird mit Phosphorpentasulfid *in situ* zum Thioformamid (**50**) umgesetzt, welches dann mit dem α -Bromketon **12** zum Thiazol **51** reagiert. Das bei dieser Reaktion entstandene Ethanonderivat **11** kann mit Natriumborhydrid zum Alkoholderivat **52** reduziert und so vom Produkt **51** abgetrennt werden.

Unter Verwendung der gleichen Synthesemethode sollte das unfunktionalisierte Thiazol mit einer Boc-Schutzgruppe in 2-Position des Pyridinrings synthetisiert werden. Dabei konnte mittels dünnschicht- und säulenchromatographischen Aufreinigungen nur eine Vielzahl von nicht charakterisierten Nebenprodukten erhalten werden. Es liegt nahe, dass die sauren Eigenschaften des Phosphorpentasulfids die Boc-

Schutzgruppe abspalten und es so zu einer Vielzahl an Nebenreaktionen kommt. Dieses Problem konnte umgangen werden, indem zunächst Formamid (**13**) in Diethylether mit Phosphorpentasulfid zu Thioformamid (**50**) umgesetzt wurde.^[96] Diese Verbindung ist nicht stabil genug, um sie zu isolieren und zu charakterisieren. Daher wurde das Gemisch filtriert, um Reste des Phosphorpentasulfids abzutrennen und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde dann in trockenem Ethanol gelöst und mit dem boc-geschützten α -Bromketon **47** umgesetzt. Da auch bei dieser Reaktion als Nebenprodukt das nicht abtrennbare boc-geschützte Ethanonderivat **44** entsteht, wurde das Rohprodukt in Ethanol mit Natriumborhydrid umgesetzt, um das Ethanonderivat **44** zum Alkoholderivat **54** zu reduzieren. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das boc-geschützte Thiazol **53** in einer Ausbeute von 20 % und das Alkoholderivat **54** mit 23 % erhalten werden.

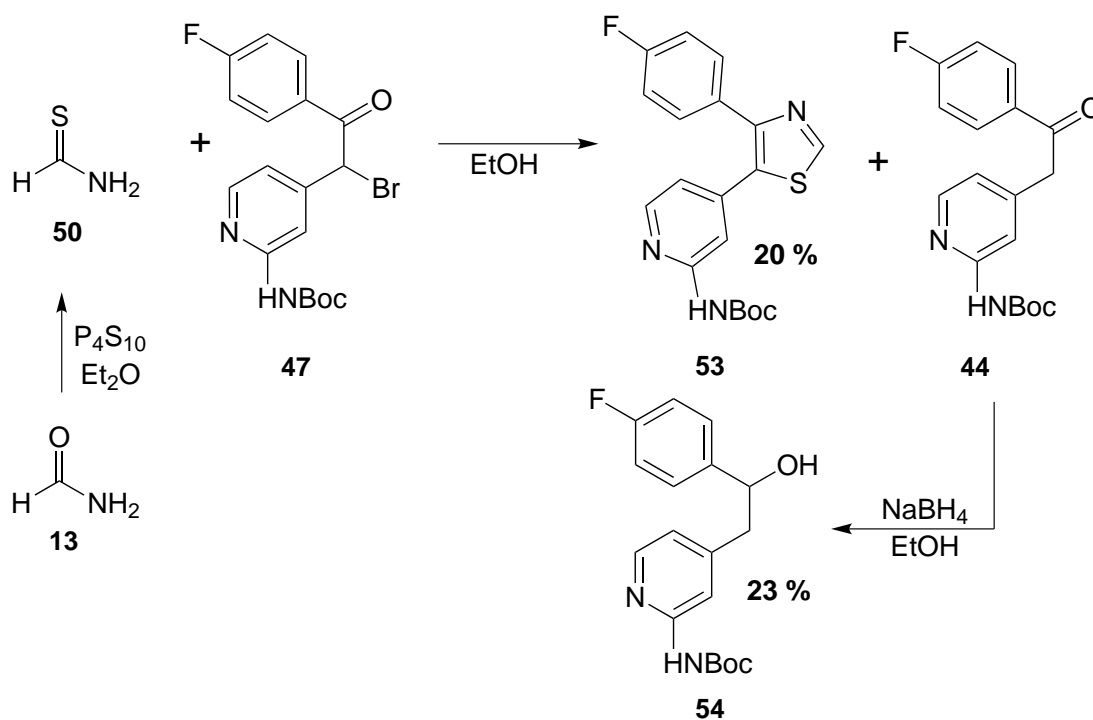


Abb. 3.21: Formamid (**13**) wird mit Phosphorpentasulfid in Diethylether zum Thioformamid umgesetzt (**50**), welches dann ungereinigt als Rohprodukt mit dem boc-geschützten α -Bromketon **47** zum Thiazol **53** reagiert. Das bei dieser Reaktion entstandene Ethanonderivat **44** kann mit Natriumborhydrid zum Alkoholderivat **54** reduziert und so vom Produkt **53** abgetrennt werden.

Das boc-geschützte Thiazol **53** konnte nach Entschützung und anschließender Peptidkupplung mit der Seitenkette **19** mit 63 % Ausbeute zur inhibitorischen 4,5-Diaryl-Thiazol-Leitstruktur **3** umgesetzt werden. Der unfunktionalisierte Inhibitor eignet sich zum Vergleich der biologischen Aktivität der verschiedenen Heterocyclen (vgl. dazu Kapitel 6 Biologische Evaluierung der synthetisierten Azo- und Diazocin-Inhibitoren).

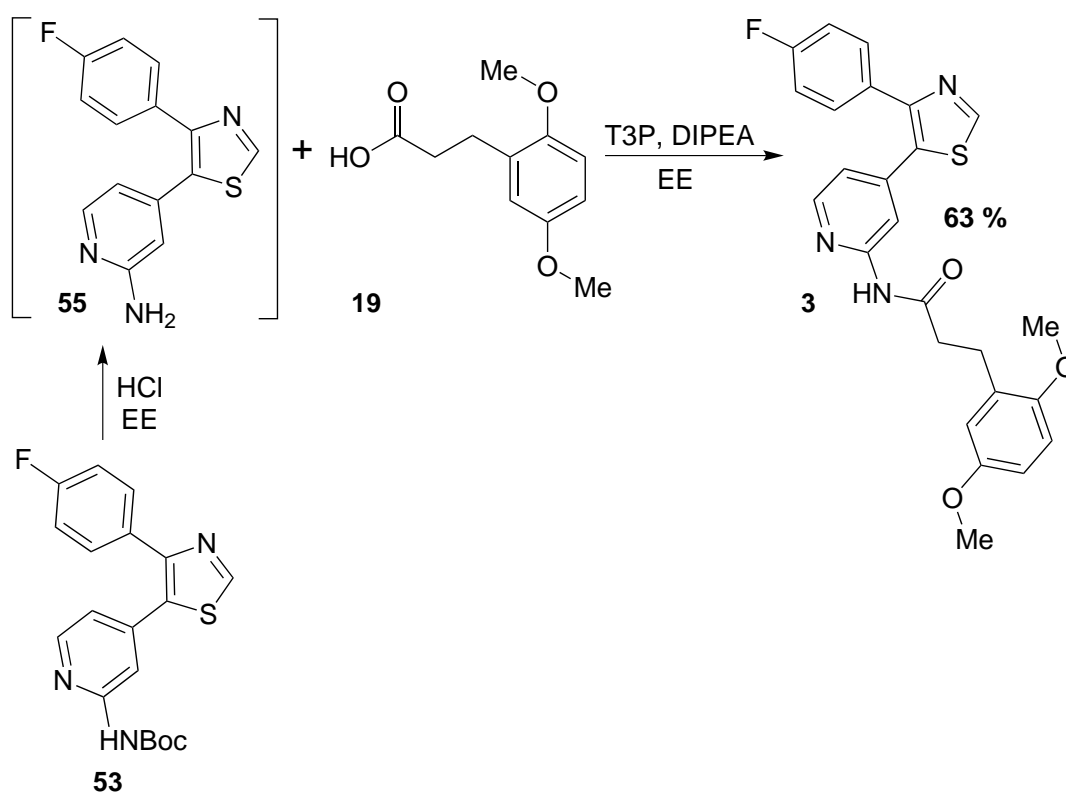


Abb. 3.22: Nach Entschützung konnte das freie Amin **55** *via* Peptidkupplung mit der Seitenkette **19** in einer moderaten Ausbeute von 63 % verknüpft werden.

Das Thiazol **51** mit Fluor-Substituenten sollte zunächst über eine Lithiierung bromiert werden. Das 2-Brom-Thiazol **56** stellt eine interessante Ausgangsverbindung für verschiedenste Synthesewege dar und der Reaktionsverlauf lässt Rückschlüsse über die Stabilität des 2-Lithio-Thiazols zu. Dazu wurde das Thiazol **51** in trockenem THF bei -78 °C langsam mit *n*-Butyllithium (*n*-BuLi) versetzt und anschließend mit Brom gequenchet. Bei zu schneller Hinzugabe des *n*-BuLis verfärbte sich die zunächst farblose Lösung sofort schwarz und es konnte nur eine geringe Menge

an Produkt **56** isoliert werden. Wird das *n*-BuLi allerdings sehr langsam zur Reaktionslösung getropft, tritt eine dunkelgrüne Färbung auf, die sich bei Hinzugabe von Brom sofort entfärbt und das 2-Brom-Thiazol **56** konnte in einer guten Ausbeute von 74 % erhalten werden.

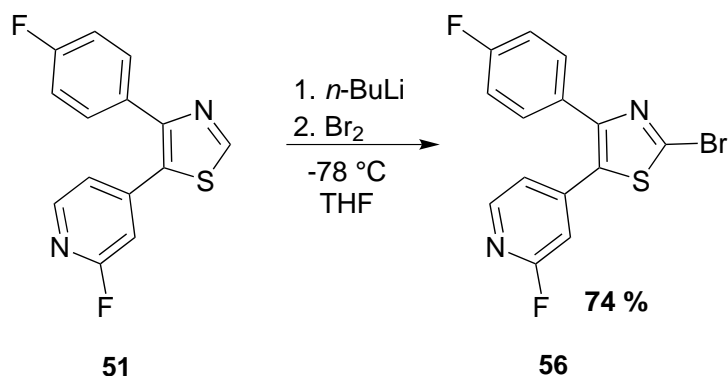


Abb. 3.23: Das 2-Brom-Thiazol **56** konnte über Lithiierung und anschließender Umsetzung mit Brom in einer guten Ausbeute von 74 % erhalten werden.

Die gute Ausbeute von 74 % zeigt, dass eine Lithiierung des Thiazols **51** ohne den Eintritt einer Ringöffnung prinzipiell möglich ist.

Um das entsprechende boc-geschützte 2-Brom-Thiazol **57** herzustellen, wurde als Metallierungsreagenz nicht *n*-BuLi verwendet, da vorherige Reaktionen gezeigt haben, dass die Boc-Schutzgruppe gegenüber starken Basen nicht stabil ist (vgl. Kapitel 3.2.2 Synthese des 2-Azo-Thiazol-Inhibitors **6** mit Seitenkette). Daher wurde die Metallierung via KNOCHEL-Methode getestet.^[71,72] Das boc-geschützte Thiazol **53** wurde mit TMPZnCl·LiCl **26** zum zinkierten Thiazol umgesetzt, welches dann *in situ* durch Zugabe von elementarem Brom zum Produkt **57** reagieren sollte.

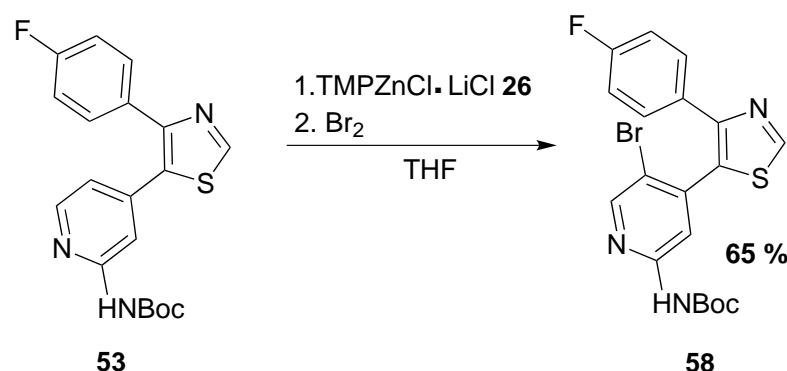


Abb. 3.24: Nach Zinkierung des Thiazols **53** und anschließende Umsetzung mit elementarem Brom konnte nicht das 2-Brom-Thiazol **57**, sondern das Bromierungsprodukt **58** am Phenylring der Seitenkette erhalten werden.

Analog zum Oxazolsystem wurde als Produkt nicht das 2-Brom-Thiazol **57**, sondern mit einer guten Ausbeute von 65 % das in 5-Position des Pyridinrings bromierte Produkt **58** erhalten (vgl. **Abb. 3.24** und Kapitel 3.1.2 Metallierung der Oxazol-2-Position nach KNOCHEL). 24 % des Edukts **53** konnten zurückgewonnen werden. Auch in diesem Fall scheint der +M-Effekt der Amidgruppe am Pyridinring so groß zu sein, dass die Lithiierung bevorzugt in *para*-Position zur Amidfunktion stattfindet.

Im nächsten Schritt sollte das Thiazol **51** mit Fluorsubstituent in Pyridin-2-Position über Lithiierung und anschließende Umsetzung mit einem Diazoniumsalz zu 2-Azo-Thiazol-Derivaten umgesetzt werden. Doch auch unter Verwendung von unterschiedlich reaktiven Diazoniumsalzen konnte in keinem Fall Produkt isoliert werden.

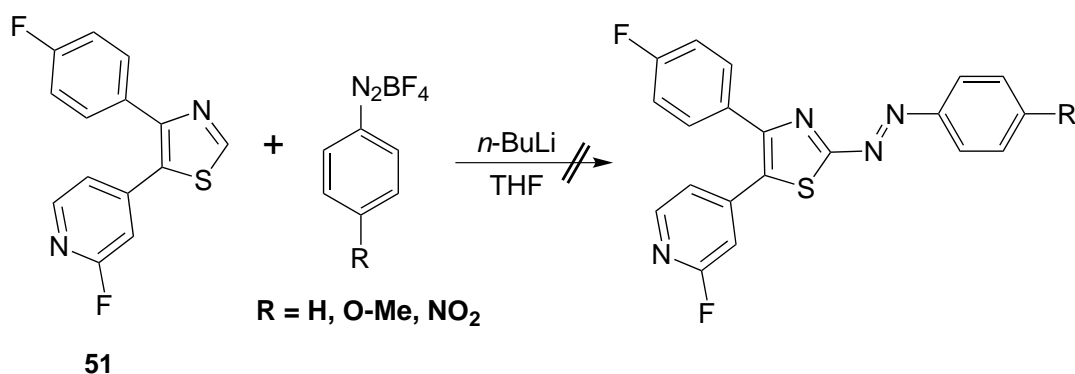


Abb. 3.25: Lithiierung der Thiazol-2-Position und anschließende Umsetzung mit verschiedenen Diazoniumsalzen führte in keinem Fall zum gewünschten Produkt.

Dünnschichtchromatographische Untersuchungen zeigten eine Vielzahl von entstandenen Produkten, welche auch nach säulenchromatographischer Aufreinigung nicht isoliert und charakterisiert werden konnten.

Die Testreaktionen zeigen, dass sich 2-Azo-Thiazole analog zum Oxazolsystem nicht über Lithiierung und anschließende Umsetzung mit einem Diazoniumsalz herstellen lassen. Aus diesem Grund wurde ein alternativer Syntheseweg zur Darstellung von funktionalisierten Azo-Thiazolen getestet.

3.2.4 Einführung der Azofunktion *via* Baeyer-Mills-Reaktion

Um die Einführung einer Azofunktion mittels BAEYER-MILLS-Reaktion testen zu können, musste das 2-Amino-Thiazol **60** synthetisiert werden. Hierfür wurde zunächst analog zum Oxazolsystem die Umsetzung des 2-Brom-Thiazols **56** mit Ammoniak in 1,4-Dioxan getestet. Obwohl mit dem entsprechenden Oxazolsystem nahezu quantitative Ausbeuten erhalten wurden, fand mit dem Thiazolsystem keinerlei Umsetzung statt. Das eingesetzte Edukt **56** wurde unverändert zurück isoliert (vgl. **Abb. 3.26**).

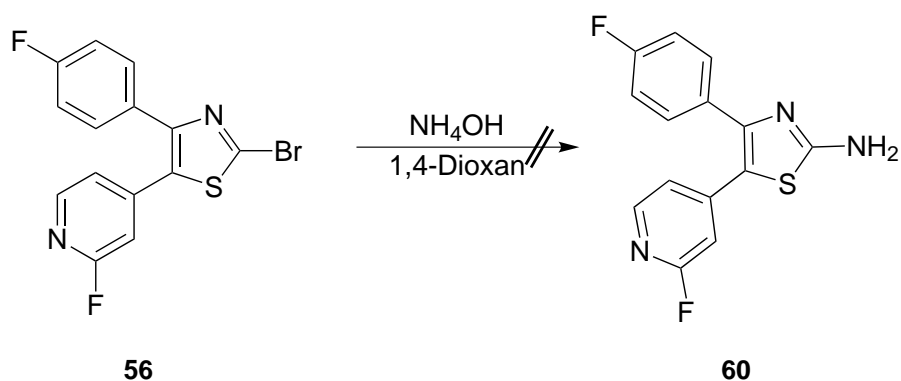


Abb. 3.26: Bei der Umsetzung von 2-Brom-Thiazol **56** mit Ammoniak in 1,4-Dioxan fand keine Reaktion statt und es konnte ausschließlich Edukt **56** zurück gewonnen werden.

Vermutlich übt das Schwefelatom gegenüber dem Sauerstoffatom einen elektronischen Effekt aus, der die nucleophile Aromatensubstitution verhindert.

Einen alternativen Syntheseweg stellt die Einführung der Aminogruppe über die Ringschlussreaktion zum Thiazol dar. KABALKA *et al.* konnten zeigen, dass man α -Bromketone mit Thioharnstoff (**61**) und dessen Derivate in einer Mikrowellensynthese sehr effizient zu den entsprechenden 2-Amino-Thiazolverbindungen umsetzen kann.^[97] Die Reaktion wurde jeweils mit dem in Pyridin-2-Position fluor-substituierten Bromketon **12** und mit dem entsprechenden boc-geschützten Bromketon **47** getestet. Dazu wurde das jeweilige Bromketon **12** und **47** mit Thioharnstoff (**61**) in Ethanol suspendiert und 5-15 min in der Mikrowelle behandelt. Die jeweiligen Produkte **60** und **62** konnten anschließend nach Filtration in Ausbeuten von 52 % und 53 % erhalten werden.

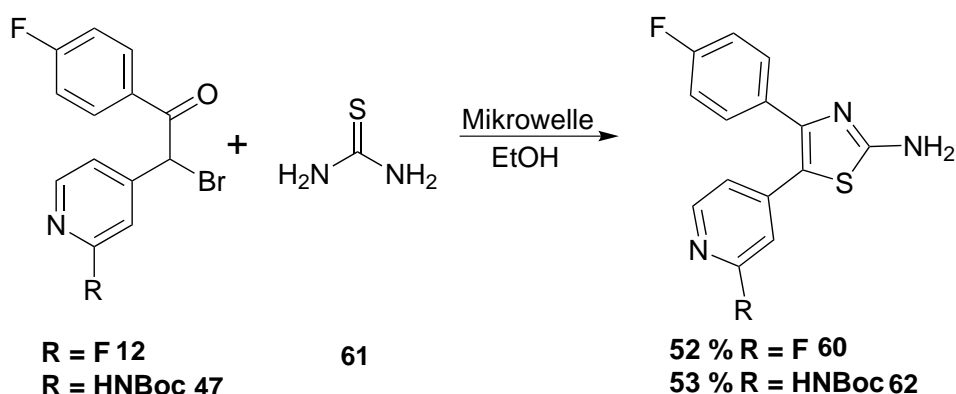


Abb. 3.27: Die Bromketone **12** und **47** konnten in einer Mikrowellensynthese mit Thioharnstoff (**61**) zu den entsprechenden 2-Amino-Thiazolen **60** und **62** umgesetzt werden.

Die erhaltenen 2-Amino-Thiazole **60** und **62** sollten im nächsten Schritt in einer BAEYER-MILLS-Reaktion^[73,74] zu den 2-Azo-Thiazolen **39** und **48** umgesetzt werden. Die Reaktion wurde mit kommerziell erhältlichem Nitrosobenzol **34** sowohl sauer (Eisessig oder wässrige HCl) als auch basisch^[76] (wässr. Natirumhydroxidlösung und Pyridin) mit verschiedenen Lösungsmitteln und Temperaturen getestet. In keiner dieser Reaktionen konnte Produktbildung nachgewiesen werden.

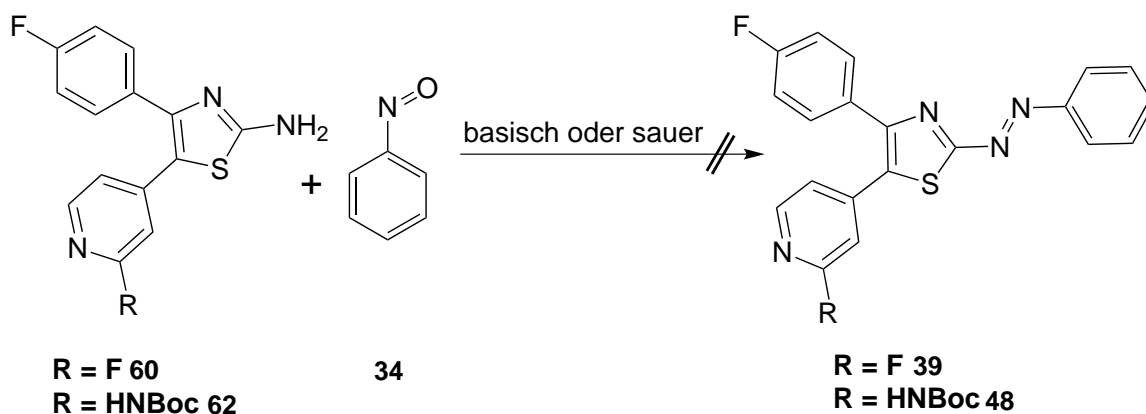


Abb. 3.28: Die Umsetzung der 2-Amino-Thiazole **60** und **62** mit Nitrosobenzol **34** unter sauren oder basischen BAEYER-MILLS-Bedingungen führte in keinem Fall zu den gewünschten Azoverbindungen **39** und **48**.

Es wurde ebenfalls getestet, ob es möglich ist die 2-Amino-Thiazole **60** und **62** mit Oxon zur Nitrosoverbindung zu oxidieren und *in situ* unter sauren oder basischen Bedingungen mit Anilin **36** umzusetzen. Auch hier konnte keine Produktbildung

intensive Lilafärbung der Verbindung lassen darauf schließen, dass es sich bei dem Azo-Thiazol **65** um ein starkes Push-Pull-System handeln muss, welches bei Raumtemperatur in der Regel kein messbares Schaltverhalten aufweisen.^[99,100] Das zeigt, dass der Thiazolring deutlich elektronenärmer zu sein scheint als ursprünglich angenommen. Das methoxy-substituierte Azo-Thiazol **66** lässt sich zwar mit einer Wellenlänge von 435 nm geringfügig schalten, weist aber eine extrem kurze Halbwertszeit (UV, DMSO, Raumtemp.) von 42 s auf. Diese Daten sprechen ebenfalls für ein Push-Pull-System. Da die Methoxygruppe einen deutlich geringeren +M-Effekt aufweist als die Dimethylaminfunktion, handelt es sich um ein weniger stark ausgeprägtes Push-Pull-System und es können photoschaltbare Eigenschaften beobachtet werden. Der kleinere +M-Effekt spiegelt sich auch in der dramatisch geringeren Ausbeute von lediglich 1 % wider.

Es war nicht möglich aus den beiden erhaltenen Azo-Thiazolen **65** und **66** die inhibitorischen Systeme mit Seitenkette herzustellen. Das 2-Amino-Thiazol **62** mit Boc-Schutzgruppe kann in den sauren Bedingungen der Diazotierung nicht eingesetzt werden und Umschützungsversuche mit Fluorenylmethoxycarbonyl-Schutzgruppe (Fmoc) des boc-geschützten Bromketons **47** waren nicht erfolgreich. Nach Bildung der Azo-funktion kann das Fluor-Atom nicht mehr substituiert werden, da die harschen Reaktionsbedingungen nicht mit der Azobrücke kompatibel sind.

Die photochemische Charakterisierung der funktionalisierten Azo-Thiazole hat aber aufgezeigt, dass elektronenziehende Substituenten eingeführt werden müssen, um für die biologische Anwendung hinreichende photoschaltbare Eigenschaften zu erhalten. Allerdings konnten keine Synthesewege gefunden werden, in denen eine Einführung dieser Substituenten möglich ist. Aus diesem Grund sollten im nächsten Schritt analoge 2-Azo-Methylimidazole hergestellt werden.

3.3 Methylimidazolsysteme

Nachdem es nicht möglich war die photochemischen Eigenschaften der Thiazol-Azos an die Anforderungen der biologischen Testungen anzupassen, sollte das analoge 4,5-Diaryl-Imidazolsystem **4** als Leitstruktur verwendet werden. Im Vergleich zu den Oxazol- und Thiazolanaloga kann zu 2- und auch 5-Azo-Imidazolen eine Variation an literaturbekannten Verbindungen gefunden werden.^[64,101,102] Im Arbeitskreis HERGES konnte eine Vielfalt an substituierten 5-Azo-Imidazolen mit exzellenten photochemischen Eigenschaften hergestellt werden,^[64,65] sodass davon auszugehen ist, dass für 2-Azo-Imidazole ähnliche photochemische Eigenschaften erreicht werden können.

3.3.1 Aufbau des Imidazolrings über die Radziszewski-Reaktion

Die Azobenzol-Funktionalisierung des Imidazolrings sollte über Lithiierung und anschließende Umsetzung mit einem Diazoniumsalz erfolgen. Hierfür musste zunächst das Imidazolgrundgerüst aufgebaut werden. Der Imidazolring sollte analog zu den anderen Heterocyclen ebenfalls über eine Ringschlussreaktion eingeführt werden. Diese Methode hat den Vorteil, dass von den gleichen Vorstufen, die auch zur Oxazol- und Thiazolbildung eingesetzt wurden, ausgegangen werden kann. Der Aufbau des Imidazolsystems über die Ringschlussmethode mit anschließender Funktionalisierung wurde im Rahmen einer Bachelorarbeit von WU bearbeitet.^[103] Es wurde zunächst vom fluor-substituierten Ethanonderivat **11** ausgegangen und in einer RILEY-Oxidation nach KOCH *et al.* mit Selendioxid zum Diketon oxidiert (vgl. **Abb. 3.30**).^[104] Die RILEY-Oxidation ist eine besonders schonende Methode, Ketone in α -Position zur Carbonylgruppe zum entsprechenden Diketon zu oxidieren.^[105] Die Reaktion erfolgte in Eisessig und das Produkt **67** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung in einer Ausbeute von 41 % erhalten werden, welche mit der Literatursausbeute von 45 % vergleichbar ist.^[104] Das erhaltene Diketon **67** wurde anschließend in einer Mikrowellensynthese mit Ammoniumacetat und Formaldehyd in einer sogenannten RADZISZEWSKI-Reaktion zum Imidazol **68** umgesetzt.^[104,106,107] Mechanistisch bildet sich im ersten Schritt mit Ammoniumacetat aus dem Diketon ein Diimin, welches an-

schließlich im zweiten Schritt mit Formaldehyd zum Imidazolring kondensiert. Das Produkt **68** konnte dabei durch Hinzutropfen zu einer Ammoniaklösung einfach gefällt werden und wurde nach Filtration, Waschen und Trocknen in einer guten Ausbeute von 71 % erhalten. Allerdings wurde in dieser Reaktion das Fluoratom quantitativ durch eine Hydroxy-Gruppe ausgetauscht.

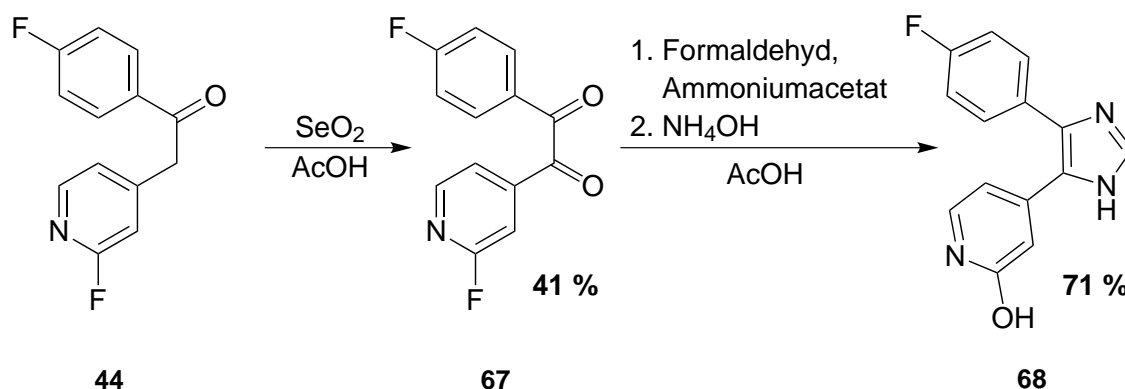


Abb. 3.30: Das Ethanonderivat **11** konnte mit Selenoxid mit einer Ausbeute von 41 % zum Diketon **67** oxidiert werden, welches im Anschluss in einer RADZISZEWSKI-Reaktion zum Imidazol **68** umgesetzt werden konnte. Dabei wurde allerdings das Fluor am Pyridinring quantitativ durch eine Hydroxygruppe substituiert.

Vermutlich erfolgte durch die sauren Bedingungen eine Protonierung des Pyridinrings und das in der Reaktion enthaltene Wasser konnte durch den hohen Energieeintrag der Mikrowellenstrahlung das Fluor-Atom nucleophil substituieren. Da das Substitutionsmuster am Pyridinring für die nächsten Schritte vernachlässigbar war, wurde mit dem erhaltenen Imidazol **68** weitergearbeitet.

Das Proton des Imidazolrings sollte im nächsten Schritt methyliert werden. 2-Azo-Imidazole mit freiem Proton am Stickstoff zeigen bei Raumtemperatur kein sichtbares Schaltverhalten. Das Proton kann durch Tautomerie auf die Azo-Brücke übertragen werden, welches dazu führt, dass die N-N-Doppelbindung aufgehoben wird. Nach lichtinduzierter *cis*-Isomerisierung kann durch Rotation um diese Einfachbindung sofort das *trans*-Isomer zurückgehalten werden. Dieser Vorgang ist meist so schnell, dass bei Raumtemperatur keine Schaltung nachgewiesen werden kann.^[58] Wie zuvor erläutert ist die 3-Position des Stickstoffs im Heterocyclus für die inhibitorischen Eigenschaften von Bedeutung, da das freie Elektronenpaar eine wichtige

Wasserstoffbrückenbindung zu strukturellem Wasser ausbildet. Aus diesem Grund sollte nur das in 1-Position methylierte Produkt hergestellt werden. Um dies realisieren zu können sollte der Stickstoff zunächst mit einer Trityl-Schutzgruppe geschützt werden.^[63] Diese Schutzgruppe ist sterisch sehr anspruchsvoll und könnte es erlauben die beiden entstehenden Produkte **70** und **71** (Schützung am N-1 und N-3) säulenchromatographisch aufzutrennen und mit dem entsprechenden Isomer weiterzuarbeiten.

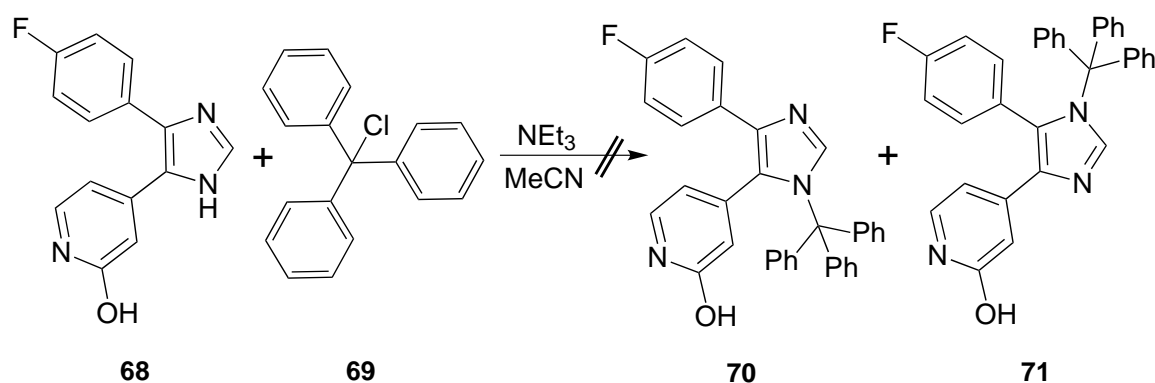


Abb. 3.31: Die N-H-Position des Imidazols **68** konnte nicht mit der Tritylschutzgruppe geschützt werden.

Allerdings konnte nach verschiedenen Testansätzen bei unterschiedlichen Temperaturen kein Schützungsprodukt erhalten werden. Da die Tritylschutzgruppe möglicherweise sterisch zu anspruchsvoll ist und aufgrund der weiteren sterischen Abschirmung der 4,5-Diarylreste des Imidazols **68** keine Reaktion eintreten kann, wurden ebenfalls *p*-Toluolsulfonsäure und *N,N*-Dimethylaminosulfonsäure als Schutzgruppe getestet. Doch auch hier konnte keine Umsetzung festgestellt und lediglich Edukt **68** zurück isoliert werden.

Da die Position der Methylgruppe auf die photochemischen Eigenschaften keinen Einfluss ausübt, sollte im nächsten Schritt direkt die Methylgruppe eingeführt werden. Dabei wurde als Methylierungsreagenz Dimethylsulfat oder Methyljodid mit einer Variation von verschiedenen Basen, Lösungsmitteln und Temperaturen getestet. In keiner Reaktion konnte das methylierte Imidazol erhalten werden (vgl. **Abb. 3.32**).

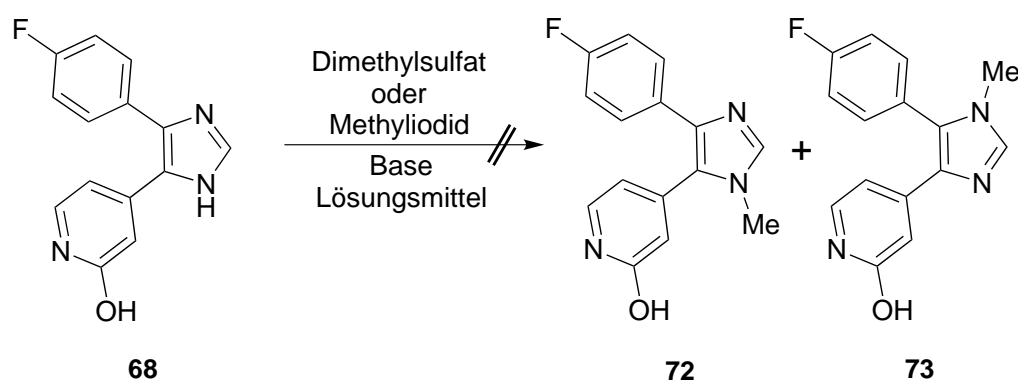


Abb. 3.32: Das Imidazol **68** konnte weder mit Dimethylsulfat noch mit Methyljodid unter Verwendung verschiedener Basen, Lösungsmittel und Temperaturen methyliert werden.

Es konnte allerdings auch kein Edukt **68** zurück isoliert werden, was dafür spricht, dass die Deprotonierung erfolgt und es im Anschluss zu unerwünschten Nebenreaktionen kommt.

Da über die RADZISZEWSKI-Reaktion nicht das benötigte Imidazolsystem hergestellt werden konnte, wurde eine alternative Syntheseroute getestet.

3.3.2 Aufbau des Imidazolsystems ausgehend von Methylimidazol *via* schrittweiser Kreuzkupplungsreaktionen

Nachdem ein Aufbau des Imidazolsystems über die gleichen Vorstufen, die für das Oxazol- und Thiazolsystem verwendet wurden, nicht erfolgreich war, sollte das Grundgerüst schrittweise über Kreuzkupplungsreaktionen ausgehend von Methylimidazol erfolgen. Diese Methode hat den Vorteil, dass die Methylgruppe schon vorhanden ist und die weiteren funktionellen Gruppen regioselektiv eingeführt werden können. So wird sicher gestellt, dass sich die Methylgruppe in der Imidazolstruktur am N-1 befindet. Da die Untersuchung der photochemischen Eigenschaften gegenüber der biologischen Aktivität im Vordergrund stand, sollte das reduzierte Imidazolsystem ohne Seitenkette hergestellt werden. Die Seitenkette **19** ist sowohl an der Carbonylfunktion als auch am 2,5-Dimethoxyphenylring gegenüber Lithiierung reaktiv und könnte zu unerwünschten Nebenreaktionen führen. Die sich ergebende Struktur ist vergleichbar mit dem kommerziell erhältlichen Inhibitor SB203580 **74**, der mit einem IC_{50} -Wert von 50 nM eine hohe Aktivität bezüglich der p38 α Kinase zeigt.^[108]

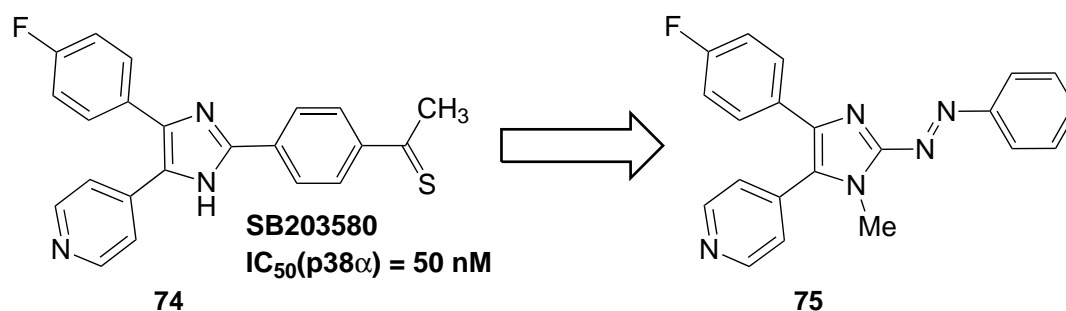


Abb. 3.33: Die Imidazol-Leitstruktur, welche in 2-Position mit Azobenzol funktionalisiert werden sollte, wurde analog zum Inhibitor SB203580^[108] **74** auf einen unfunktionalisierten Pyridinring ohne Seitenkette reduziert.

Die Darstellung des unfunktionalisierten Imidazolgrundgerüsts **84** ohne Seitenkette wurde im Rahmen einer Bachelorarbeit von EWERT bearbeitet.^[109] Dabei wurden nach BELLINA *et al.*^[110] und SEERDEN *et al.*^[111] sowohl das am Pyridinring unfunktionalisierte wie auch das fluor-substituierte Imidazolgerüst **84** und **85** hergestellt. Das fluor-substituierte Imidazol **85** kann zum Aufbau der Leitstruktur ohne Funktionalisierung in der Imidazol-2-Position genutzt werden, um die biologische Aktivität mit den anderen Heterocyclen vergleichen zu können (vgl. Kapitel 6 Biologische Evaluierung der synthetisierten Azo- und Diazocin-Inhibitoren). Die Synthese ist in **Abb. 3.34** dargestellt. Im ersten Reaktionsschritt wurden die jeweiligen Pyridinderivate **76** und **77** in einer HECK-artigen Kreuzkupplung regioselektiv an die 5-Position von Methylimidazol (**78**) gekuppelt. Für das unfunktionalisierte Pyridin **79** wurde dabei nur eine Ausbeute von 17 % erreicht. Die Literatursausbeute von 66 %^[110] konnte nicht reproduziert werden. Für das fluor-substituierte Pyridin **80** konnte mit 38 % eine im Vergleich deutlich bessere Ausbeute erreicht werden. Möglicherweise begünstigt der elektronenziehende Effekt des Fluor-Atoms durch die Verringerung der Elektronendichte im Pyridinring die Insertion des Palladiumkatalysators in die Brom-Kohlenstoff-Bindung. Im nächsten Schritt wurde die 4-Position des Imidazolrings regioselektiv mittels NBS-Bromierung bromiert. Auch hier konnte für das unfunktionalisierte Derivat **79** nur eine geringe Ausbeute von 11 % erzielt werden, die Literatursausbeute war auch hier mit 71 %^[110] deutlich höher angegeben.

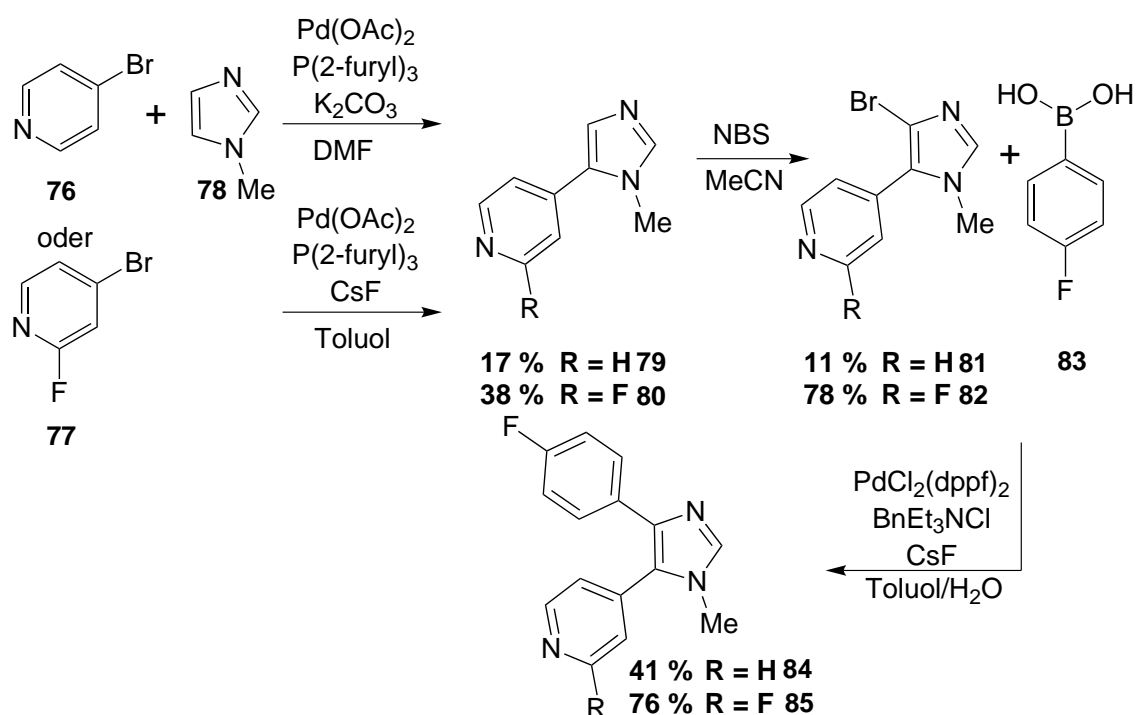


Abb. 3.34: Die Imidazolgrundgerüste mit Fluor **85** und unfunktionisiertem Pyridinring **84** wurden in einer dreistufigen Synthese dargestellt: Methylimidazol (**78**) wurde mit dem entsprechenden Halogenpyridin **76** und **77** über eine HECK-artige Kreuzkupplung in 5-Position funktionalisiert. Nach anschließender selektiver NBS-Bromierung der Imidazol-4-Position wurde via SUZUKI-Kupplung der Fluorphenylring eingeführt und es wurden die Produkte **84** und **85** erhalten.

Für das fluor-substituierte Derivat **82** konnte mit 78 % hingegen eine gute Ausbeute erreicht werden. Für dieses System konnte nur eine geringe Menge von 7 % des doppelt-bromierten Produkts (4- und 2-Position bromiert) und des in 2-Position bromierten Produkts (5 %) isoliert werden. Im letzten Schritt wurde der Fluorphenylrest über eine SUZUKI-Kreuzkupplung eingeführt und die beiden Imidazol-Derivate **84** und **85** konnten in einer Ausbeute von 41 % und 76 % erhalten werden. Für diesen Syntheseschritt ist ebenfalls zu vermerken, dass die Literatúrausbeute von 99 %^[110] für das Imidazolsystem **84** ohne Fluor nicht annähernd erreicht werden konnte. Das fluor-substituierte Imidazol **85** wurde in einer Hochdruckreaktion mit Ammoniak aminierte.^[56] Diese Reaktion verläuft in einem TSCHITSCHIBABIN-ähnlichen Additions-Eliminierungsmechanismus ab, indem das Fluor-Atom durch Ammoniak substituiert wird (vgl. **Abb. 3.35**).

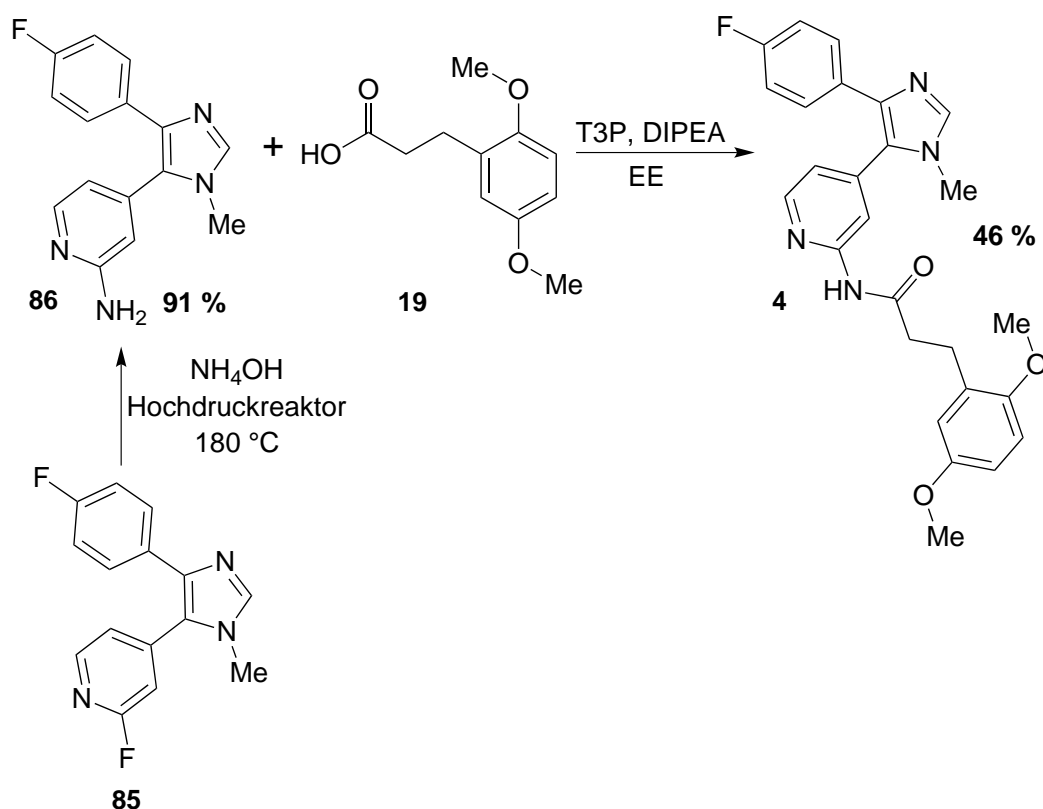


Abb. 3.35: In einer Hochdruckreaktion wurde das Fluor in 2-Position zum Pyridinstickstoff durch Ammoniak substituiert. Das erhaltene 2-Aminopyridin-Derivat **86** wurde anschließend in einer Peptidkupplung mit der Seitenkette **19** funktionalisiert und es konnte mit 46 % Ausbeute die Imidazol-Leitstruktur **4** erhalten werden.

Das Produkt **86** konnte durch Filtration und Waschen mit einer guten Ausbeute von 91 % sauber isoliert werden. Anschließend konnte über eine Peptidkupplungsreaktion mit T3P in einer Ausbeute von 46 % die Seitenkette **19** eingeführt werden. Die erhaltene Imidazol-Leitstruktur **4** kann auf ihre biologische Aktivität getestet und mit den Oxazol- und Thiazol-Leitstrukturen **2** und **3** verglichen werden (vgl. hierzu Kapitel 6 Biologische Evaluierung der synthetisierten Azo- und Diazocin-Inhibitoren).

Sowohl das unsubstituierte als auch das fluor-substituierte Imidazol **84** und **85** sollten im nächsten Schritt *via* Lithiierung der Imidazol-2-Position und anschließende Umsetzung mit einem Diazoniumsalz **20** zu den 2-Azo-Imidazolen **87** und **88** umgesetzt werden.^[64] Jedoch konnte bei beiden Reaktionen neben einer Vielzahl an entstandenen Nebenprodukten keine Produktbildung nachgewiesen werden (vgl. **Abb.**

3.36).

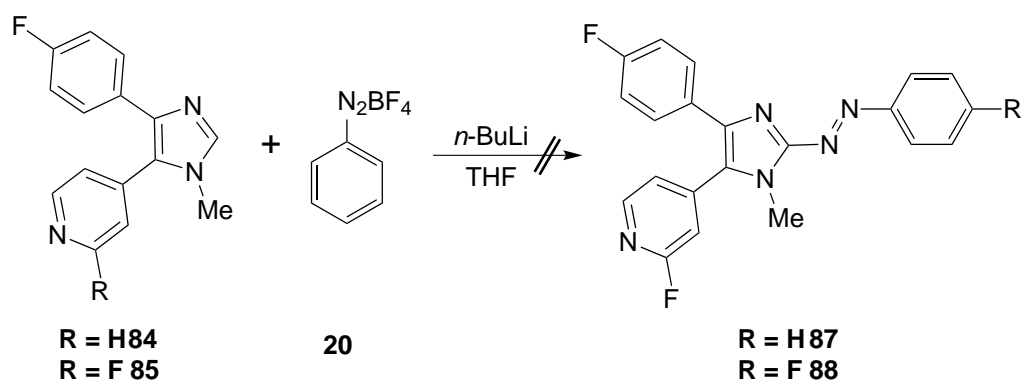


Abb. 3.36: Weder das unsubstituierte noch das fluor-substituierte Imidazol **84** und **85** konnten *via* Lithiierung der Imidazol-2-Position und anschließende Umsetzung mit einem Diazoniumsalz **20** zu den 2-Azo-Imidazolen **87** und **88** umgesetzt werden.

In Rahmen einer Masterarbeit konnte nachgewiesen werden, dass Methylimidazol (**78**) *via* Lithiierung und anschließende Umsetzung mit einem Diazoniumsalz **20** zur entsprechenden Azoverbindung **89** umgesetzt werden kann.^[60]

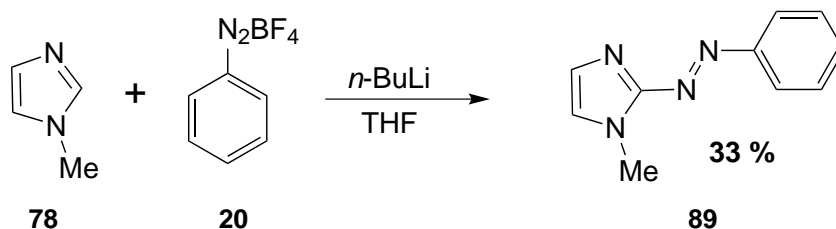


Abb. 3.37: Methylimidazol (**78**) kann *via* Lithiierung der Imidazol-2-Position und anschließende Umsetzung mit einem Diazoniumsalz **20** zu 2-Azo-Imidazol **89** umgesetzt werden.

Dieses Ergebnis legt nahe, dass möglicherweise Nebenreaktionen an den 4,5-Diarylresten der Imidazole **84** und **85** stattfinden. Aus diesem Grund sollte in einer alternativen Syntheseroute die Azoverbindung früher eingeführt werden. Dabei sollte zunächst untersucht werden, ob die Lithiierungsreaktion ohne Pyridinrest erfolgreich ist. Hierfür wurde von 4-Brom-methylimidazol (**90**) ausgegangen und im ersten Schritt über eine SUZUKI-Kreuzkupplung der Fluorphenylring eingeführt.^[110] Das Produkt **91** konnte in einer guten Ausbeute von 84 % isoliert werden. Das 4-Fluorphenyl-Imidazol **91** wurde dann in 2-Position des Imidazols lithiiert und mit

einem Diazoniumsalz **20** umgesetzt (vgl. **Abb. 3.38**).

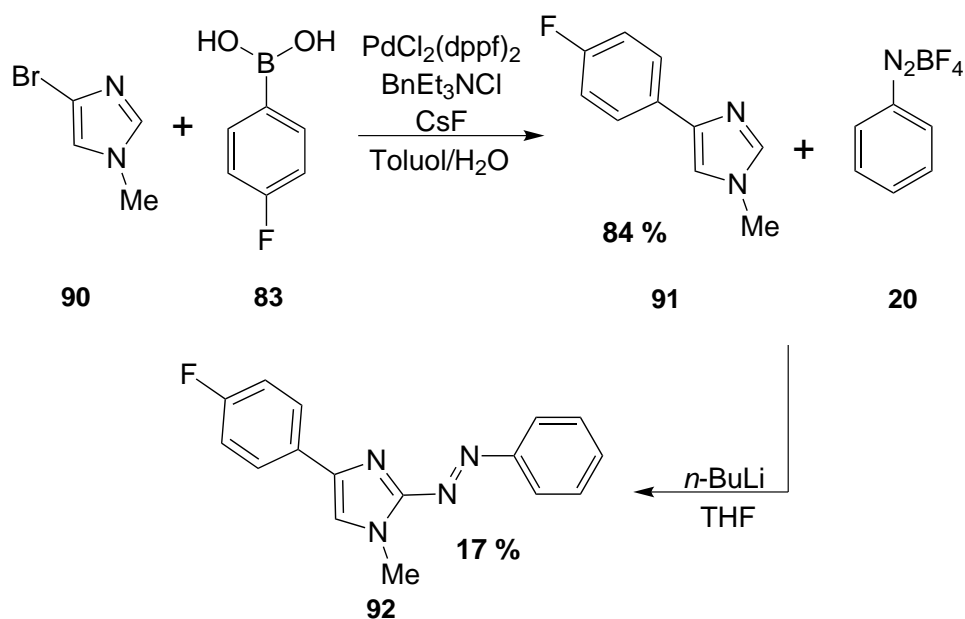


Abb. 3.38: Zunächst wurde an der 4-Position von 4-Brom-methylimidazol (**90**) über eine SUZUKI-Kreuzkupplung der Fluorphenylring eingeführt und anschließend wurde die 2-Position des Imidazols **91** *via* Lithierung und Umsetzung mit einem Diazoniumsalz **20** zu der 2-Azo-Imidazolverbindung **92** umgesetzt.

In diesem Fall war es möglich das 2-Azo-Imidazol **92** in einer Ausbeute von 17 % zu isolieren. Trotz der geringen Ausbeute zeigt der Versuch, dass ohne Pyridinrest die Einführung der Azogruppe möglich ist. Es wurde ebenfalls getestet, ob 4-Brom-methylimidazol (**90**) zur 2-Azoverbindung umgesetzt werden kann. Dabei wurde allerdings ausschließlich in 5 % Ausbeute die Di-Azoverbindung **93** erhalten (vgl. **Abb. 3.39**).

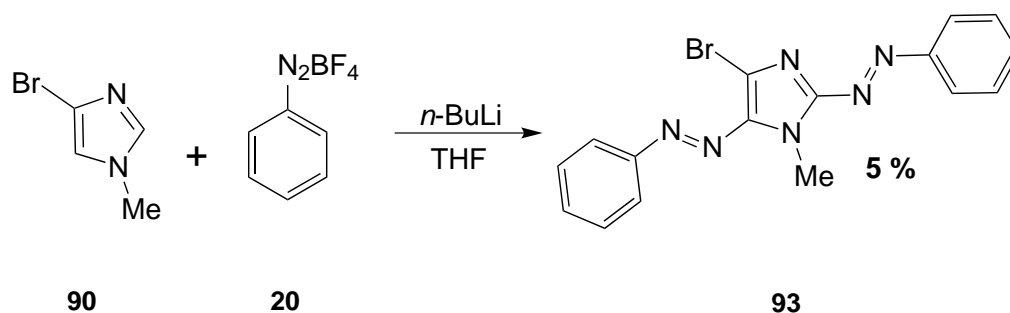


Abb. 3.39: Bei der Lithiierung und anschließenden Umsetzung mit einem Diazoniumsalz **20** von 4-Brom-methylimidazol (**90**) konnte in geringen Mengen ausschließlich die doppelt funktionalisierte Di-Azoverbindung **93** isoliert werden.

Vermutlich hat das Brom in 4-Position einen dirigierenden Effekt, sodass sich die Reaktivität der 2- und 4-Position gegenüber der Lithiierung nicht mehr signifikant unterscheidet.

Die 2-Azo-Imidazolverbindung **92** musste im nächsten Schritt nur noch über eine HECK-Reaktion mit dem funktionalisierten Pyridinderivat **95** verknüpft werden, um den 2-Azo-Imidazol-Inhibitor **7** darzustellen. Die Synthese ist in **Abb. 3.40** dargestellt.

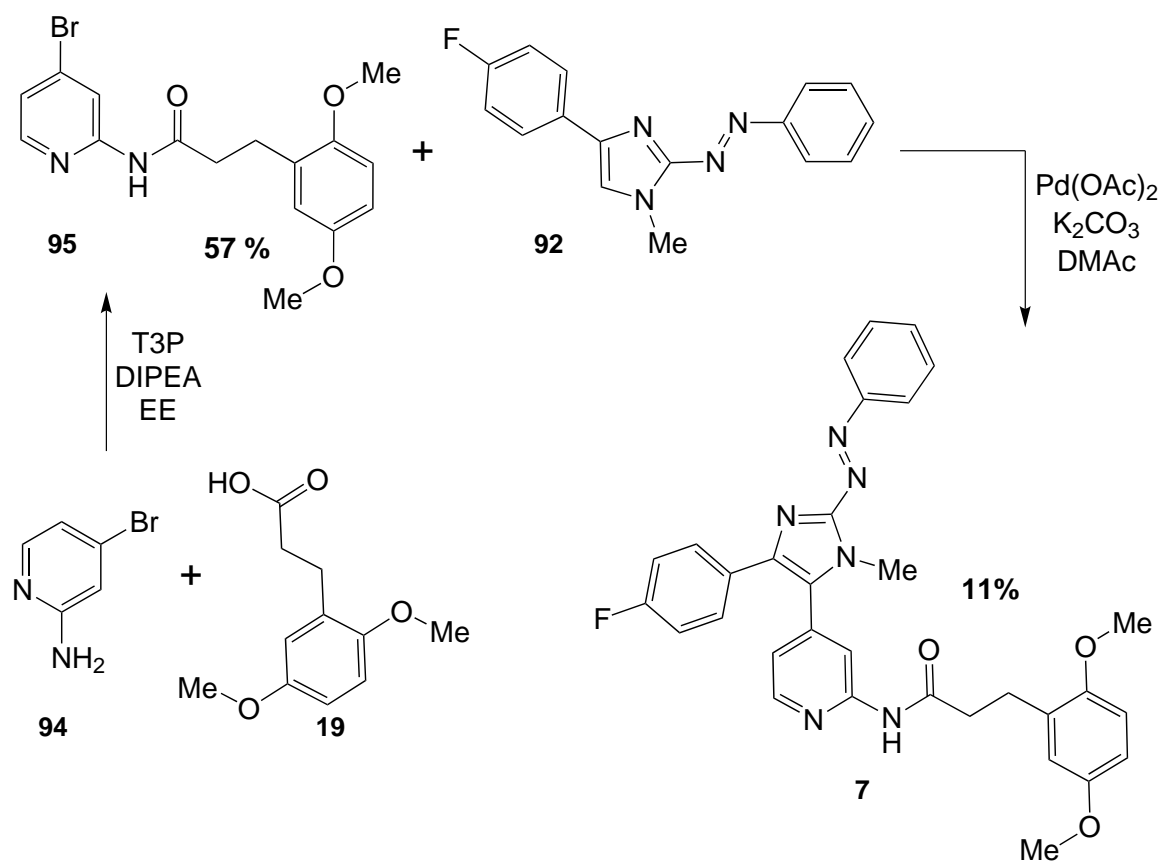


Abb. 3.40: Zunächst wurde 4-Brom-2-Aminopyridin (**94**) über eine Peptidkupplung mit der Seitenkette **19** funktionalisiert. Das erhaltene Produkt **95** konnte dann in einer HECK-Kupplung an die 5-Position des 4-Fluorphenyl-2-Azo-Imidazols **92** gekuppelt werden, sodass der vollständige photoschaltbare Imidazol-Inhibitor in einer Ausbeute von 11 % erhalten werden konnte.

Zunächst wurde 4-Brom-2-aminopyridin (**94**) in einer Peptidkupplung mit T3P mit der Seitenkette **19** funktionalisiert. Das erhaltene Produkt **95** wurde nach einer Vorschrift von ROGER *et al.* zur Funktionalisierung der 5-Position des 4-Fluorphenyl-2-azo-imidazols **92** *via* HECK-Kupplung verwendet.^[112] So konnte der vollständige 2-Azo-Imidazol-Inhibitor **7** in einer eleganten 5-Stufen-Synthese hergestellt werden.^[109] Im Vergleich zum analogen 2-Azo-Thiazol-Inhibitor **6** weist das 2-Azo-Imidazol-System **7** deutlich verbesserte photochemische Eigenschaften auf: Nach Belichtung mit 420 nm kann in DMSO ein PSS von 73 % *cis*-Anteil erreicht werden und es wurde eine für die biologische Testung hinreichend lange Halbwertszeit von 3.2 h bestimmt (NMR, DMSO). Um zu testen, ob das PSS noch weiter ver-

bessert werden kann, sollten elektronenschiebende und -ziehende Substituenten in *para*-Position der Azofunktion eingeführt werden. Die unterschiedlichen eingeführten Substituenten sind in **Abb. 3.41** zusammengefasst.

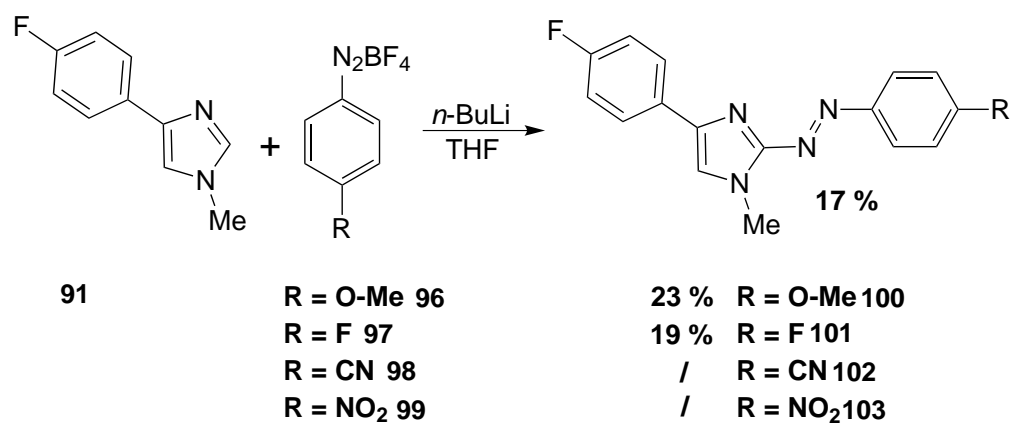


Abb. 3.41: 4-Fluorphenyl-2-Azo-Imidazol **92** konnte *via* Lithiierung mit den methoxy-funktionalisierten und fluor-funktionalisierten Diazoniumsalzen **96** und **97** erfolgreich zu neuen 2-Azo-Imidazolen **100** und **101** umgesetzt werden. Eine Funktionalisierung mit einer Cyano- und Nitro-Gruppe in *para*-Position der Azoeinheit war nicht erfolgreich.

Die eingesetzten methoxy- und nitro-funktionalisierten Diazoniumsalze **96** und **99** konnten kommerziell erworben werden, die fluor- und cyano-funktionalisierten Diazoniumsalze **97** und **98** wurden aus den entsprechenden Anilin-Derivaten über Diazotierung mit Natriumnitrit und Fällung mit Tetrafluorborsäure synthetisiert.^[41] Bei der Lithiierung von 4-Fluorphenyl-2-azo-imidazol **92** mit anschließender Umsetzung mit den verschiedenen Diazoniumsalzen konnte nur für das methoxy- und fluor-funktionalisierte 2-Azo-Imidazol **100** und **101** Produkt in Ausbeuten von 23 % und 19 % erhalten werden. Diese konnten dann im nächsten Schritt mit dem 4-Brompyridinderivat **95** über eine HECK-Kupplung zu den vollständigen inhibitorischen Azosystemen **104** und **105** umgesetzt werden.^[112] Dabei wurden vergleichbare Ausbeuten von 17 % für den methoxy-substituierten Inhibitor **104** und 18 % für den fluor-substituierten Inhibitor **105** erreicht (vgl. **Abb. 3.42**).

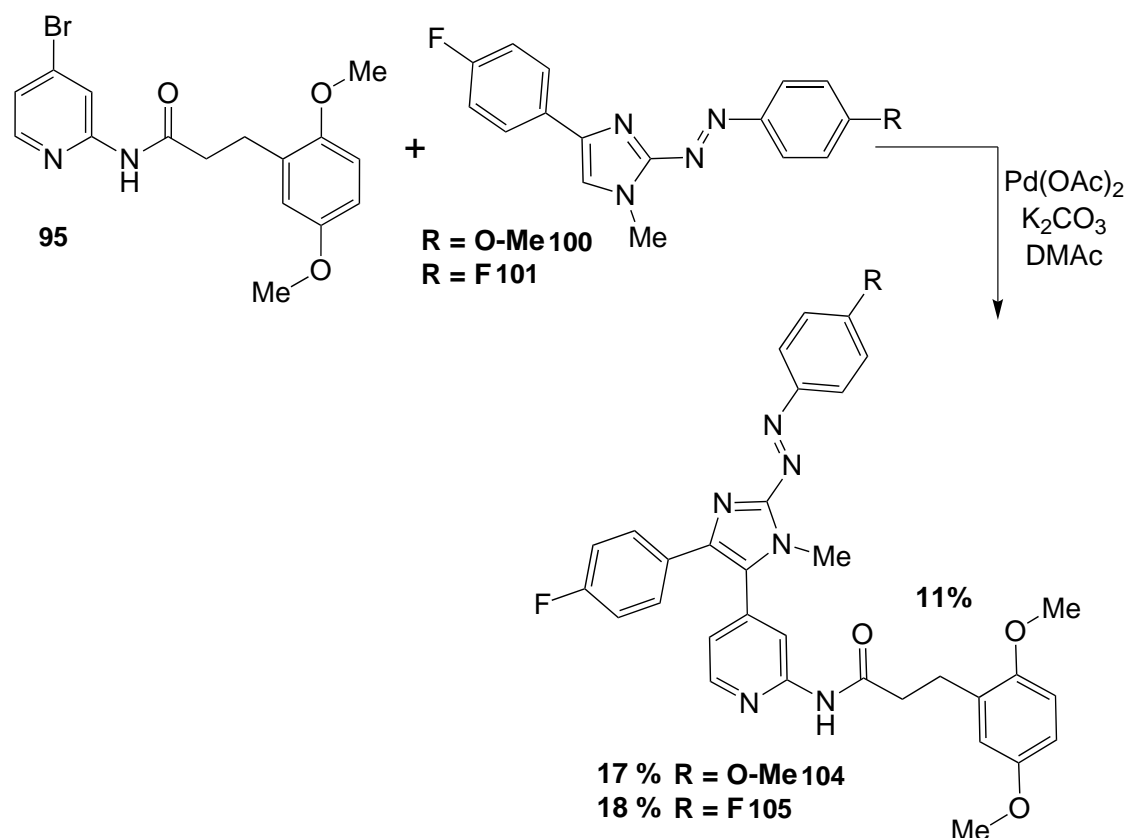


Abb. 3.42: Die methoxy- und fluor-funktionalisierten 2-Azo-Imidazole **100** und **101** konnten in einer HECK-Kupplung zu den vollständigen inhibitorischen Azosystemen **104** und **105** in Ausbeuten von 17 % und 18 % umgesetzt werden.

An dieser Stelle ist anzumerken, dass der Fluor-substituierte Inhibitor **105** im Rahmen eines F3-Praktikums erstmals von LEHR synthetisiert wurde.

Der methoxy-substituierte Imidazol-Inhibitor **104** zeigt mit 74 % *cis*-Anteil (420 nm, DMSO) ein vergleichbares PSS wie der unfunktionalisierte Inhibitor **7**. Die Halbwertszeit hat sich allerdings mit nur 23 min drastisch verkürzt. Für den fluor-substituierten Inhibitor **105** konnte mit 85 % *cis*-Anteil (420 nm, DMSO) ein deutlich gesteigertes PSS erhalten werden. Die Halbwertszeit von 2.4 h ist mit dem unfunktionalisierten Inhibitor **7** vergleichbar.

Die Ergebnisse der biologischen Evaluation der Azo-Inhibitoren **6**, **7**, **104** und **105** werden zusammen mit den Ergebnissen der Oxazol-, Thiazol- und Imidazol-Leitstrukturen **2**, **3** und **4** in Kapitel 6 Biologische Evaluierung der synthetisierten Azo- und Diazocin-Inhibitoren zusammengefasst und diskutiert.

Der fluor-substituierte Inhibitor **105** stellt mit nur noch 15 % aktiver *trans*-Spezies einen potenziellen photoschaltbaren Kinaseinhibitor dar. Allerdings können 15 % des aktiven Moleküls in einem biologischen System, gerade wenn es sich um *in vivo* Versuche handelt, einen noch zu großen Effekt zeigen. Aus diesem Grund sollten weiterführend die diazocin-funktionalisierten Inhibitoren synthetisiert werden.

4 Synthese photoschaltbarer Diazocin-Kinaseinhibitoren

Zur Erweiterung des „proof of principle“ sollte anstelle einer Azo-Einheit ein Diazocin als photoschaltbare Einheit eingeführt werden. Diazocine sind überbrückte Azobenzole, die gegenüber dem Diarylazosystem ein entgegengesetztes Schaltverhalten aufweisen: Die thermodynamisch stabile Form ist hier das *cis*-Isomer, welches nach Belichtung mit einer diskreten Wellenlänge in das *trans*-Isomer überführt werden kann.^[55,62,113,114] Diese Eigenschaft hat den großen Vorteil, dass die photochemischen Eigenschaften wie die Verteilung des PSS an Wichtigkeit verlieren, solange das *cis*-Isomer im biologischen System keinerlei Wirkung zeigt. Ursprünglich sollte das 2009 im Arbeitskreis HERGES hergestellte Diaminodiazocin **8** zur Einführung in das inhibitorische Thiazol-System *via* Aminverknüpfung genutzt werden.^[62] Das Diaminodiazocin **8** lässt sich allerdings nur in geringen, nicht reproduzierbaren Mengen synthetisieren und weist im Vergleich zum Diazocin-Stammsystem mangelhafte photochemische Eigenschaften auf. So kann in Acetonitril nur ein PSS von 34 % *trans* erreicht werden.^[62] Neben der schlechten Ausbeute bei der Synthese ist die Difunktionalität ein weiteres Problem, da nur eine Aminogruppe mit der Leitstruktur verknüpft werden soll. Die Darstellung eines Diazocins mit nur einer Aminogruppe würde die erhaltenen Ausbeuten noch weiter verringern, da die Verknüpfung zur Ethenbrücke statistisch über eine oxidative Radikalreaktion durchgeführt wird.^[114–116] 2016 wurden ebenfalls im Arbeitskreis HERGES die sogenannten Heterodiazocine entwickelt und synthetisiert.^[78,79] Heterodiazocine enthalten in der Brücke statt eines Kohlenstoffatoms ein Sauerstoff- oder Schwefelatom. Damit haben sie neben exzellenten photochemischen Eigenschaften den großen Vorteil, dass sie unsymmetrisch aufgebaut werden können. Dabei ist das Heterodiazocin mit einem Schwefel in der

Brücke (S-Diazocin) als photoschaltbare Einheit des inhibitorischen Systems aufgrund seiner langen Halbwertszeit von 3.5 Tagen (Aceton) voraussichtlich sehr gut für biologische Testungen geeignet. In **Abb. 4.1** ist die retrosynthetische Zerlegung des ethylen- und thioether-verbrückten Diazocins schematisch gegenüber gestellt.

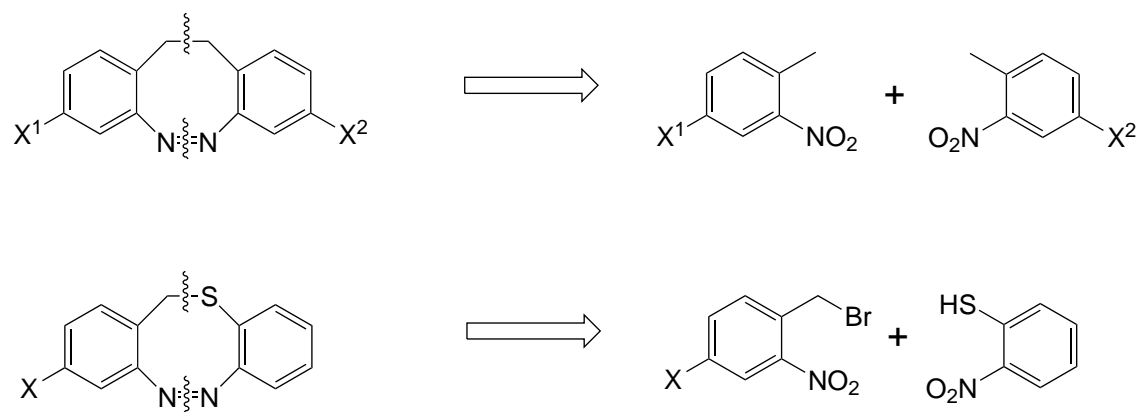


Abb. 4.1: *Oben:* Retrosynthetische Zerlegung des ethylen-verbrückten Diazocins. Dabei werden für ein symmetrisches Molekül zwei identische Moleküle erhalten, da die Synthese über eine radikalische Oxidation der Methylgruppe erfolgt. *Unten:* Retrosynthetische Zerlegung des thioether-verbrückten Diazocins. Hier erhält man ein Benzylbromid, welches mit einem Thiol umgesetzt wird.

Bei der Darstellung eines unsymmetrischen ethylen-verbrückten Diazocins würde man aufgrund der radikalischen Synthese eine statistische Verteilung von drei Produkten erhalten: Die unsymmetrische, difunktionalisierte und unfunktionalisierte Diazocin-Vorstufe. Die höchste zu erreichende Ausbeute im Idealfall von keinen Nebenprodukten, 100 % Umsetzung und leichter Abtrennung der Nebenprodukte beträgt damit nur 50 %. Zur Darstellung des S-Diazocins wird die Thioetherbrücke dagegen über eine nucleophile Substitutionreaktion gebildet. Da diese Methode nicht statistisch verläuft können deutlich bessere Ausbeuten erhalten werden und es entstehen keine Nebenprodukte, die dem Produkt stark ähneln und problematisch abzutrennen sind.

Für die Einführung des S-Diazocins sollte anstelle einer Aminverknüpfung am Thiazolring eine direkte C-C-Vernüpfung *via* Kreuzkupplung erfolgen. Da hierdurch das Molekül weniger flexibel ist und der Schwefel im Vergleich zum Kohlenstoff signi-

ifikant größer ist, wurden von PEIFER mit Hilfe des Programmes SCHRÖDINGER kraftfeld-basierte Modellierungen jeweils für das *cis*- und *trans*-Isomer durchgeführt.^[117] Als inhibitorische Leitstruktur wurde das Thiazolsystem gewählt, da mit dem 2-Azo-Thiazol **6** in den biologischen Testungen (vgl. Kapitel 6) die besten Ergebnisse erhalten wurden. In **Abb. 4.2** sind die 3D-Modellierungsstrukturen des S-Diazocin-Inhibitors **106** in der Bindetasche der CK1 δ jeweils in *cis*- und *trans*-Konfiguration abgebildet.

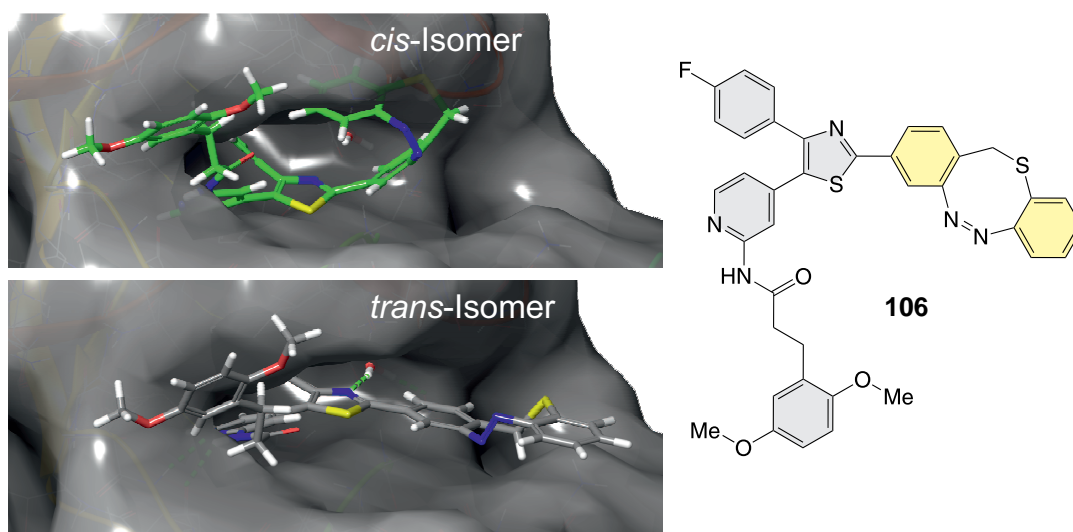


Abb. 4.2: *Oben:* S-Diazocin-Inhibitor **106** in der *cis*-Konfiguration in der Bindetasche der CK1 δ . Es ist zu erkennen, dass das Diazocin einen starken „sterical clash“ mit der Bindetasche zeigt und der Inhibitor **106** im *cis* daher nicht in die Bindetasche passen sollte. *Unten:* Die gestreckte Form des S-Diazocin-Inhibitors **106** in der *trans*-Konfiguration sollte unproblematisch in die Bindetasche passen.^[117]

Es ist zu erkennen, dass der S-Diazocin-Inhibitor **106** in der *cis*-Konfiguration einen starken sogenannten „sterical clash“ mit der Bindetasche zeigt und in dieser Form nicht in die Bindetasche passen sollte. Hingegen passt die gestreckte *trans*-Konfiguration des Inhibitors **106** unproblematisch in die Bindetasche, sodass davon auszugehen ist, dass das *cis*-Isomer komplett inaktiv und das *trans*-Isomer aktiv sein sollte.

Daher werden im Folgenden ausschließlich die zur Einführung des S-Diazocins in die inhibitorische Thiazol-Einheit getesteten Synthesestrategien diskutiert.

4.1 Synthesestrategien zur Einführung des S-Diazocins über Kreuzkupplungsmethoden

4.1.1 Synthese halogen-funktionalisierter S-Diazocine

Zunächst sollte die Einführung des S-Diazocins in die Thiazol-Einheit über Kreuzkupplungsmethoden getestet werden. Hierfür wurden die mono-funktionalisierten S-Diazocine mit Chlor **116**, Brom **117** und Iod **118** nach der Methode von YAN^[113] und HAMMERICH^[79] hergestellt. Die Syntheseübersicht ist in **Abb. 4.3** zusammengefasst.

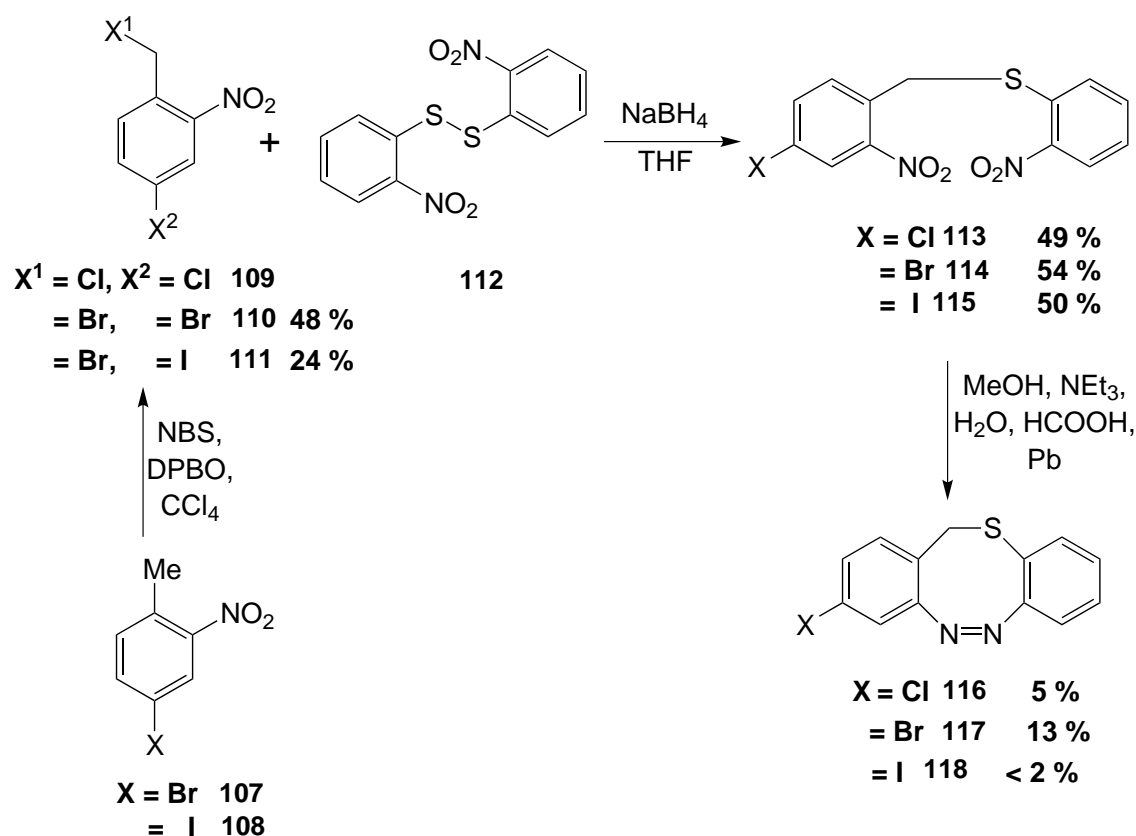


Abb. 4.3: Zur Darstellung der Diazocin-Vorstufen **113-115** wurde das Disulfid **112** mit Natriumborhydrid reduktiv gespalten und mit den entsprechenden Benzylchlorid bzw -bromid **109-111** in einer nucleophilen Substitution umgesetzt. Das Benzylchlorid **109** wurde kommerziell erworben und die Benzylbromide **110** und **111** mittels radikalischer Bromierung in Tetrachlorkohlenstoff hergestellt. Anschließend wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol, Triethylamin, Wasser und Ameisensäure mittels Blei die reductive Azokupplung zu den Diazocinen **116-118** durchgeführt.

4.1 Synthesestrategien zur Einführung des *S*-Diazocins über Kreuzkupplungsmethoden

Zur Darstellung der Brom- und Iod-Diazocin-Vorstufen **114** und **115** mussten zunächst die entsprechenden Benzylbromide **110-111** hergestellt werden. Hierzu wurde das entsprechende Toluol-Derivat **107** oder **108** in Tetrachlorkohlenstoff mit NBS radikalisch bromiert. Für das brom-substituierte Benzylbromid **114** konnte nach Aufreinigung eine Ausbeute von 48 % erhalten werden, für das iod-substituierte Benzylbromid **111** allerdings nur eine Ausbeute von 24 %. Diese geringe Ausbeute für das Benzylbromid mit Iod **111** als Substituent musste aus dem Rohprodukt mittels NMR-Spektroskopie ermittelt werden, da die Verbindung auf Kieselgel nicht stabil ist und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ausschließlich Edukt **108** zurück gewonnen werden konnte. Die geringe Ausbeute könnte mit Spuren elementaren Iods im Edukt **108** zusammenhängen, welche die Radikalreaktion quenchen. Zusammen mit dem chlor-funktionalisierten Benzylchlorid **109**, welches kommerziell erhältlich ist, konnten die Benzylbromide **110** und **111** im nächsten Schritt mit dem Disulfid **112** zum Thioether umgesetzt werden. Dabei wird das Disulfid **112** reduktiv mit Natriumborhydrid gespalten und das entstehende Thiolat *in situ* mit dem Benzylchlorid **109** bzw. den -bromiden **110** und **111** nucleophil umgesetzt. Im nächsten Schritt wurde dann in einer reduktiven Azokupplung bei Raumtemperatur mit Blei der Ring zum Diazocin geschlossen und es wurden Diazocin-Ausbeuten zwischen 2 % und 13 % erhalten. Bei den gewählten Syntheseparametern werden als Hauptprodukt die Azoxyverbindungen und nicht das Diazocin selbst erhalten (vgl. **Abb. 4.4**).

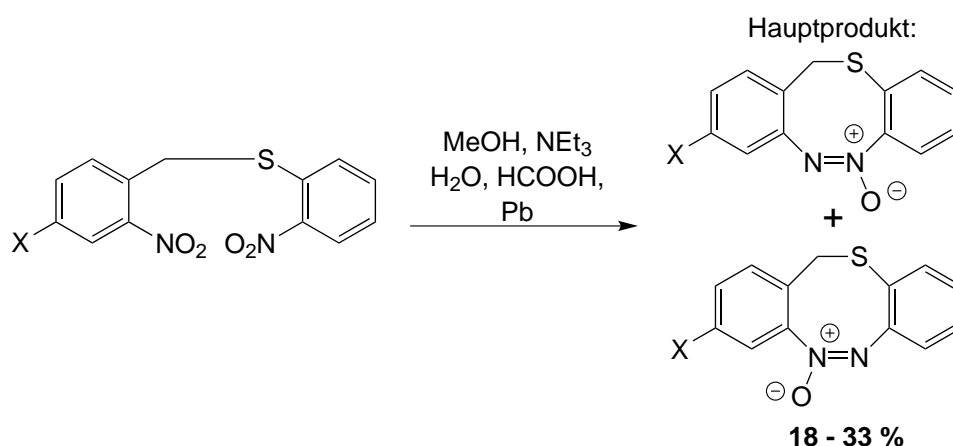


Abb. 4.4: Bei der reduktiven Azokupplung mit Blei entstehen als Hauptprodukte die beiden Azoxy-Isomere und nicht das Diazocin.

Das hängt damit zusammen, dass die adaptierten Synthesebedingungen so eingestellt sind, dass primär die Azoxy-Verbindungen entstehen:^[113] In einem Gemisch aus Methanol und Wasser wird mit Triethylamin ein pH-Wert von 9.5 eingestellt. Die Ameisensäure wird hinzugefügt, um mit dem Triethylamin ein Ammoniumsalz zu bilden. Dieses dient als Protonendonator bei der Reduktion der Nitrogruppen durch Blei. Dabei entsteht zunächst das Hydroxylamin, welches unter leicht basischen Bedingungen zur Azoxy-Verbindung weiter reagiert. Damit direkt das Diazocin gebildet wird, müsste man unter sauren Bedingungen arbeiten, welches allerdings dazu führen würde, dass die Nitrogruppe schneller zum Amin reduziert wird, als das sie zum Diazocin reagiert. Für die chlor- und brom-funktionalisierten Diazocine **116** und **117** wurden schwankende Azoxy-Ausbeuten zwischen 18 und 46 % erhalten. Für das iod-funktionalisierte Diazocin **118** konnte keine Azoxy-Verbindung isoliert werden. Bei dieser Synthese wurde im Vergleich eine deutlich geringere Diazocinausbeute von unter 2 % erhalten. Als die Reaktion in einem größeren Maßstab wiederholt wurde, konnte gar kein Diazocin **118**, sondern ausschließlich das Diamin isoliert werden. Prinzipiell kann nach der Methode von HAMMERICH^[79] die isolierte Azoxyverbindung in einer Kugelmühle mit Blei-Shots zum Diazocin reduziert werden. Diese Methode wurde insgesamt zweimal für die Reduktion des brom-substituierten Azoxy-Systems **119** getestet (vgl. **Abb. 4.5**).

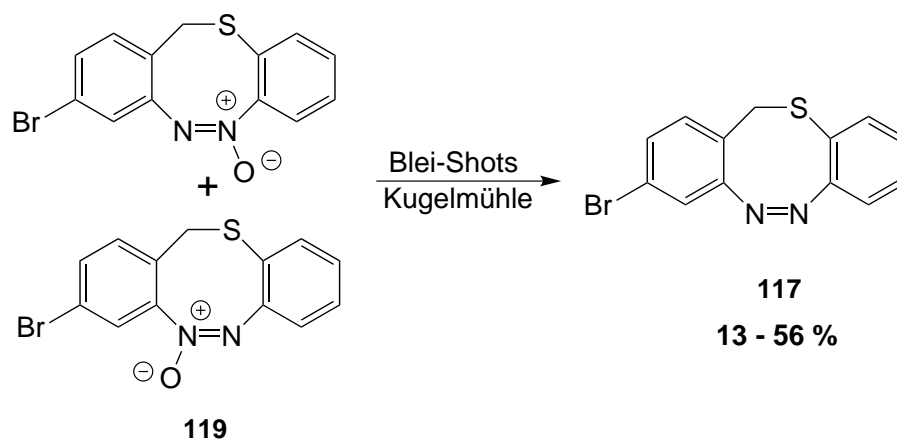


Abb. 4.5: Bei der Reduktion der Brom-funktionalisierten Azoxyverbindung **119** konnten bei gleichen Reaktionsbedingungen nur sehr schwankende Ausbeuten zwischen 13 und 56 % erhalten werden.

Dabei wurden keine reproduzierbaren Ausbeuten erhalten. Die gleiche Synthese wurde ebenfalls von SCHMIDT durchgeführt und zusammengefasst mit den selbst durchgeführten Synthesen konnten Ausbeuten in einem Bereich von 13 und 56 % erhalten werden.^[118] Eine weitere Problematik der Umsetzung der Azoxyverbindungen stellte ein aus der Reaktion nicht abtrennbares Nebenprodukt dar. Nach HAMMERICH^[79] wurde die Reaktion nicht 48 h bei Raumtemperatur gerührt, sondern 5 h mit einem Ultraschallfinger behandelt. Beim Einsatz von Ultraschall wurde deutlich mehr von dem Nebenprodukt erhalten und damit geringere Azoxyausbeuten. Aus der Synthese zum chlor-substituierten Diazocin **116** konnte durch Sublimation das Nebenprodukt isoliert und vollständig charakterisiert werden. Dabei handelt es sich um ein Benzisothiazol. Die erhaltenen NMR-Spektren stimmen dabei mit Literaturquellen überein und darüber hinaus konnte eine hoch aufgelöste Masse erhalten werden.^[119,120] Ein möglicher Mechanismus-Ausschnitt zur Entstehung des Nebenprodukts **121** ist in **Abb. 4.6** dargestellt.

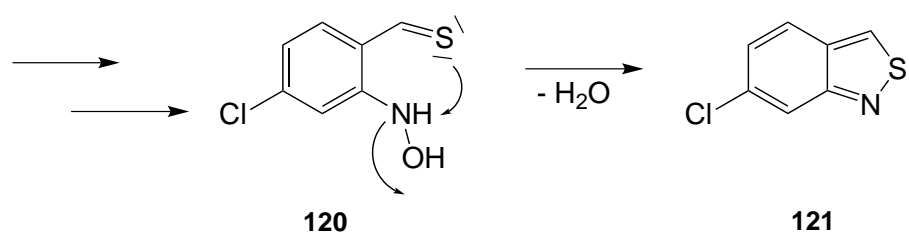


Abb. 4.6: Nach Abstraktion eines Protons an der Thioetherbrücke entsteht ein Thioaldehyd **120**, welcher nucleophil mit einem durch die Bedingungen der reduktiven Azokupplung entstandenen Hydroxylamin reagiert. Nach Wasserabspaltung erhält man dann das Benzisothiazol **121**.

Im Laufe der reduktiven Azokupplung kann durch Triethylamin ein Proton an der Thioetherbrücke abstrahiert, welches zur Bildung eines Thioaldehyds **120** führen kann. Dieses kann nucleophil an einem durch die reduktiven Bedingungen entstandenen Hydroxylamin intramolekular angreifen. Nach Wasserabspaltung erhält man dann das Benzisothiazol **121**. Ein solches Nebenprodukt wurde bei der Synthese des unfunctionalisierten S-Diazocins nicht isoliert. Es ist wahrscheinlich, dass der elektronenziehende Effekt der Halogen-Substituenten die Acidität der Brückenprotonen erhöht, sodass Triethylamin bei dem gegebenen pH-Wert als Base agieren kann.

Allgemein kann somit die Aussage gemacht werden, dass die reduktive Azokupplung mit Blei nicht für alle Funktionalisierungen geeignet zu sein scheint. Aus diesem Grund sollte im nächsten Schritt eine alternative Azokupplung getestet werden. Standardreaktionen zur Darstellung von Diazocinen stellen die reduktiven Kupplungen mit Zink/Bariumhydroxid^[55,114–116,121] und die Reduktion mit D-Glucose/Natrihydroxid^[62,115] dar. Beide Methoden benötigen einen stark basischen pH-Wert, der für das S-Diazocin nicht angewendet werden kann, da dabei die Thioetherbrücke gespalten werden würde.

Eine gerade für unsymmetrische Azobenzole gern eingesetzte und verlässliche Methode ist die BAEYER-MILLS-Reaktion. In dieser Synthesevariante reagiert ein Amin nucleophil mit einer Nitrosoverbindung und bildet unter Abspaltung von Wasser die Azobrücke.^[75] Unabhängig davon, dass die MILLS-Reaktion eine Standardreaktion darstellt, um Azobenzole herzustellen, gibt es bisher keine Publikationen, die die Synthese von Diazocin-Derivaten über eine intramolekulare BAEYER-MILLS-Reaktion

4.1 Synthesestrategien zur Einführung des S-Diazocins über Kreuzkupplungsmethoden

beschreiben. Es gibt zwei Möglichkeiten, um zur benötigten Nitroso-Verbindung zu gelangen: Oxidativ aus dem Amin oder reduktiv aus der Nitro-Verbindung. Die oxidative Variante kann dabei für das S-Diazocin nicht eingesetzt werden, da der Schwefel ebenfalls oxidiert werden würde. Bei der reduktiven Methode kann nicht direkt aus der Nitro- die Nitroso-Verbindung erzeugt werden. Daher muss dies in einer zweistufigen Synthese erfolgen: Zunächst wird zum Hydroxylamin reduziert und anschließend zur Nitroso-Verbindung oxidiert.^{[122], [123]} Die Syntheseroute zur Darstellung der Diazocine **116-118** über die intramolekulare BAEYER-MILLS-Reaktion ist in **Abb. 4.7** zusammengefasst. Analog zur zuvor beschriebenen Syntheseroute wurden die Diazocin-Vorstufen **123-125** durch Umsetzung der entsprechenden Benzylchloride bzw. -bromide **109-111** mit dem *in situ* generierten Thiolat erhalten. Das eingesetzte Disulfid **122** ist dabei amino- statt nitro-funktionalisiert, sodass die Vorstufen sowohl eine Nitro- als auch eine Aminogruppe enthalten.

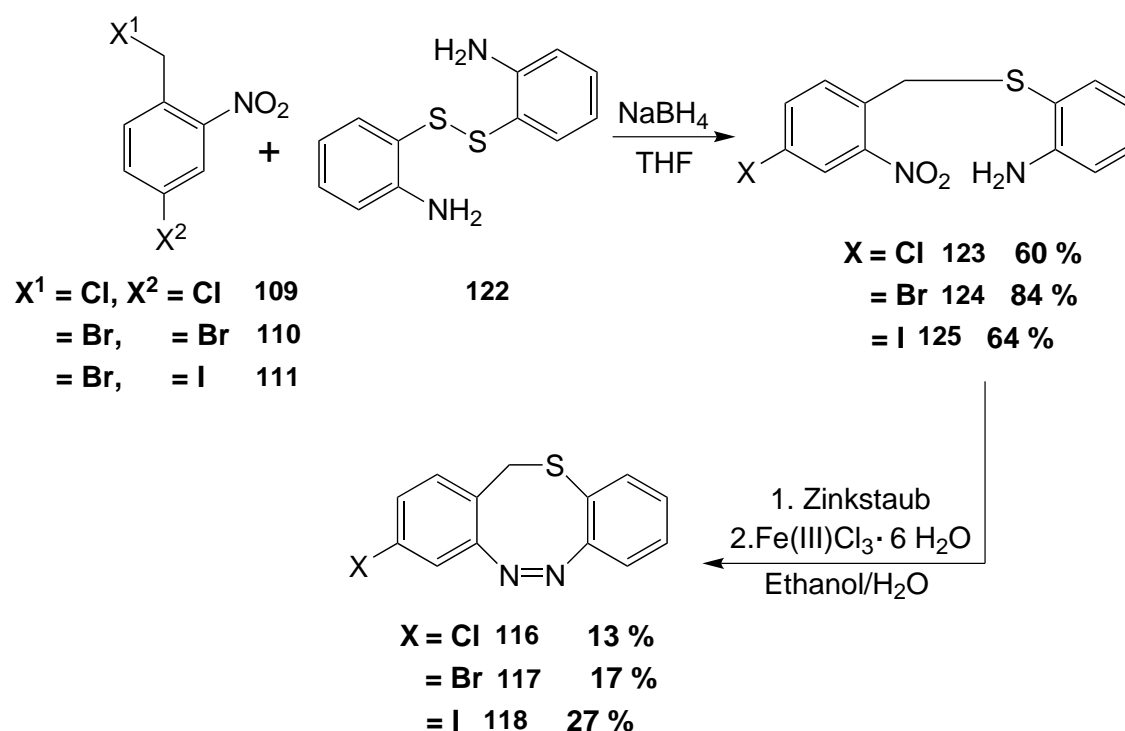


Abb. 4.7: Zur Darstellung der Diazocin-Vorstufen **123-125** mit einer Aminogruppe wurde das amino-funktionalisierte Disulfid **122** mit Natriumborhydrid reaktiv gespalten und mit dem entsprechenden Benzylchlorid bzw -bromid **109-111** in einer nucleophilen Substitution umgesetzt. Anschließend erfolgte die zweistufige BAAYER,MILLS-Reaktion, in der zunächst mit Zink und Ammoniumchlorid die Nitro-Gruppe zum Hydroxylamin reduziert wurde, welche darauffolgend mit Eisen(III)chlorid-Hexahydrat zur Nitroso-Verbindung oxidiert wurde. Diese reagiert dann intramolekular mit dem Amin zu den Diazocinen **116-118**.

Anschließend wurde der Ringschluss zu den Diazocinen **116-118** in zwei Schritten durchgeführt: Zunächst wurde die Nitro-Gruppe mit Zink und Ammoniumchlorid in Ethanol zum Hydroxylamin reduziert. Die Zinkreste wurden durch Filtration abgetrennt und das Filtrat umgehend mit Eisen(III)chlorid-Hexahydrat umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Eisessig versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnten Diazocin ausbeuten von 13 und 27 % erhalten werden. Der ausbeute-limitierende Schritt bei dieser Synthesemethode ist vermutlich zum einen die Reduktion der Nitro-Gruppe zum Hydroxylamin und zum anderen die Oxidation zur Nitroso-Verbindung. Dieser Reaktionsschritt ist analytisch schwer zu verfolgen und darf nicht zu lange erfolgen,

4.1 Synthesestrategien zur Einführung des *S*-Diazocins über Kreuzkupplungsmethoden

da die Gefahr, dass die Reduktion bis zum Amin weiterläuft. Eine Optimierung ist daher sehr schwierig und müsste vermutlich für verschiedene Substitutionsmuster fortwährend angepasst werden. Vergleicht man die Ausbeuten jedoch mit der Blei-Methode, erhält man mit der BAEYER-MILLS-Reaktion bei einer deutlich einfacheren, eintopfähnlichen Synthese konstant höhere Ausbeuten, die auch reproduzierbar sind. In Abhängigkeit von der Reaktivität des Zink-Pulvers kann 20-50 % des eingesetzten Edukts **123-125** zurückgewonnen und erneut eingesetzt werden.

4.1.2 Boronfunktionalisierung der *S*-Diazocine via Miyaura-Kreuzkupplung

Die erhaltenen Diazocine **116** und **117** sollten im nächsten Schritt in einer MIYAU-RA-Kupplung mit einem Boronsäurester funktionalisiert werden, um anschließend mittels einer SUZUKI-Kreuzkupplung in den Thiazol-Inhibitor eingeführt werden zu können.^[124] Zu Testzwecken wurden dabei zunächst die Diazocinvorstufen **113** und **114** in den Kupplungsreaktionen eingesetzt. Das Iod-Diazocin **118** bzw. die entsprechende Vorstufe **115** wurde zum Zeitpunkt der Testreaktion noch nicht hergestellt.

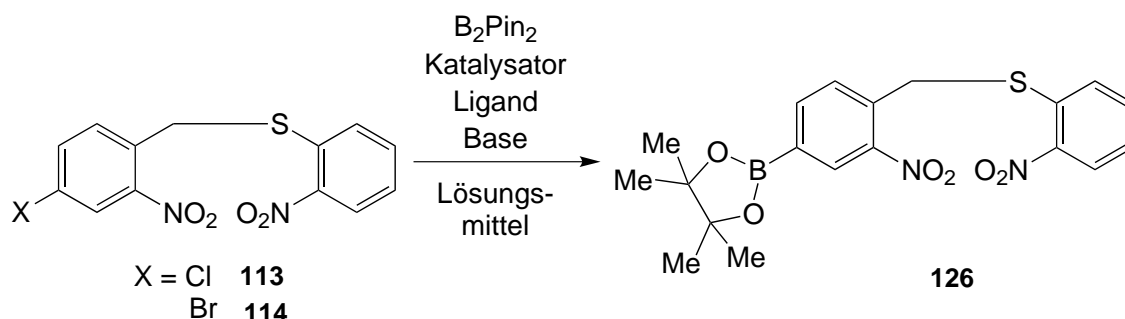


Abb. 4.8: Als Testreaktion sollten die Diazocinvorstufen **113** und **114** in einer MIYAU-RA-Kupplung boryliert werden.

Die Chlor-Diazocin-Vorstufe **113** wurde dabei als erstes getestet, da diese in einem Reaktionsschritt herzustellen ist.

BILLINGSLEY *et al.* konnten unter Verwendung von Palladiumacetat als Katalysator, SPhos als Ligand und Kaliumphosphat als Base in 1,4-Dioxan Arylchloride in sehr guten Ausbeuten mit Bis(pinacolato)diboron (B_2Pin_2) borylieren.^[125] Die Reaktionsbedingungen wurden analog mit der Chlor-Diazocinvorstufe **113** getestet, dabei

wurde allerdings keine Umsetzung beobachtet und ausschließlich Edukt **113** wurde zurückgewonnen. Darauffolgend wurde nach KOOLMAN *et al.* eine Vorschrift mit dem Katalysator Bis(dibenzylidenaceton)palladium(0) und XPhos als Ligand ebenfalls in 1,4-Dioxan getestet. Als Base wurde Kaliumacetat eingesetzt.^[126] Dünnschichtchromatographische Untersuchungen zeigten jedoch ausschließlich Edukt **113** und keine Umsetzung. DZHEVAKOV *et al.* entwickelten eine Borylierungsmethode ohne die Verwendung von Lösungsmittel. Hierfür wurde der Katalysator Bis(dibenzylidenaceton)palladium(0), XPhos und Natriumacetat mit den Edukten in einem Überdruckgefäß bei 110 °C erhitzt. Es konnte zwar eine geringe Umsetzung beobachtet werden, allerdings wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung kein Produkt **126** oder identifizierbare Nebenprodukte isoliert, sondern 70 % des Edukts **113** zurückgewonnen.^[127]

Die drei zuvor erläuterten Borylierungsverfahren wurden analog mit der Brom-Diazocinvorstufe **114** getestet.^[125-127] Dabei konnte weder Produkt **126** noch Edukt **114** zurück isoliert werden. Die bromierte Verbindung **114** scheint gegenüber der chlorierten Verbindung **113** zwar reaktiver zu sein, jedoch entstehen eine Vielzahl an nicht identifizierbaren Neben- und Zersetzungsprodukten. Von SCHMIDT wurde ebenfalls getestet das Brom-Diazocin **117** mit Pd(PPh₃)₂Cl₂, Kaliumacetat in 1,4-Dioxan analog zu DOMMASCHK *et al.*^[128] zu borylieren. Doch auch mit Hilfe dieser Synthesemethode konnte kein Produkt isoliert werden.^[118]

Aus diesem Grund sollte im nächsten Schritt der Thiazol-Inhibitor zum Einsatz in Kreuzkupplungsmethoden entsprechend funktionalisiert werden.

4.1.3 Funktionalisierung des Thiazol-Inhibitors zum Einsatz in Kreuzkupplungsreaktionen

Eine weitere Möglichkeit das S-Diazocin über eine SUZUKI-Kreuzkupplung einzuführen ist die Boronfunktionalisierung des Thiazol-Inhibitors. Wie in Kapitel 3.2.3 schon ausgeführt, konnte nur die Thiazol-Leitstruktur mit Fluor-Substituent **56** in 2-Position am Pyridinring bromiert werden. Beim Einsatz des geschützten Amins **53** in der Pyridin-2-Position unter Verwendung eines milden KNOCHEL-Metallierungsreagenz wurde die 5-Position des Pyridinrings bromiert (vgl. **Abb. 4.9**).

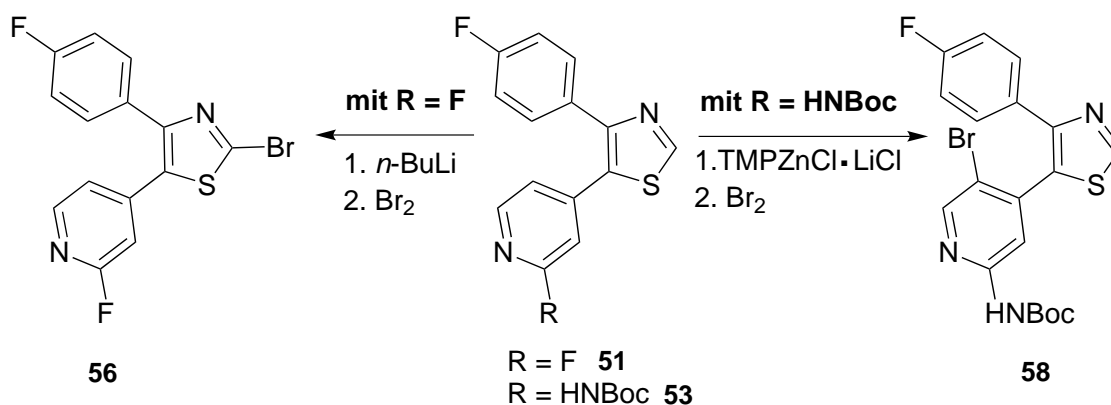


Abb. 4.9: Die Bromierung der Thiazol-2-Position war nur mit dem fluor-funktionalisierten Thiazol **56** möglich. Unter Verwendung eines milden KNOCHEL-Metallierungsreagenz zur Bromierung des Thiazols **53** mit einem boc-geschützten Amin in 2-Position des Pyridin-Stickstoffs wurde aufgrund der unterschiedlichen Reaktivität der Pyridinring in 5-Position bromiert.

Die Boronfunktionalisierung des 2-Brom-Thiazols **56** wäre hier nicht zielführend, da weder das S-Diazocin noch die S-Diazocinvorstufe gegenüber den nötigen harschen Reaktionsbedingungen zur Aminsubstitution des Fluors am Pyridinring stabil wären. Aus diesem Grund sollte das 2-Aminothiazol **62**, welches in 2-Position zum Pyridinstickstoff mit einem boc-geschützten Amin funktionalisiert ist, in einer SANDMEYER-Reaktion bromiert werden. URBAN *et al.* konnten zeigen, dass 2-Aminothiazole mit Hilfe des Nitrosierungsreagenz Amylnitrit **127** und Tetrabutylammoniumbromid (TBAB) als Bromquelle bromiert werden können.^[129] Die Reaktionsbedingungen wurden analog auf das 2-Aminothiazol **62** angewendet, welches mit Amylnitrit **127** und TBAB in Chloroform auf 60 °C erhitzt und nach 4 Stunden Reaktionszeit auf

Eis gegeben wurde (vgl. **Abb. 4.10**).^[126]

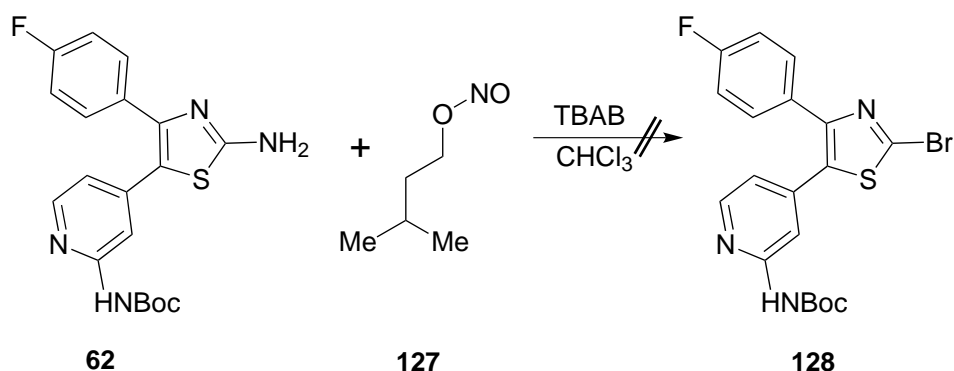


Abb. 4.10: Die Bromierung der Thiazol-2-Position in einer SANDMEYER-Reaktion mit 2-Aminothiazol **62** und Amylnitrit **127** war unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht möglich.

Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte aber nur das unfunktionalierte Thiazol **53** mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass die Diazotierung mittels Amylnitrit **127** erfolgreich war, das Bromierungsreagenz TBAB anschließend aber nicht mit dem generierten Diazoniumsalz reagiert hat. Daher wurde darauffolgend ein BOEHRINGER INGELHEIM Patent getestet, welches als Nitrosierungsreagenz ebenfalls Amylnitrit **127** verwendet.^[130] Als Bromierungsreagenz wird hier Kupfer(II)bromid in Acetonitril eingesetzt. Mittels MALDI-MS konnte zwar das Produkt **128** nachgewiesen werden, nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnten aber nur stark verunreinigte Fraktionen erhalten werden. Eine weitere SANDMEYER-Variante für Aminothiazole nach GRUBB *et al.*, in der zunächst in einem Phosphorsäure/Salpetersäure-Gemisch mit Natriumnitrit diazotiert wird und anschließend mit Kupfersulfat und Natriumbromid bromiert wird, konnte nicht erfolgreich auf das 2-Aminothiazol **62** angewendet werden.^[131] In diesem Fall wurde ebenfalls eine Vielzahl von nicht identifizierbaren Nebenprodukten erhalten.

4.1 Synthesestrategien zur Einführung des *S*-Diazocins über Kreuzkupplungsmethoden

Analog zur verwendeten Synthesestrategie zum Aufbau der 2-Azo-Imidazol-Inhibitoren **7** und **105**, sollte weiterführend das Thiazol-System über Kreuzkupplungsmethoden sukzessive aufgebaut werden. Dabei sind verschiedene Synthesemethoden bekannt, Thiazole regioselektiv in 2-,4- oder 5-Position zu funktionalisieren.^[132–134] Über eine SUZUKI-Kreuzkupplung wurde zunächst der *p*-Fluorphenylrest unter Verwendung der Kupplungsbedingungen zur Herstellung des analogen *p*-Fluorphenyl-Imidazols **92** eingeführt (vgl. **Abb. 4.11**).

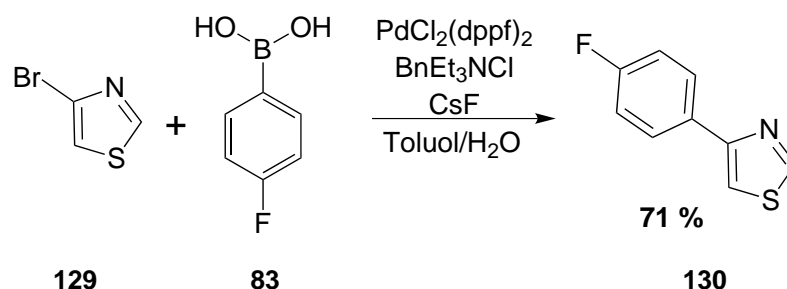


Abb. 4.11: 4-Bromthiazol (**129**) wurde in einer SUZUKI-Kreuzkupplung mit dem *p*-Fluorphenylrest funktionalisiert.

Das Produkt **130** konnte dabei nach säulenchromatographischer Aufreinigung in einer moderaten Ausbeute von 71 % erhalten werden. Im nächsten Schritt sollte die Thiazol-2-Position über eine Lithiierung und anschließende Umsetzung mit Brom funktionalisiert werden (vgl. **Abb. 4.12**).

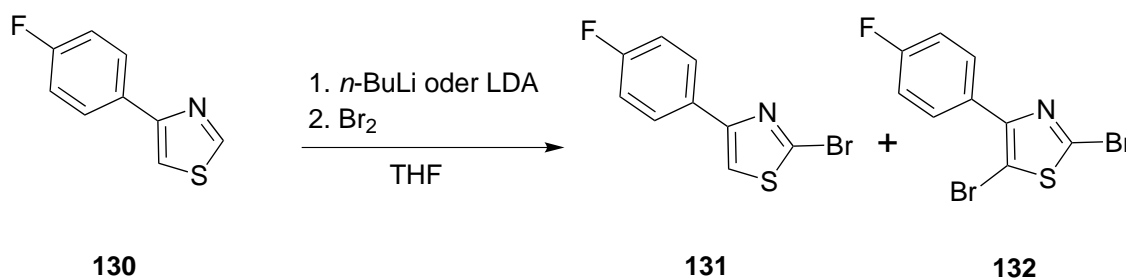


Abb. 4.12: Nach Lithiierung der Thiazol-2-Position von **130** und anschließender Umsetzung mit elementarem Brom wurde ein Gemisch aus einfach bromiertem Produkt **131** und doppelt bromiertem Nebenprodukt **132** erhalten.

Dabei wurde bei Verwendung von *n*-Butyllithium ein säulenchromatographisch nicht trennbares Gemisch aus einfach bromiertem Produkt **131** und doppelt bromiertem

Nebenprodukt **132** erhalten. Die Thiazol-2-Position ist reaktiver und sterisch besser zugänglich als die 5-Position. Aus diesem Grund wurde die Reaktion mit der sterisch anspruchsvolleren Lithiumbase LDA wiederholt. Doch auch hier konnte nur ein Gemisch aus einfach und doppelt bromierten Produkten **131** und **132** erhalten werden.

Da der Thiazol-Inhibitor für Kreuzkupplungsreaktionen nicht entsprechend funktionalisiert werden kann, sodass auch die Seitenkette am Pyridinring einführbar ist, sollte im nächsten Schritt analog zur 2-Azo-Thiazolsynthese das Diazocin mittels Thiazolringschluss eingeführt werden.

4.2 Einführung des S-Diazocins über den Thiazolringschluss

4.2.1 Amidierungsversuche von 4-(Brommethyl)-3-nitrobenzoesäure (**133**)

Zur Einführung des Diazocins in den Thiazol-Inhibitor über den Thiazolringschluss muss das Diazocin mit einem Thiosäureamid funktionalisiert werden. Das 2-Nitrobenzylbromid mit einer Carbonsäurefunktion **133** ist dabei kommerziell erhältlich und sollte vor der Bildung der Thioetherbrücke zum Säureamid **134** überführt werden. Die getesteten Reaktionsbedingungen sind in **Abb. 4.13** zusammengefasst.

Unter Verwendung einer zweistufigen Amidierung der Carbonsäure über das Säurechlorid und anschließender Umsetzung mit Ammoniaklösung konnten sowohl mit Thionylchlorid als auch mit Oxalylchlorid nur geringe, stark verunreinigte Produktmengen erhalten werden, welche sich säulenchromatographisch nicht aufreinigen ließen.^[135] Vermutlich ist das Benzylbromid zu reaktiv und es kommt zu unerwünschten Neben- und/oder Zersetzungsreaktionen.

Es ist auch möglich, eine Carbonsäure unter Peptidkuppelungsbedingungen mit Ammoniumcarbonat als Aminierungsquelle in das Säureamid zu überführen. Hierzu wurde zunächst eine Vorschrift von ARIENTI *et al.* getestet.^[136] Die Carbonsäure **133** wurde mit 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDCI), Ammoniumcarbonat und DIPEA bei Raumtemperatur in THF umgesetzt. Dabei konnte keine Reaktion festgestellt und mittels dünnschichtchromatographischen Analysen ausschließlich Edukt **133** nachgewiesen werden. Um die Reaktivität zu erhöhen, wurde die Reaktion analog mit 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) durchgeführt. HOBt bildet mit der durch EDCI zuvor aktivierten Carbonsäure einen Aktivester, welcher dann mit der Ammoniakquelle reagieren soll. Die Verwendung von HOBt führte in diesem Fall allerdings zur Überaktivierung, sodass eine Vielzahl nicht identifizierbarer Nebenprodukte entstanden sind. Die Umsetzung der Carbonsäure **133** mit Diisopropylcarbodiimid (DIC) und HOBt ohne Hilfsbase führte zwar zum Säureamid **135**, allerdings wurde das Benzylbromid nucleophil durch HOBt substituiert.

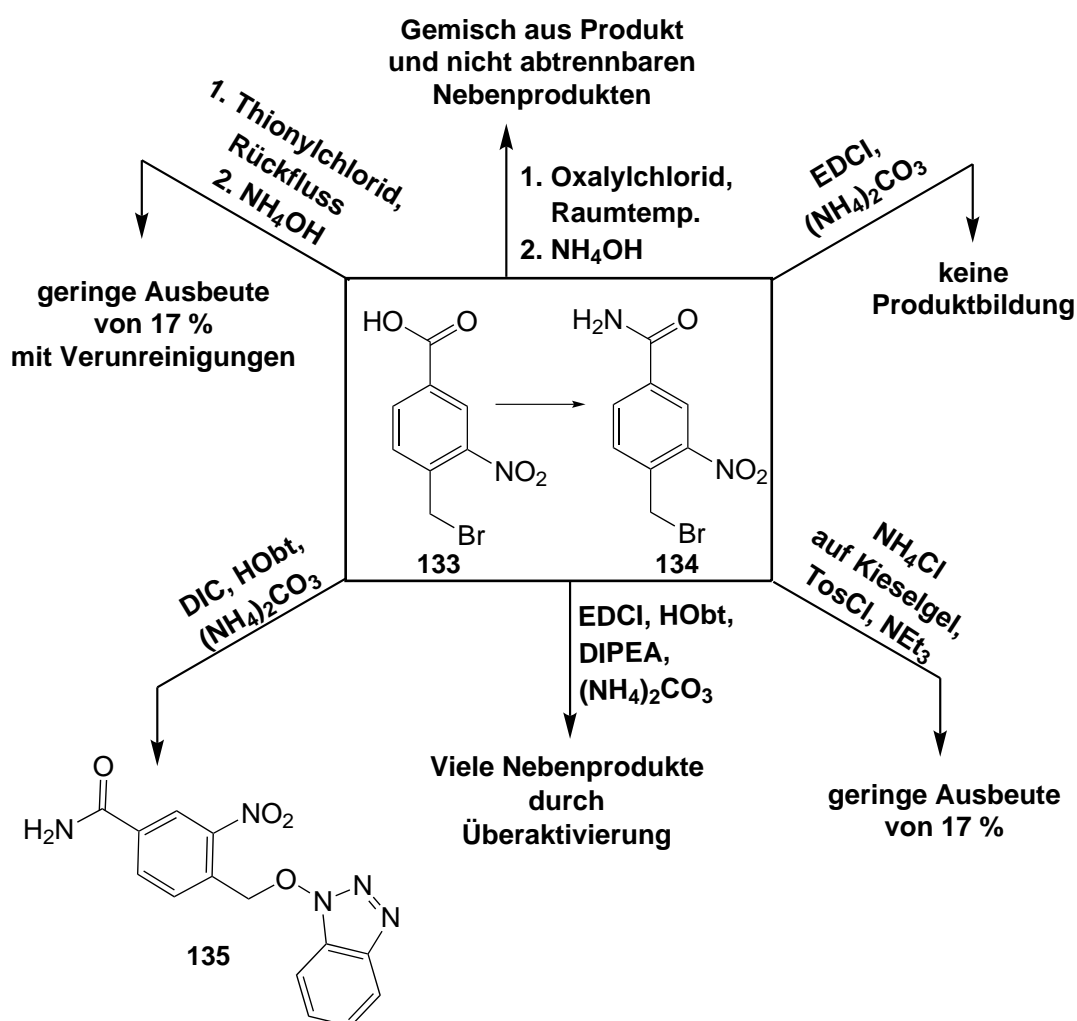


Abb. 4.13: Eine zweistufige Amidierung über das Säurechlorid führte nur zu geringer Produktbildung mit starken Verunreinigungen. Amidierungsversuche *via* Peptidkupplungsreaktionen zeigten entweder eine zu geringe Reaktivität oder Überaktivierung. Nur bei der Verwendung von Ammoniumchlorid und Tosylchlorid auf Kieselgel konnte sauberes Produkt **134** mit einer geringen Ausbeute von 17 % erhalten werden.

Nach einer Synthesvariante von APICELA SOARES *et al.* können Carbonsäuren mit Ammoniumchlorid auf Kieselgel in das Säureamid überführt werden.^[137] Hierzu wurde die Carbonsäure **133**, Tosylchlorid und Ammoniumchlorid mit Kieselgel gemörsert und anschließend unter mechanischem Rühren Triethylamin hinzugefügt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das Produkt **134** erhalten werden. Da nach der Aufreinigung immer noch geringe Verunreinigungen vorhanden waren und nur eine niedrige Ausbeute von 17 % erhalten wurde, wurde

auf die Darstellung des Säureamids im ersten Reaktionsschritt verzichtet und die freie Carbonsäure zum Aufbau des S-Diazocins verwendet.

4.2.2 Aufbau des thiosäureamid-funktionalisierten S-Diazocins

Zum Aufbau des Diazocingerüsts wurde das carbonsäure-funktionalisierte 2-Nitro-benzylbromid **133** wie zuvor beschrieben mit dem 1,2-Bis(2-nitrophenyl)disulfid (**112**) und Natriumborhydrid zum Thioether **136** umgesetzt (vgl. **Abb. 4.14**).

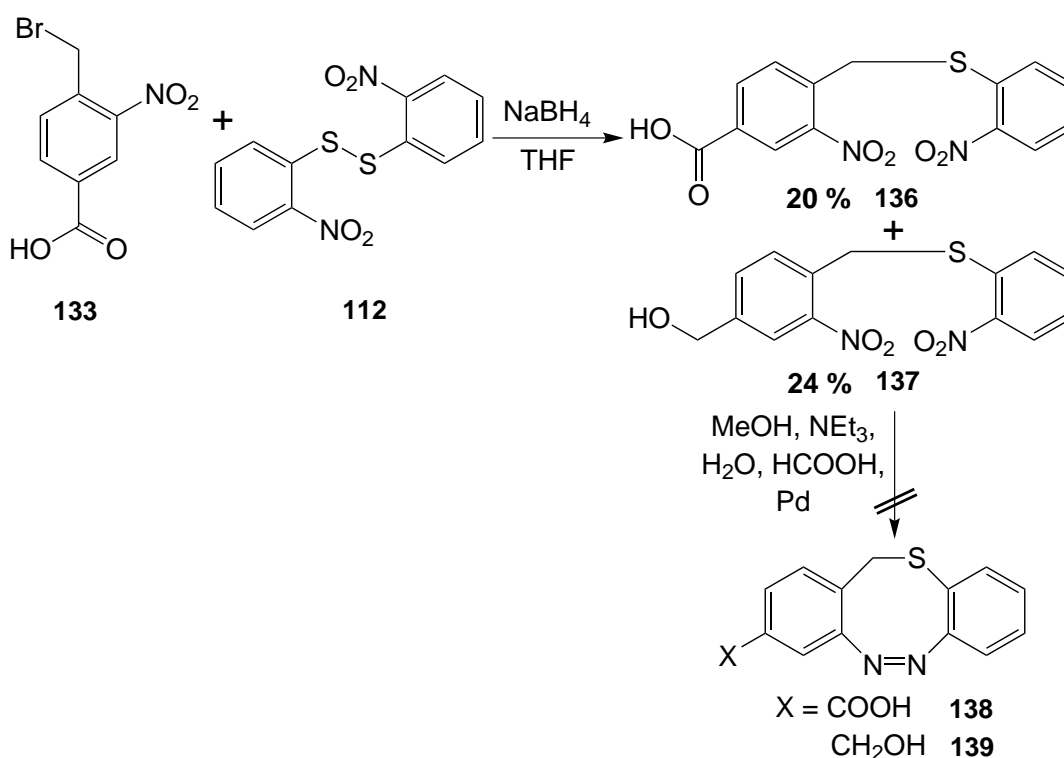


Abb. 4.14: Zum Aufbau der Diazocinvorstufe **136** wurde das carbonsäure-funktionalisierte 2-Nitro-benzylbromid **133** wie zuvor beschrieben mit dem Nitrodisulfid **112** und Natriumborhydrid umgesetzt. Bei der Verwendung von fünf Äquivalenten Natriumborhydrid wurde die benzylalkohol-funktionalisierte Vorstufe **137** als Nebenprodukt erhalten. Beide Vorstufen konnten mittels einer reduktiven Azokupplung mit Blei nicht zu den entsprechenden Diazocinen **138** und **139** reduziert werden.

Unter Verwendung von fünf Äquivalenten Natriumborhydrid nach HAMMERICH *et al.*^[79] entsteht hierbei als Nebenprodukt der benzylalkohol-funktionalisierte Thioether **137**. Nach Reduktion der Natriumborhydridmenge auf zwei Äquivalente konnte die Entstehung des Nebenprodukts **137** verhindert und die Produktausbeute von 20 % auf 35 % gesteigert werden. Die allgemein geringe Ausbeute hängt mit der schwierigen Aufarbeitung zusammen: Das Reaktionsgemisch kann nicht wässrig aufgearbeitet werden, da keine Phasentrennung erreicht wird. Daher muss die wässrige Phase im Vakuum entfernt und die Salzreste säulenchromatographisch abgetrennt werden. Aufgrund der Unlöslichkeit des Produkts **136** in gängigen Chromatographie-Lösungsmitteln und den schlechten Trenneigenschaften während der Chromatographie musste das Produkt **136** nach der säulenchromatographischen Trennung zur weiteren Aufreinigung aus Aceton gefällt werden.

Sowohl für die carbonsäure- als auch die benzylalkohol-funktionalisierte Vorstufe **136** und **137** war es nicht möglich mittels reduktiver Azokupplung mit Blei die entsprechenden Diazocine **138** und **139** zu synthetisieren. Im Fall der carbonsäure-funktionalisierten Vorstufe **136** wurde mittels Dünnschichtchromatographie vorwiegend Edukt **136** nachgewiesen und für die benzylalkohol-funktionalisierte Vorstufe **137** wurde eine Vielzahl an nicht identifizierbaren Nebenprodukten erhalten. Das benzylalkohol-funktionalisierte Diazocin **139** ist aufgrund der vielfältigen Funktionalisierungsmöglichkeiten von Interesse.

Daher wurden im nächsten Schritt die Diazocinvorstufen **140** und **141** zur Umsetzung in der zuvor beschriebenen BAEYER-MILLS-Reaktion hergestellt (vgl. **Abb. 4.15**). Dabei konnte die carbonsäure-funktionalisierte Diazocinvorstufe **140** mit einer Amino- und einer Nitrogruppe in einer guten Ausbeute von 85 % erhalten werden. Die Aminogruppe führt zu einer deutlich besseren Löslichkeit des Produkts **140**, sodass wässrige Aufarbeitung und säulenchromatographische Aufreinigung im Vergleich zur Dinitro-Diazocinvorstufe **136** deutlich effizienter durchführbar waren. Die Benzylalkohol-Diazocinvorstufe **141** wurde durch Reduktion der carbonsäure-funktionalisierten Diazocinvorstufe **140** mit einem Boran-THF-Komplex synthetisiert. Diese Verbindung **141** ist nicht stabil und wurde ohne weitere Aufreinigung in der

zweistufigen BAEYER-MILLS-Reaktion mit Zinkpulver und Eisen(III)chlorid-Hexahydrat umgesetzt. Daher ist die Ausbeute der Reduktion von 62 % auch nur ein angenäherter Wert, da direkt nach der Synthese schon geringe Mengen der Zersetzungsprodukte nachweisbar sind.

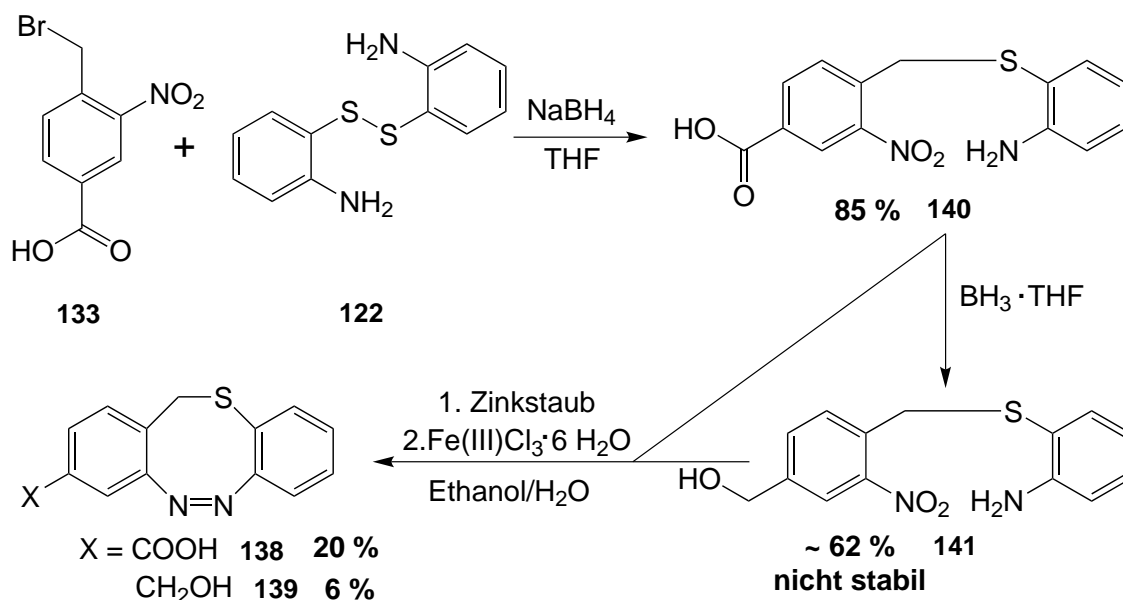


Abb. 4.15: Das carbonsäure-funktionalisierte 2-Nitro-benzylbromid **133** wurde mit Aminodisulfid **122** und Natriumborhydrid zum Thioether **140** umgesetzt. Dieser konnte dann unter den BAEYER-MILLS-Bedingungen zum Diazocin **138** umgesetzt werden. Zur Darstellung der benzylalkohol-funktionalisierten Diazocinvorstufe **141** wurde der Thioether **140** mit einem Boran-THF-Komplex reduziert. Diese Verbindung ist nicht stabil und wurde ohne weitere Aufreinigung unter den zuvor beschriebenen BAEYER-MILLS-Bedingungen zum Diazocin **139** umgesetzt.

Die Instabilität des Edukts **141** erklärt auch die geringe Diazocinausbeute von nur 6 %. Das carbonsäure-funktionalisierte Diazocin **138** konnte dabei mit einer für die Synthesemethode moderaten Ausbeute von 20 % erhalten werden. An dieser Stelle ist anzumerken, dass sowohl das iod- als auch das carbonsäure-funktionalisierte Diazocin **118** und **138** *via* BAEYER-MILLS Reaktion im Rahmen eines F3-Praktikums von HUGENBUSCH erstmals synthetisiert wurde.

Im nächsten Schritt sollte die Carbonsäurefunktion des Diazocins **138** in das Säureamid überführt werden, welches anschließend zum Thiosäureamid umgesetzt werden sollte. Dazu wurde das carbonsäure-funktionalisierte Diazocin **138** zunächst mit

Oxalylchlorid bei Raumtemperatur chloriert und anschließend vorsichtig zu einer Ammoniak-Lösung getropft. Dabei konnte nach Aufreinigung zwar das Produkt **142** erhalten werden, allerdings war es nicht möglich ein unidentifiziertes Nebenprodukt abzutrennen, sodass das Produkt **142** schätzungsweise zu 10 % verunreinigt vorlag (vgl. **Abb. 4.16**).

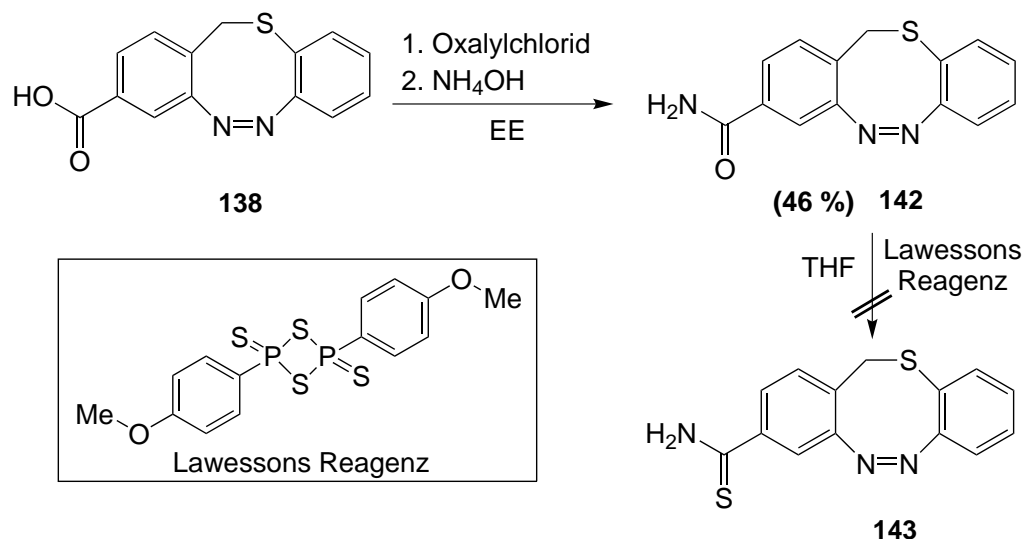


Abb. 4.16: Das carbonsäure-funktionalisierte Diazocin **138** konnte durch Chlorierung mit Oxalylchlorid und anschließender *in situ* Umsetzung mit Ammoniak-Lösung zum Säureamid-Diazocin **142** umgesetzt werden. Das erhaltene Produkt **142** war allerdings schätzungsweise zu 10 % mit einem nicht identifizierten Nebenprodukt verunreinigt. Bei der Umsetzung zum Thiosäureamid-Diazocin **143** mit LAWESSONS Reagenz wurde eine Vielzahl an Nebenprodukten erhalten und das Produkt **143** konnte nicht isoliert werden.

Das erhaltene Säureamid **142** wurde nach einer Vorschrift von KIM *et al.* mit Hilfe von LAWESSONS Reagenz als Schwefeldonor in THF zum Thiosäureamid umgesetzt.^[138] Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte keine saubere Produktfraktion erhalten werden. NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigten eine Vielzahl an Nebenprodukten, die nicht abgetrennt werden konnten. Nur über massenspektrometrische Messungen konnte das Produkt **143** nachgewiesen werden. Da die Thiosäureamid-Funktionalisierung des Diazocins nicht möglich war, sollte weiterführend die Diazocinvorstufe entsprechend mit einem Thiosäureamid funktionalisiert werden.

4.2.3 Aufbau der Thiosäureamid-funktionalisierten S-Diazocin-Vorstufe

Als letzte Synthesestrategie zur Darstellung des 2-Diazocin-Thiazolinhibitors **106** kann die Diazocinvorstufe über den Thiazolringschluss eingeführt werden und anschließend zum Diazocin geschlossen werden. In diesem Fall kann die zuvor beschriebene BAEYER-MILLS-Reaktion nicht angewendet werden, da die benötigte Aminofunktion in der Herstellung der Thiosäureamidfunktion stören würde. Daher wurde von der Dinitro-Diazocinvorstufe **136** mit Carbonsäurefunktion ausgegangen und diese mit Oxalylchlorid zunächst chloriert und mit Ammoniak-Lösung *in situ* zum Säureamid **144** umgesetzt. Das Produkt **144** konnte durch Filtration, Waschen mit Wasser und Trocknung sauber und in quantitativer Ausbeute erhalten werden (vgl. Abb. 4.17).

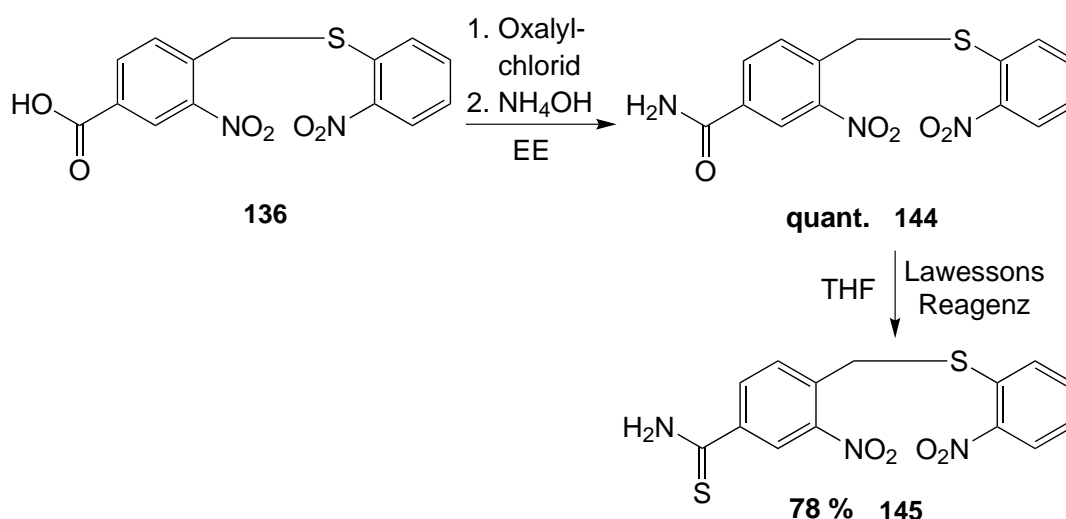


Abb. 4.17: Die Carbonsäure-funktionalisierte Diazocinvorstufe **136** konnte durch Chlorierung mit Oxalylchlorid und anschließender *in situ* Umsetzung mit Ammoniak-Lösung zum Säureamid **144** umgesetzt werden. Das erhaltene Produkt **144** konnte anschließend mit LAWESSONS Reagenz in THF zum Thiosäureamid **145** überführt werden.

Das Säureamid **144** wurde anschließend mit LAWESSONS Reagenz als Schwefel-Donor in THF zum Thiosäureamid **145** überführt. Das Produkt **145** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit einer Ausbeute von 78 % isoliert werden. Die erhaltene Diazocin-Vorstufe **145** mit Thiosäureamidfunktion sollte im nächsten Schritt mit dem α -Bromketon **47** in einer Thiazolringschlussreaktion umgesetzt wer-

den. Hierzu wurden die Mikrowellenbedingungen adaptiert, die auch zur Synthese der 2-Aminothiazole **60** und **62** genutzt wurden (vgl. **Abb. 4.18**).^[97] Dabei wurde das Produkt **146** ohne Boc-Schutzgruppe erhalten, welches allerdings mit dem Thiadiazol **147** als Nebenprodukt verunreinigt war.

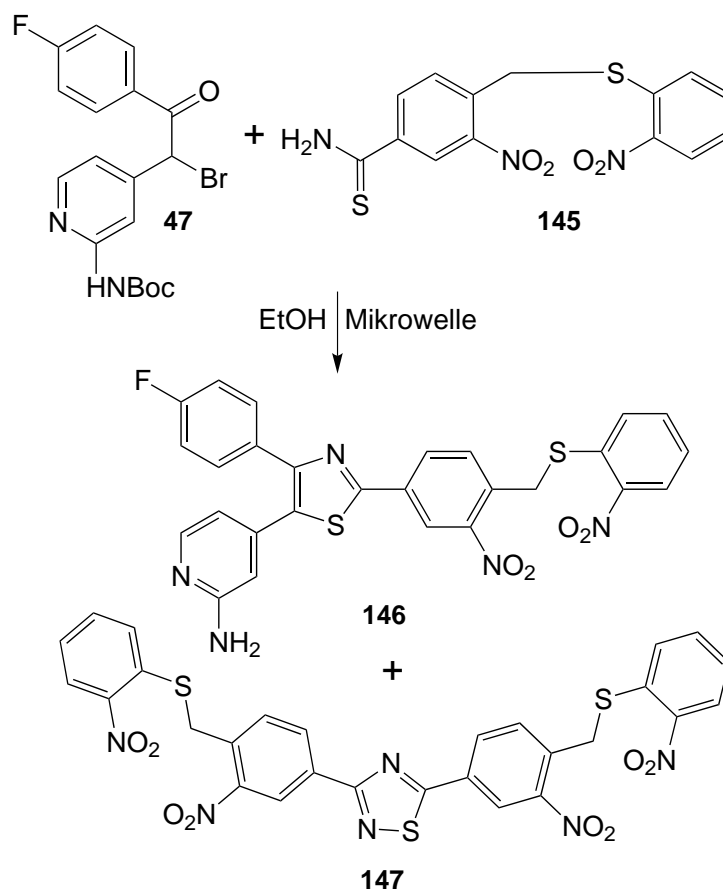


Abb. 4.18: Bei der Thiazolringschlussreaktion des α -Bromketons **47** mit der thiosäureamid-funktionalisierten Diazocinvorstufe **145** wurde das boc-entschützte Thiazol **146** und das Thiadiazol **147** als Nebenprodukt erhalten.

Die Struktur des erhaltenen Nebenprodukts **147** wurde mittels NMR-Spektroskopie und ESI-MS aufgeklärt und ist ein Dimer aus dem Thiosäureamid **145**. RAFIQUL *et al.*^[139] beschreiben die Bildung von Thiadiazolen aus Oxathiazinen, es konnte allerdings keine Literatur dazu gefunden werden, wie ein Dimerisierungsmechanismus von Thiosäureamiden zu Thiadiazolen führen kann. Des Weiteren zeigte sich, dass die Synthese nicht reproduzierbar ist. Es wurden immer unterschiedliche Mengenverhältnisse von Produkt **146** und Nebenprodukt **147** erhalten, welche auch

mittels Säulenchromatographie nicht voneinander getrennt werden konnten. Wird die Reaktion unter Rückfluss statt in der Mikrowelle durchgeführt, wird die Boc-Schutzgruppe nicht quantitativ gespalten und ein Gemisch aus geschütztem und entschütztem Produkt **146** sowie Nebenprodukt **147** entsteht. Auch ist hier anzumerken, dass weitere nicht identifizierbare Nebenprodukte gebildet wurden, welche sich ebenfalls schwer abtrennen ließen.

Daher wurde eine Reaktionsvorschrift aus einem Patent von G. D. SEARLE AND CO. getestet, in der ebenfalls Diaryl-Bromketone mit aromatischen Thiosäureamiden zum Thiazol umgesetzt werden.^[140] Dabei wurden die Edukte **47** und **145** in Acetonitril suspendiert und 18 h refluxiert. Bei dieser Reaktion entsteht das boc-geschützte Produkt, welches durch Filtration als Rohprodukt isoliert werden kann. Da verschiedenste Aufreinigungsversuche nicht zielführend waren, wurde das erhaltene Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung in Eisessig mit Salzsäure entschützt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das entschützte Produkt **146** gefällt und konnte mit einer Ausbeute von 36 % über zwei Stufen sauber erhalten werden. Das erhaltene Thiazol **146** wurde anschließend in einer Peptidkupplung mit der Seitenkette **19** funktionalisiert und konnte nach Aufreinigung mit einer Ausbeute von 37 % isoliert werden (vgl. **Abb. 4.19**).

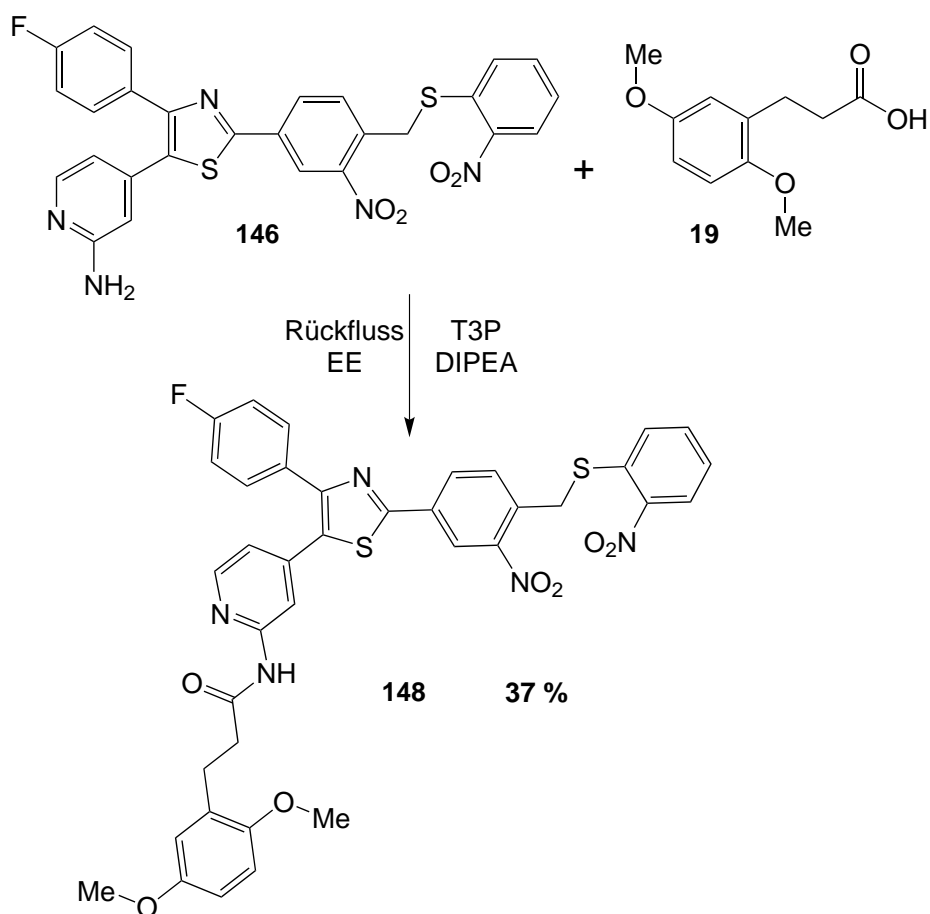


Abb. 4.19: Das Thiazol **146** konnte *via* Peptidkupplung in einer Ausbeute von 37 % mit der Seitenkette **19** funktionalisiert werden.

Im letzten Schritt sollte nun der Diazocinringschluss über eine reduktive Azokupplung mit Blei erfolgen. Hierzu wurde analog zu den halogen-funktionalisierten Diazocinen die Thiazol-Diazocinvorstufe **148** in einem Gemisch aus Methanol, Triethylamin, Wasser und Ameisensäure suspendiert, mit Bleipulver versetzt und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der ersten Säulenchromatographie wurde eine Produktfraktion erhalten, die nach erneuter, mehrfacher säulenchromatographischer Aufreinigung mit einer Ausbeute von 2 % erhalten werden konnte. Als Hauptfraktion wurde die stark verunreinigte Azoxy-Verbindung **149** isoliert. Da es nicht möglich war diese weiter aufzureinigen wurde sie nach einer Vorschrift von LENTES in dem gleichen Lösungsmittelgemisch und Blei mit dem Ultraschallfinger behandelt.^[141] Dabei wird die Azoxy-Verbindung **149** zum Hydrazin reduziert. Das Rohprodukt

wurde ohne weitere Aufreinigung mit Kupfer(II)chlorid in einer methanolischen, leicht basischen Natronlaugelösung zum Diazocin **106** oxidiert. Nach mehrfacher säulenchromatographischer Aufreinigung konnte der Diazocin-Inhibitor **106** in einer Gesamtausbeute von 12 % erhalten werden (vgl. **Abb. 4.20**).

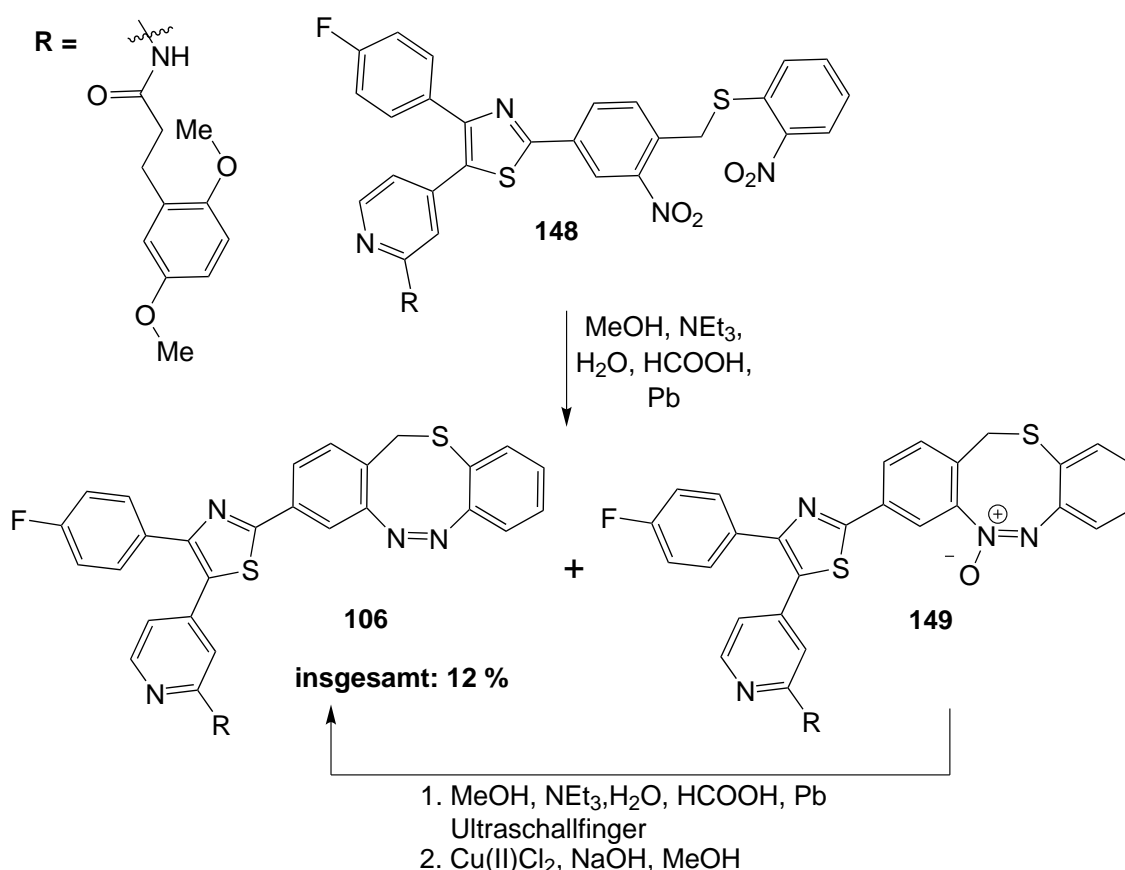


Abb. 4.20: Die Thiazol-Diazocinvorstufe **148** wurde in einem Gemisch aus Methanol, Triethylamin, Wasser und Ameisensäure mit Blei zum Diazocin-Inhibitor **106** und zur Azoxy-Verbindung **149** reduziert. Die Azoxy-Verbindung **149** konnte im gleichen Lösungsmittelgemisch mit Blei unter Verwendung eines Ultraschallfingers zum Hydrazin reduziert werden und anschließend ohne Aufarbeitung mit Kupfer(II)chlorid zum Diazocin **106** oxidiert werden.

Die biologischen Testungen ergaben allerdings, dass weder das *cis*- noch das *trans*-Konformer des Diazocin-Inhibitors **106** eine Wirkung an der CK1 δ zeigt.

Aus diesem Grund wurden zwei weitere Diazocin-Inhibitoren synthetisiert, welche dann zum Targetscreening zusammen mit dem Thiazol-Diazocin-Inhibitor **106** in einem Profiling bei der Firma PROQINASE über 320 Kinasen getestet werden sollten.

4.3 Diazocin-Funktionalisierung eines Benzthiazolderivats

Benzthiazol- und Benzimidazol-Derivate sind als pharmakophore Verbindungen für die eine Inhibition der CK1 δ nachgewiesen.^[142,143] Der Building Block 6-(Trifluormethyl)benzo[*d*]thiazol-2-amin (**150**) ist kommerziell erhältlich und wird im Arbeitskreis PEIFER zum Aufbau von CK1 δ -Inhibitoren verwendet.^[143] Da die inhibitorische Wirksamkeit dieser Verbindung schon untersucht wurde, sollte das 2-Aminobenzothiazol **150** mit einem Diazocin funktionalisiert werden. Hierzu kann das carbonsäure-funktionalisierte Diazocin **138** mittels einer Peptidkupplung in den Building Block **150** eingeführt werden. Als Kupplungsreagenz wurde T3P verwendet und die Reaktion lief im Vergleich zu den zuvor durchgeführten Peptidkupplungsreaktionen bei Raumtemperatur ab (vgl. **Abb. 4.21**).

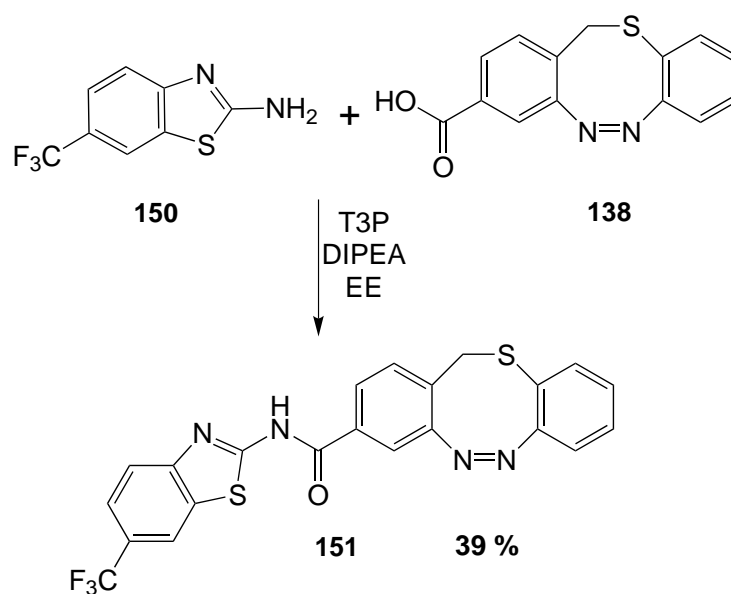


Abb. 4.21: Das 2-Aminobenzothiazol **150** konnte über eine Peptidkupplung mit T3P mit dem Diazocin **138** funktionalisiert werden.

Nach säulenchromatographischer Aufreinigung und mehrfacher Umkristallisation konnte das Produkt **151** in hoher Reinheit erhalten werden.

4.4 Diazocin-Funktionalisierung von Adenin (155)

Um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen mit den Diazocin-Inhibitoren beim PROQINASE-Screening potenzielle Targets zu finden, sollte Adenin (**155**) mit einem Diazocin funktionalisiert werden. Adenin (**155**) ist eine Nukleinbase und Bestandteil von ATP.^[144] Dieses wird über das Adenin-Motiv im aktiven Zentrum in der *Hinge*-Region der Kinase über Wasserstoffbrücken gebunden. Eine Funktionalisierung von Adenin (**155**) mit einem Diazocin könnte daher zu einem potenten, nicht selektiven Kinaseinhibitor führen. LARSEN *et al.* entwickelten eine regioselektive Kreuzkuppelungsreaktion von Arylhalogenen an der N9-Position des Adenins (**155**).^[145] Für die kupfer-katalysierte Kupplungsreaktion musste zunächst ein phenanthrolin-basierter Ligand **154** synthetisiert werden. Dazu wurde 4,7-Dichlor-1,10-phenanthrolin (**152**) mit Aminoethanol (**153**) in Ethanol suspendiert und mit Mikrowellenstrahlung behandelt. Das Produkt **154** konnte durch Filtration sauber erhalten werden. Die Ausbeute von 84 % ist dabei mit der Literatursausbeute von 87 % vergleichbar (vgl. **Abb. 4.22**).^[145]

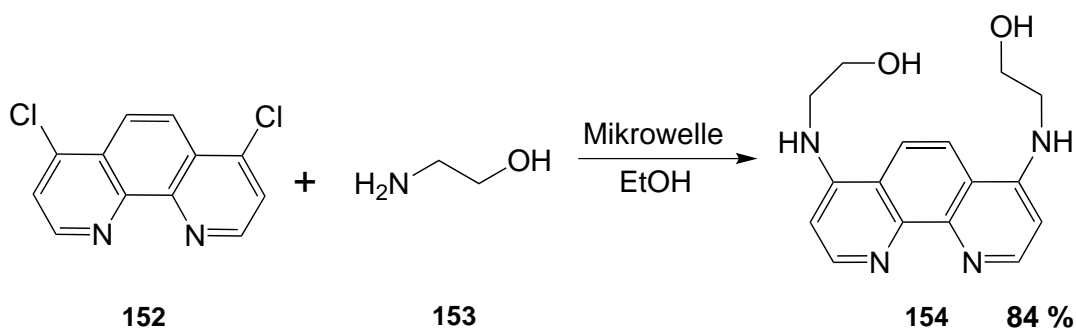


Abb. 4.22: Der phenanthrolin-basierte Ligand **154** wurde durch Umsetzung von 4,7-Dichlor-1,10-phenanthrolin (**152**) mit Aminoethanol (**153**) in Ethanol in einer Mikrowellensynthese in guten Ausbeuten erhalten.

Im nächsten Schritt wurde Adenin (**155**) in einer kupfer-katalysierten Kreuzkuppelung unter Verwendung von Kupfer(I)bromid, Natriumascorbat (NaAsc), dem phenanthrolin-basierten Liganden **154** und Kaliumhydroxid als Base mit dem Iod-Diazocin **118** funktionalisiert (vgl. **Abb. 4.23**).

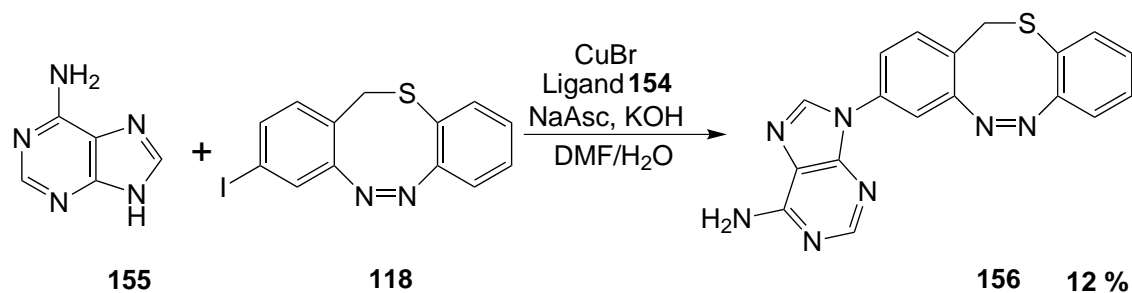


Abb. 4.23: Adenin (**155**) konnte in einer kupfer-katalysierten Kreuzkupplung in einer geringen Ausbeute von 12 % mit dem Iod-Diazocin **118** funktionalisiert werden.

Dabei konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung und Umkristallisation das saubere Produkt **156** in einer geringen Ausbeute von 12 % erhalten werden. Es wurden 17 % des Iod-Diazocins **118** zurückgewonnen und es konnte kein am *N7*-funktionalisiertes Adenin-Derivat als Nebenprodukt isoliert werden.

Die photochemischen Eigenschaften der Diazocin-Inhibitoren **106**, **151** und **156** sind in Kapitel 5 Photochemische Charakterisierung zusammengefasst. Die Ergebnisse der biologischen Testungen finden sich in Kapitel 6 Biologische Evaluierung der synthetisierten Azo- und Diazocin-Inhibitoren.

5 Photochemische Charakterisierung

Im folgenden Kapitel werden die photochemischen Eigenschaften der Azo- und Diazocininhibitoren bzw. interessanter Vorstufen detailliert beschrieben.

5.1 2-Azo-Thiazol-Inhibitoren

Es konnten insgesamt drei unterschiedlich funktionalisierte inhibitorische 2-Azo-Thiazol-Vorstufen **39**, **65**, **66** und ein 2-Azo-Thiazol-Inhibitor **6** mit Seitenkette erfolgreich synthetisiert werden.

Die 2-Azo-Thiazol-Vorstufe **65** ist in der *para*-Position der Azoeinheit mit einer *N,N*-Dimethylamingruppe funktionalisiert. Der stark elektronenschiebende Effekt dieser Gruppe und der elektronenziehende Effekt des deutlich elektronenärmeren Thiazolrings sorgen für die Ausbildung eines starken Push-Pull-Systems.^[99,100] Hinweis auf ein solches Push-Pull-System gibt auch die intensive Lilafärbung der Verbindung **65**. Im UV-Spektrum (Acetonitril) ist nur eine breite Bande mit einem Maximum bei $\lambda_{max} = 537$ nm vorhanden (vgl. **Abb. 5.1**) und es konnten mit verschiedenen Wellenlängen keine photoschaltbaren Eigenschaften nachgewiesen werden. Auch dieses Verhalten ist charakteristisch für ausgeprägte Push-Pull-Systeme. Um zu überprüfen, ob die Azoverbindung **65** bei tieferen Temperaturen ein photoresponsives Verhalten zeigt, wurde die Verbindung **65** im Aceton-Trockeneisbad mit verschiedenen Wellenlängen belichtet (455 nm, 470 nm, 525 nm und 590 nm) und mittels Tieftemperatur-NMR untersucht. Dabei konnte allerdings weder bei -30 °C noch bei -70 °C eine Schaltung nach *cis* nachgewiesen werden. In der 2-Azo-Thiazol-Vorstufe **66** ist die Dimethylaminfunktion durch eine Methoxygruppe ausgetauscht. Diese Verbindung zeigt im UV-Spektrum (Acetonitril) im Vergleich einen deutlich geringeren bathochromen Shift des Maximums bei $\lambda_{max} = 418$ nm als die dimethylamin-substituierte

Azoverbindung **65**. Mit 435 nm konnte hier zwar eine geringe Anreicherung des *cis*-Isomers ($\lambda_{max} = 425$ nm) erreicht werden, allerdings mit einer sehr schnellen, thermischen Rückisomerisierung. Die Halbwertszeit bei 20 °C beträgt in Acetonitril lediglich 42 s, weshalb es nicht möglich war ein PSS zu bestimmen. Auf Tieftemperaturmessungen wurden in diesem Fall verzichtet, da die photochemischen Eigenschaften bei Raumtemperatur bzw. unter physiologischen Bedingungen im Vordergrund stehen. Durch den elektronenschiebenden Effekt der Methoxygruppe handelt es sich bei dieser Azoverbindung ebenfalls um ein Push-Pull-System, welches für die schlechten Schalteigenschaften und die schnelle Rückisomerisierung verantwortlich ist. Die Dimethylaminfunktion erzeugt dabei durch den vorhandenen starken +M-Effekt einen stärkeren Push-Effekt, welches die photoresponsiven Eigenschaften bei Raumtemperatur nicht detektieren lässt.

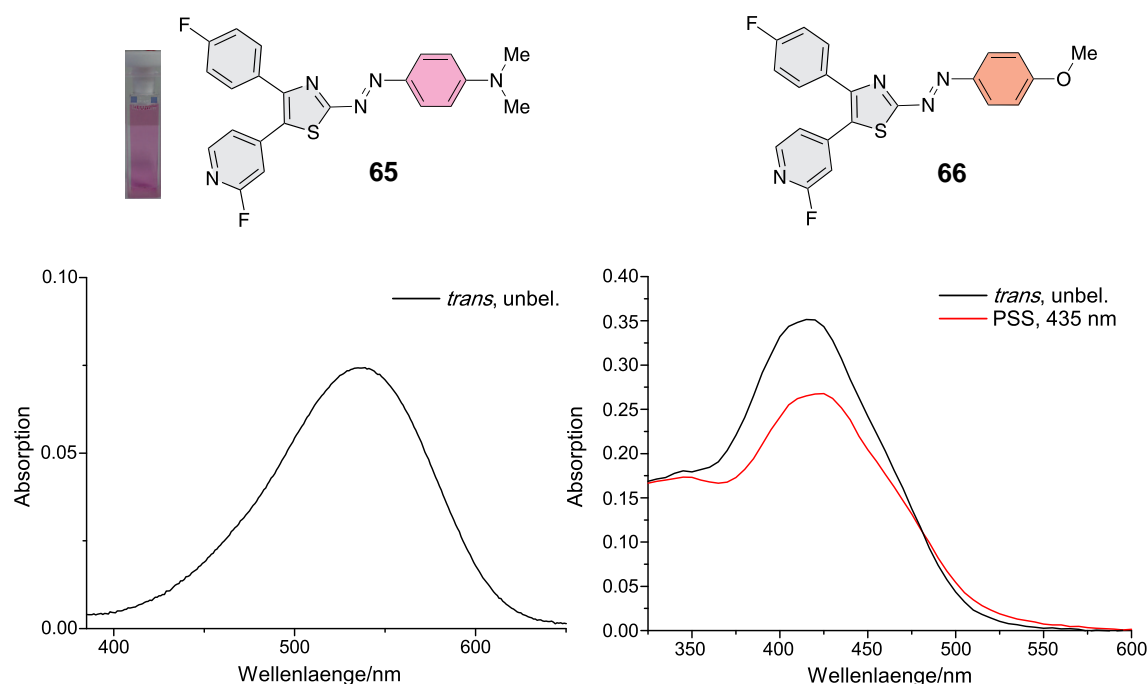


Abb. 5.1: Links: UV-Spektrum (Acetonitril) der dimethylamin-funktionalisierten *trans*-2-Azo-Thiazol-Vorstufe **65**. Eine *cis*-Isomerisierung konnte nicht erreicht werden. Rechts: UV-Spektrum (Acetonitril) der methoxy-funktionalisierten 2-Azo-Thiazol-Vorstufe **66** in *trans* (schwarz) und nach Belichtung mit 435 nm (rot).

Es konnte ebenfalls die 2-Azo-Thiazol-Vorstufe **39** ohne funktionelle Gruppe in *para*-Position der Azoereinheit synthetisiert werden. Diese Verbindung **39** zeigt im

UV-Spektrum (DMSO) unbelichtet zwei Maxima bei $\lambda_{max} = 300$ nm und $\lambda_{max} = 425$ nm. Nach Belichtung mit 435 nm erhält man das UV-Spektrum des photostationären Gleichgewichts (PSS) zwischen der *cis*- und *trans*-Spezies mit $\lambda_{max} = 370$ nm (vgl. **Abb. 5.2**). Im NMR (DMSO) konnte ein PSS von 28 % *cis*-Isomer und eine Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von 13 min bestimmt werden, welche mit UV-Messungen übereinstimmen. Auffällig ist der Unterschied im UV-Spektrum der unbelichteten und belichteten Spezies. Aufgrund der großen Absorptionsdifferenz kann man davon ausgehen, dass bei UV-Messungen deutlich mehr als 28 % *cis*-Spezies angereichert werden. Dieser Sachverhalt deutet auf ein konzentrationsabhängiges Schaltverhalten hin.

Der 2-Azo-Thiazol-Inhibitor **6** ist in der 2-Position des Pyridinrings mit der amidverknüpften Seitenkette **19** funktionalisiert. Diese Veränderung führt weder in den UV-Spektren noch in den photochemischen Eigenschaften zu nennenswerten Änderungen (Maxima UV (DMSO): λ_{max} (*trans*) = 294 nm und 417 nm, λ_{max} (*cis*) = 289 nm und 376 nm). Auch hier beträgt die Halbwertszeit in NMR- und UV-Messungen 13 min und das PSS (DMSO, NMR) beträgt 28 % *cis*-Anteil.

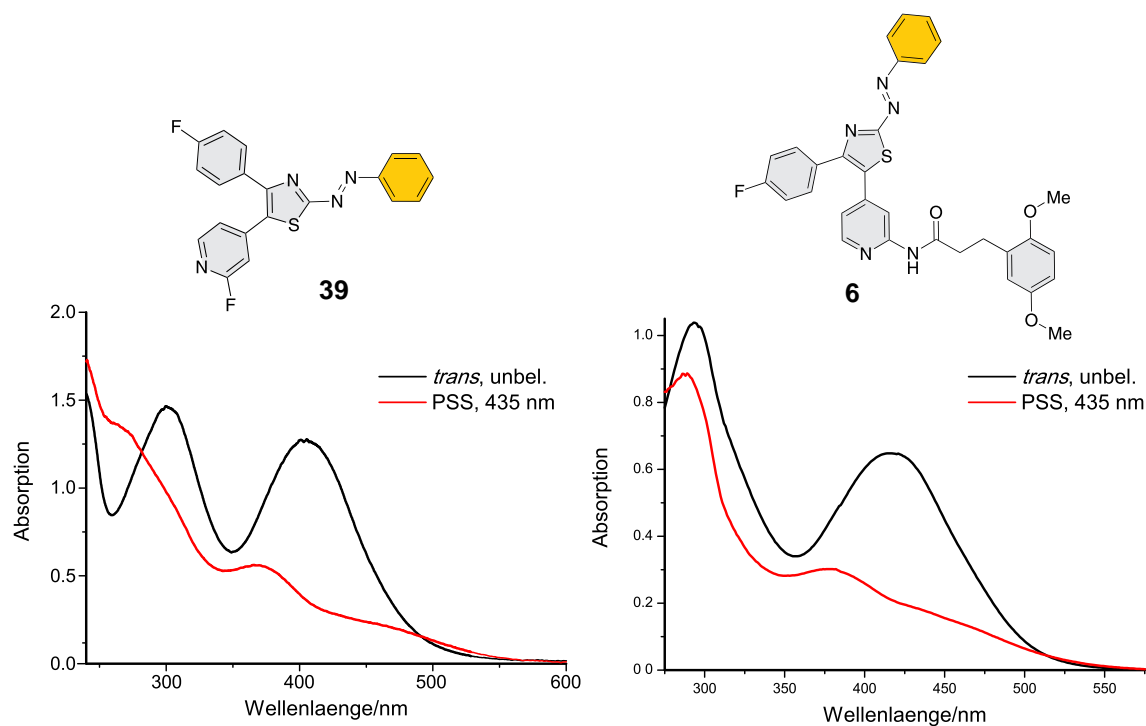


Abb. 5.2: Links: UV-Spektrum (DMSO) der unfunktionalisierten 2-Azo-Thiazol-Vorstufe **39** in *trans* (schwarz) und nach Belichtung mit 435 nm (rot). Rechts: UV-Spektrum (DMSO) des 2-Azo-Thiazol-Inhibitors **6** mit Seitenkette in *trans* (schwarz) und nach Belichtung mit 435 nm (rot).

Die Verbindung **6** weist ebenfalls eine konzentrationsabhängige Schaltung auf, welche durch NMR-Messungen bewiesen werden konnte. Bei der Verwendung von 1 mg Substanz in 0.5 mL deuteriertem DMSO konnte nach Belichtung mit 435 nm ein PSS von 28 % *cis*-Anteil erreicht werden. Bei Erhöhung der Konzentration auf 5 mg in 0.5 mL DMSO- d_6 konnte nach Belichtung keine photochemische Isomerisierung mehr nachgewiesen werden. Die Verbindung **6** scheint mutmaßlich durch Agglomeratbildung die *trans-cis*-Isomerisierung zu quenchen. Je höher die Konzentration ist, desto höher ist die Auslöschung des Schaltprozesses bis zu dem Punkt, an dem eine Isomerisierung nicht mehr nachgewiesen werden kann.

Des Weiteren konnte mittels UV-Messungen festgestellt werden, dass in wasserfreiem DMSO ein deutlich geringerer *cis*-Anteil des 2-Azo-Thiazol-Inhibitors **6** als in wasserhaltigem DMSO angereichert werden kann. Die Halbwertszeit in wasserfreiem DMSO verkürzt sich von 13 min auf 4 min. Die UV-Messungen in wasserhaltigem

und -freiem DMSO sind in **Abb. 5.3** gegenübergestellt.

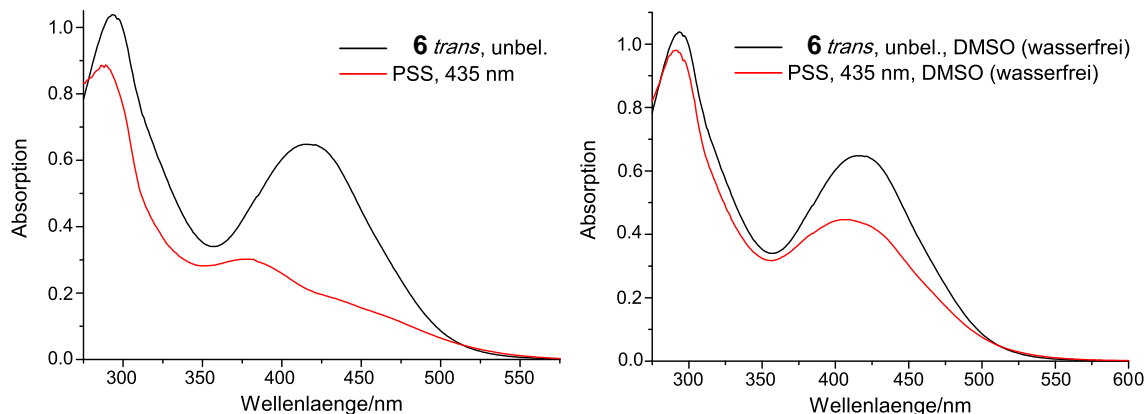


Abb. 5.3: *Links:* UV-Spektrum des 2-Azo-Thiazol-Inhibitors **6** mit Seitenkette unbelichtet (schwarz) und belichtet (rot) in DMSO (50 μ molare Lösung). *Rechts:* UV-Spektrum des 2-Azo-Thiazol-Inhibitors **6** mit Seitenkette unbelichtet (schwarz) und belichtet (rot) in wasserfreiem DMSO.

Es fällt auch auf, dass im belichteten Spektrum in wasserfreiem DMSO (rechts, rot) keine kleine Schulter neben dem Maximum entsteht. Es wird vermutet, dass der Wasseranteil im DMSO stabilisierende Wasserstoffbrückenbindungen zu entsprechenden Donor- und Akzeptorstellen des Moleküls **6** ausbildet und so die *cis*-Verbindung stabilisiert. Ohne diese stabilisierenden Wechselwirkungen scheinen sich der *cis*-Anteil und die Halbwertszeit drastisch zu verringern.

Um den Effekt von Wasser weiter zu untersuchen, wurde eine 50 μ molare Lösung des 2-Azo-Thiazol-Inhibitors **6** sukzessive mit Wasser verdünnt und das Schaltverhalten überprüft (vgl. **Abb. 5.4**). Ein Wasseranteil von 10-25 % scheint keinen signifikanten Einfluss auf die *trans/cis*-Isomerisierung zu haben. Eine Steigerung auf 50 % Wasseranteil zeigt allerdings eine deutliche Verschlechterung der photochemischen Eigenschaften. Es wird deutlich weniger *cis*-Anteil angereichert und es ist auch nicht mehr möglich quantitativ zum *trans*-Isomer zu schalten. Es fällt auch auf, dass sich die Form der *trans*- und der *cis*-Bande verbreitert und beide Banden bathochrom verschoben sind. Verdünnt man die Lösung auf einen Restanteil von 5 % DMSO herunter, verbreitern sich die Banden sehr stark und es kann nur noch ein geringes

Schaltverhalten beobachtet werden.

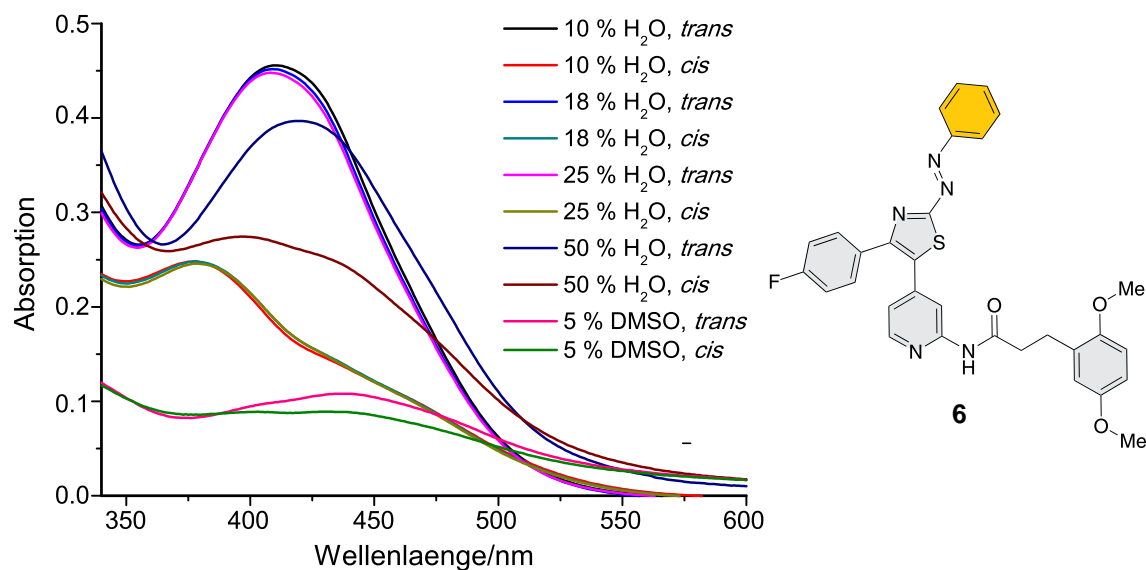


Abb. 5.4: Eine 50 μ molare Lösung des 2-Azo-Thiazol-Inhibitors **6** wurde sukzessive mit Wasser verdünnt und das Schaltverhalten überprüft. Aufgetragen sind jeweils *trans*- und *cis*-Spektren bei den jeweiligen Wasseranteilen 10 %, 18 %, 25 % und 95 %.

Um sicherzustellen, dass die verschlechterten photochemischen Eigenschaften durch Wechselwirkungen mit dem Wasser und nicht durch schlechte Löslichkeit und damit verbundenes Ausfallen der Verbindung **6** zusammenhängt, wurden HPLC-Messungen durchgeführt. Hierzu wurde jeweils eine 50 μ molare Lösung des 2-Azo-Thiazol-Inhibitors **6** in 100 % DMSO und den entsprechenden Wasseranteilen (10 %, 25 %, 95 %) in DMSO vermessen und die Fläche unter dem Produktpeak verglichen. Hierbei konnte keine signifikante Änderung der Fläche festgestellt werden, sodass ein sofortiges Ausfallen der Substanz **6** ausgeschlossen wird. Die biologischen Testungen erfolgen im wässrigen Medium mit einem DMSO-Restanteil von höchstens 5 %. Da die photochemischen Eigenschaften im Wässrigen stark eingeschränkt sind, muss die Belichtung in der DMSO-Stammlösung vor der Verdünnung mit Wasser erfolgen.

In **Tab. 5.1** sind die erhaltenen Halbwertszeiten und das jeweilige PSS der vier verschiedenen 2-Azo-Thiazolverbindungen noch einmal zusammengefasst.

Tab. 5.1: Halbwertszeiten und PSS (NMR, *cis*-Anteil in %) in DMSO der 2-Azo-Thiazolverbindungen.

Molekül	<i>p</i> -Substituent	PSS (435 nm)	$t_{1/2}$ (UV)	$t_{1/2}$ (NMR)
65	Dimethylamin	-	-	-
66	Methoxy	-	42 sec. (MeCN)	-
39	unsubstituiert	28 %	13 min	13 min
6	unsubstituiert mit Seitenkette	28 %	13 min	13 min

5.2 2-Azo-Imidazol-Inhibitoren

Es konnten insgesamt drei in *para*-Position zur Azoeinheit unterschiedlich substituierte 2-Azo-Imidazol-Inhibitoren **7**, **104** und **105** erfolgreich hergestellt werden. Die UV-Spektren (DMSO) der verschiedenen Verbindungen sind in **Abb. 5.5** dargestellt.

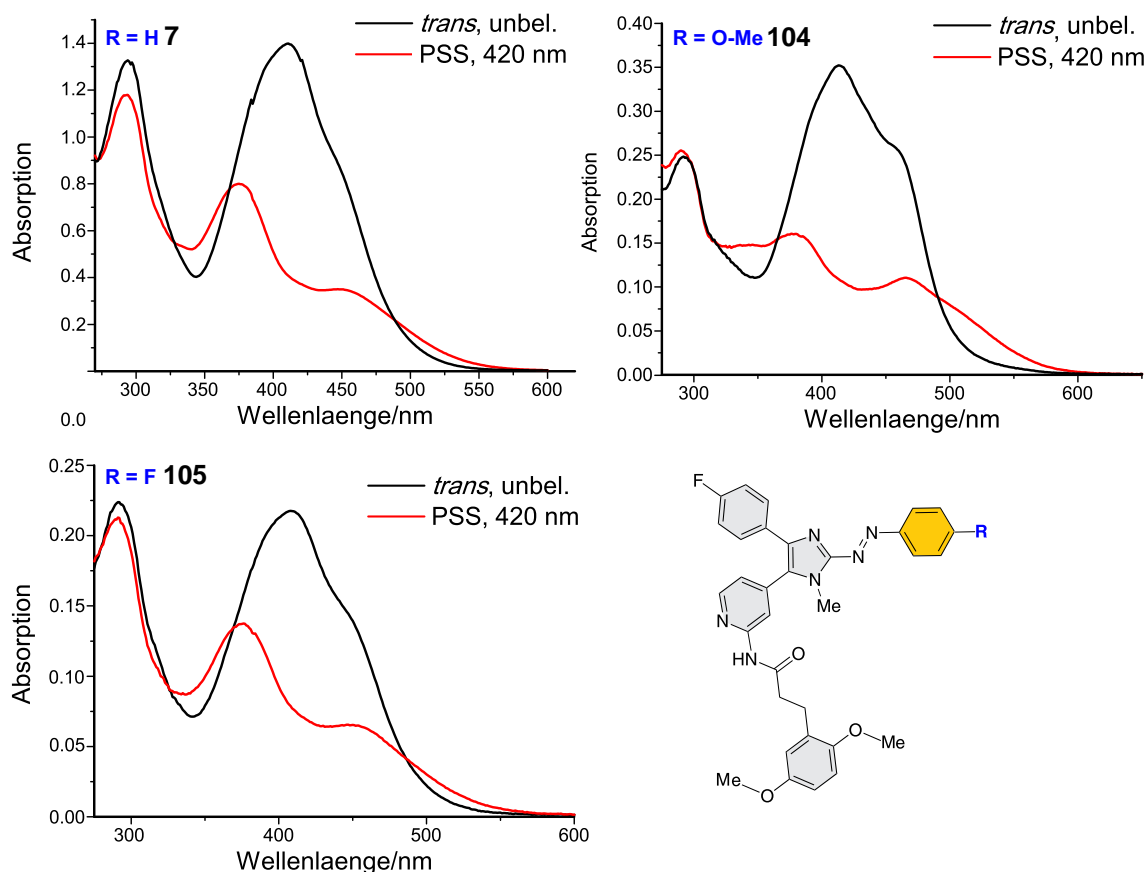


Abb. 5.5: Links oben: UV-Spektrum (DMSO) des unfunktionalisierten 2-Azo-Imidazol-Inhibitors **7** in *trans* (schwarz) und nach Belichtung mit 420 nm (rot). Rechts oben: UV-Spektrum (DMSO) des methoxy-funktionalisierten 2-Azo-Imidazol-Inhibitors **104** in *trans* (schwarz) und nach Belichtung mit 420 nm (rot). Links unten: UV-Spektrum (DMSO) des fluor-funktionalisierten 2-Azo-Imidazol-Inhibitors **105** in *trans* (schwarz) und nach Belichtung mit 420 nm (rot).

Die UV-Spektren sind für alle drei Verbindungen sehr ähnlich. Die *trans*-Verbindungen weisen jeweils zwei Maxima auf, wobei das zu höheren Wellenlängen verschobene Maximum eine leichte Schulter aufweist (schwarz). Die 2-Azo-Imidazolverbindung **104**

mit Methoxysubstituenten weist im Vergleich zu den unsubstituierten und fluor-substituierten Verbindungen **7** und **105** eine stärker ausgeprägte Schulter auf. Nach Belichtung mit 420 nm entsteht das PSS zwischen der *trans*- und *cis*-Verbindung (rot). Die Maxima für die jeweiligen *trans*-Verbindungen und die PSS sind in **Tab. 5.2** zusammengefasst.

Tab. 5.2: Maxima für die jeweiligen *trans*-Verbindungen und die PSS (420 nm).

Molekül	<i>p</i> -Substituent	λ_{max}	
		<i>trans</i>	PSS
7	unsubstituiert	294 nm	293 nm
		410 nm	375 nm
			453 nm
104	Methoxy	292 nm	291 nm
		413 nm	379 nm
			465 nm
105	Fluor	291 nm	290 nm
		408 nm	375 nm
			450 nm

Im Vergleich zum 2-Azo-Thiazol-Inhibitor **6** weisen die Imidazolinhibitoren eine deutlich effizientere Photoschaltbarkeit auf. Die über NMR (DMSO) bestimmten PSS und Halbwertzeiten sind in **Tab. 5.1** zusammengefasst.

Tab. 5.3: Halbwertszeiten und PSS (NMR, *cis*-Anteil in %) in DMSO der 2-Azo-Imidazolverbindungen.

Molekül	<i>p</i> -Substituent	PSS (420 nm)	$t_{1/2}$ (NMR)
7	unsubstituiert	73 %	3.2 h
104	Methoxy	74 %	22.6 min
105	Fluor	85 %	2.4 h

Der unsubstituierte und methoxy-substituierte Inhibitor **7** und **104** unterscheiden sich mit einem PSS von 73 % und 74 % kaum. Allerdings ist die Halbwertzeit der methoxy-substituierten Verbindung **104** mit nur 23 min deutlich kürzer.

Die besten photochemischen Eigenschaften weist der fluor-substituierte Inhibitor **105** auf. Es können nach Belichtung mit 420 nm 85 % der *cis*-Spezies angereichert werden und es wurde eine für die biologischen Testungen hinreichend lange Halbwertszeit von 2.4 h bestimmt. Die Azo-Imidazole **7**, **104** und **105** zeigen wie das Azo-Thiazol **6** eine deutlich verschlechterte Schaltung im Wässrigen, sodass auch hier für biologische Testung die DMSO-Stammlösung bestrahlt werden muss, bevor eine Verdünnung mit Wasser vorgenommen wird.

Auf den ersten Blick erscheint es ungewöhnlich, dass die Azo-Imidazole **7**, **104** und **105** gegenüber dem Azo-Thiazol **6** deutlich überlegene photochemische Eigenschaften aufweisen, da der einzige strukturelle Unterschied im Austausch des Schwefels gegen den methylierten Stickstoff darstellt. Diese Änderung hat aber einen signifikanten Einfluss auf die elektronischen Eigenschaften des Heterocyclus. Der Methyl-Imidazolring ist im Vergleich zum Thiazolring deutlich elektronenreicher. Dieses lässt sich anhand des chemischen Shifts der Protonen und der Kohlenstoffe der Methyl-Imidazol- und Thiazol-2-Position im NMR belegen. In deuteriertem Chloroform weist das Thiazolproton einen Shift von 9.0 ppm auf, wohingegen das Methyl-Imidazol-Proton einen Shift von 6.7 ppm zeigt. Das weist darauf hin, dass das Thiazolproton durch eine elektronenarme Umgebung entschirmt und damit weiter tieffeld-verschoben ist. Der Vergleich der Kohlenstoffshifts (153.0 ppm für das Thiazol **51** und 139.3 ppm für das Imidazol **85**) lassen die gleiche Schlussfolgerung zu.

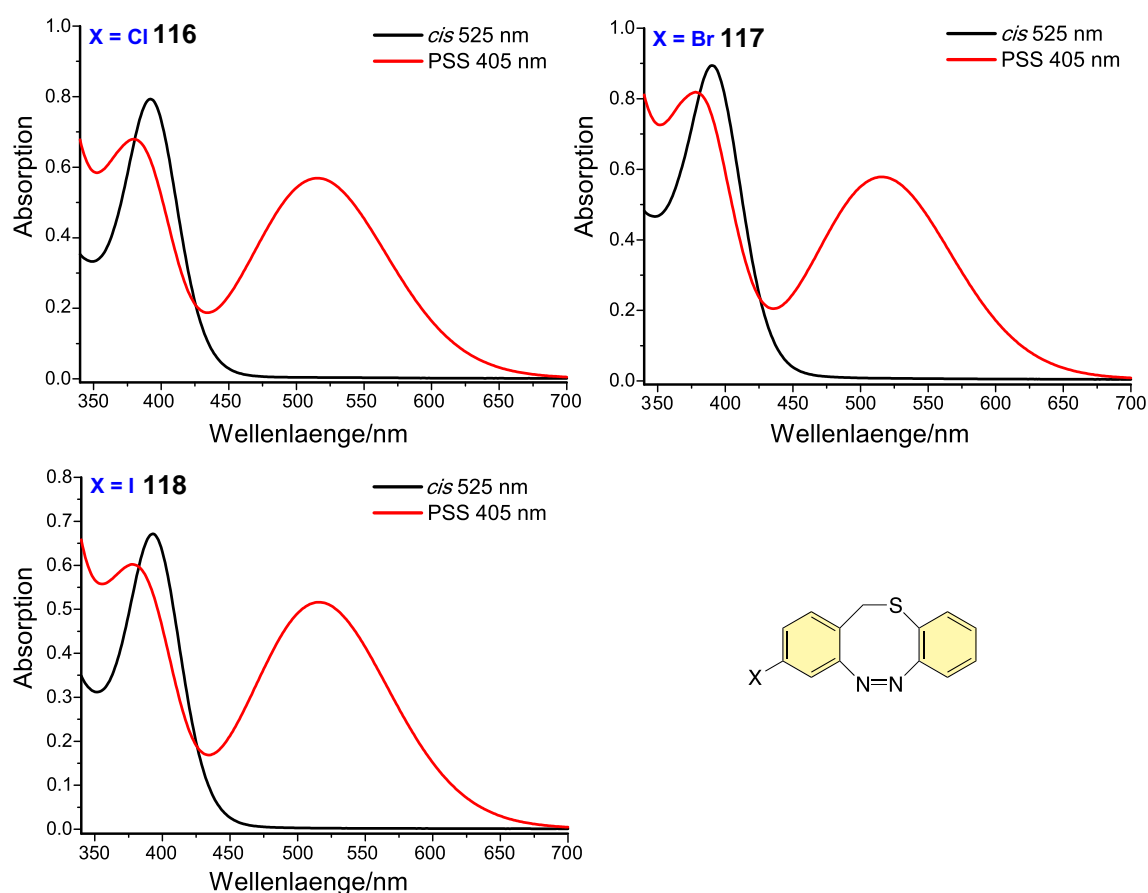


Abb. 5.7: UV-Spektren der halogen-funktionalisierten Diazocine **116-118** in *cis* (schwarz) und nach Belichtung mit 405 nm in rot, gemessen in Aceton.

Die UV-Spektren weisen untereinander eine nahezu identische Erscheinungsform auf und sind vergleichbar mit dem UV-Spektrum des unfunktionalisierten S-Diazocins.^[79] Auch die UV-Spektren der carbonsäure- und benzylalkohol-funktionalisierten S-Diazocine **138** und **139** zeigen unabhängig von der Funktionalisierung nahezu gleiche UV-Spektren (vgl. **Abb. 5.8**).

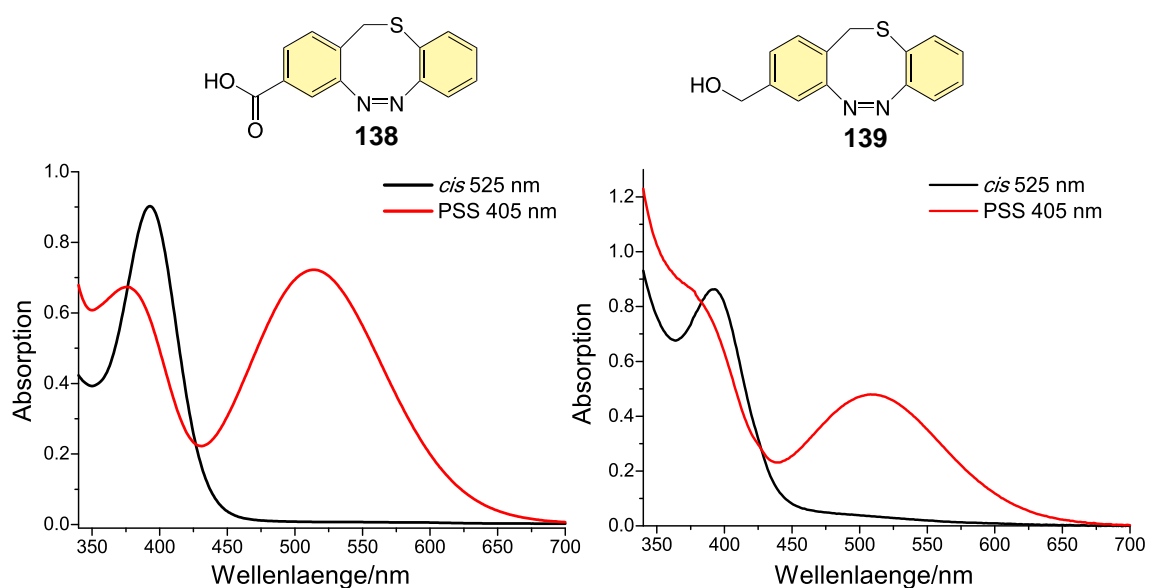


Abb. 5.8: UV-Spektren der carboxsäure- und benzylalkohol-funktionalisierten S-Diazocine **138** und **139** in *cis* (schwarz) und nach Belichtung mit 405 nm in rot, gemessen in Aceton.

Für alle S-Diazocine **116-139** wurde NMR-spektroskopisch das PSS und die Halbwertszeit bestimmt. Diese Daten sind zusammen mit den UV-Absorptionsmaxima in **Tab. 5.5** zusammengefasst.

Tab. 5.4: Halbwertszeiten, Absorptionsmaxima und PSS (NMR, *trans*-Anteil in %) in Aceton der funktionalisierten Diazocine **116**, **117**, **118**, **138** und **139**.

Molekül	X =	PSS (405 nm)	λ_{max} (<i>cis</i>)	λ_{max} (<i>PSS</i>)	$t_{1/2}$ (NMR)
116	Cl	64 %	392 nm	516 nm	3.6 d
117	Br	60 %	389 nm	516 nm	2.8 d
118	I	51 %	393 nm	515 nm	3.3 d
138	COOH	67 %	393 nm	516 nm	6.7 d
139	CH ₂ OH	65 %	393 nm	508 nm	24.8 h

Insgesamt wurden photostationäre Gleichgewichte von 51 % bis 67 % erhalten und sind damit vergleichbar mit dem unfunktionalisierten S-Diazocin mit einem PSS (405 nm) von 70 %.^[79] Dabei zeigt das iod-funktionalisierte S-Diazocin **118** mit einem PSS von 51 % den geringsten *trans*-Anteil. Im Vergleich erhält man für das brom- und chlor-funktionalisierte Diazocin **117** und **116** ein PSS von 60 % und 64 %. Der steigende -I-Effekt und sinkende Atomradius in Bezug auf sterische Effekte der

Substituentenreihe Iod, Brom, Chlor könnten möglicherweise einen Effekt auf die Anreicherung der *trans*-Spezies haben.

Die erhaltenen Halbwertszeiten für die halogen-funktionalisierten S-Diazocine **116-118** im Bereich von 2.8 und 3.3 Tagen sind ebenfalls mit dem erhaltenen Wert von 3.5 Tagen für das unfunktionalisierte S-Diazocin vergleichbar.^[79] Für das carbonsäure-funktionalisierte S-Diazocin **138** wurde eine deutlich längere Halbwertszeit von 7.6 Tagen bestimmt. Im Kontrast dazu weist das benzylalkohol-funktionalisierte S-Diazocin **139** nur eine Halbwertszeit von 24.8 Stunden auf. Eine Erklärung hierfür könnten die unterschiedlichen Eigenschaften der funktionellen Gruppen sein: Generell kann die *trans*-Spezies durch π - π -Stacking der Aromaten stabilisiert werden. Die Carbonsäure-Funktion kann verstärkt durch das aprotisch polare Lösungsmittel Aceton über Wasserstoffbrückenbindungen diese Stacking-Formation weiter stabilisieren, sodass der Prozess der Rückisomerisierung verlangsamt wird. Im Vergleich dazu kann sich die Benzylalkohol-Funktion nicht durch intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen stabilisieren; hier kommt es beim Stacking-Prozess vermutlich eher zu repulsiven Wechselwirkungen, welche die beschleunigte Rückisomerisierung erklären könnten.

5.3.2 S-Diazocin-Inhibitoren

Insgesamt wurden drei verschiedene S-Diazocin-Inhibitoren **106-156** erfolgreich hergestellt. In **Abb. 5.9** ist das UV-Spektrum der Thiazol-Leitstruktur **106**, welche in 2-Position mit dem S-Diazocin funktionalisiert ist, dargestellt.

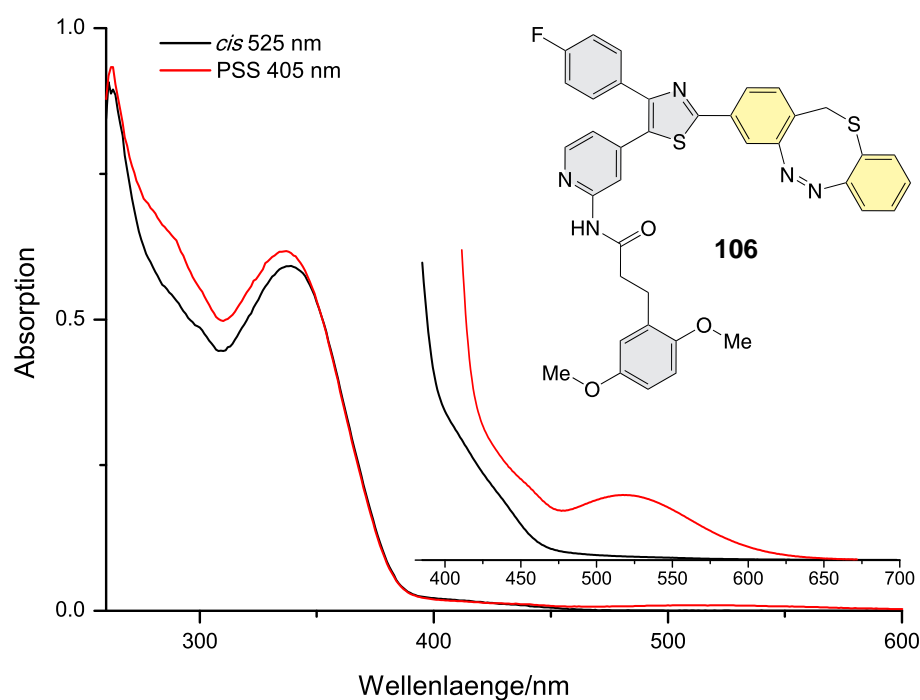


Abb. 5.9: UV-Spektrum des Diazocin-Inhibitors **106** in *cis* (schwarz) und nach Belichtung mit 405 nm in rot, gemessen in DMSO. Der Absorptionsbereich des S-Diazocins ist zusätzlich vergrößert dargestellt.

Dabei ist in schwarz das Spektrum des unbelichteten Inhibitors **106** und in rot das Spektrum des PSS zwischen *cis* und *trans* dargestellt. Aufgrund des extremen Unterschieds in der Extinktion konnte keine photochemische Charakterisierung im Wässrigen durchgeführt werden, da die hohe Konzentration, die benötigt wird, um die photochemische Schaltung des S-Diazocins zu verfolgen, aufgrund der schlechten Löslichkeit in Wasser nicht erreicht werden kann. Mittels HPLC-Untersuchungen konnte allerdings eine Schaltung im Wässrigen nachgewiesen werden.

Auch für den benzothiazol-basierten Inhibitor **151**, der über eine Peptidbindung mit dem S-Diazocin verknüpft ist, liegt ein signifikanter Unterschied zwischen der Extinktion des Benzothiazols (grau) und des S-Diazocins (gelb) vor (vgl. **Abb. 5.10**).

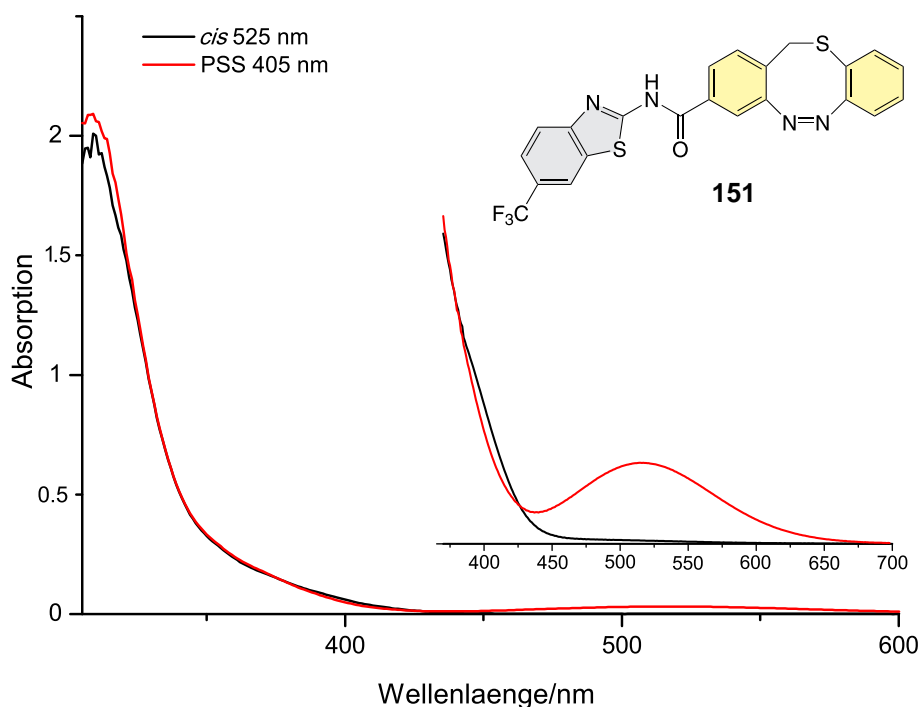


Abb. 5.10: UV-Spektrum des Diazocin-Inhibitors **151** in *cis* (schwarz) und nach Belichtung mit 405 nm in rot, gemessen in DMSO. Der Absorptionsbereich des S-Diazocins ist zusätzlich vergrößert dargestellt.

Aus diesem Grund ergeben sich die gleichen Probleme für die Charakterisierung im Wässrigen.

Der dritte Diazocin-Inhibitor **156** besteht aus Adenin als Grundgerüst (grau), welches an der N9-Position über eine Kreuzkupplungsreaktion mit dem S-Diazocin funktionalisiert wurde. Dieses Molekül **156** ist in den gängigen organischen Lösungsmitteln nahezu unlöslich. Auch in DMSO konnte nur eine geringe Menge durch Erhitzen gelöst werden. Neben dem ebenfalls starken Extinktionsunterschied von Photoschalter und Grundgerüst limitiert die sehr schlechte Löslichkeit die photochemischen Untersuchungen im wässrigen Milieu. Das UV-Spektrum ist in **Abb. 5.11** dargestellt.

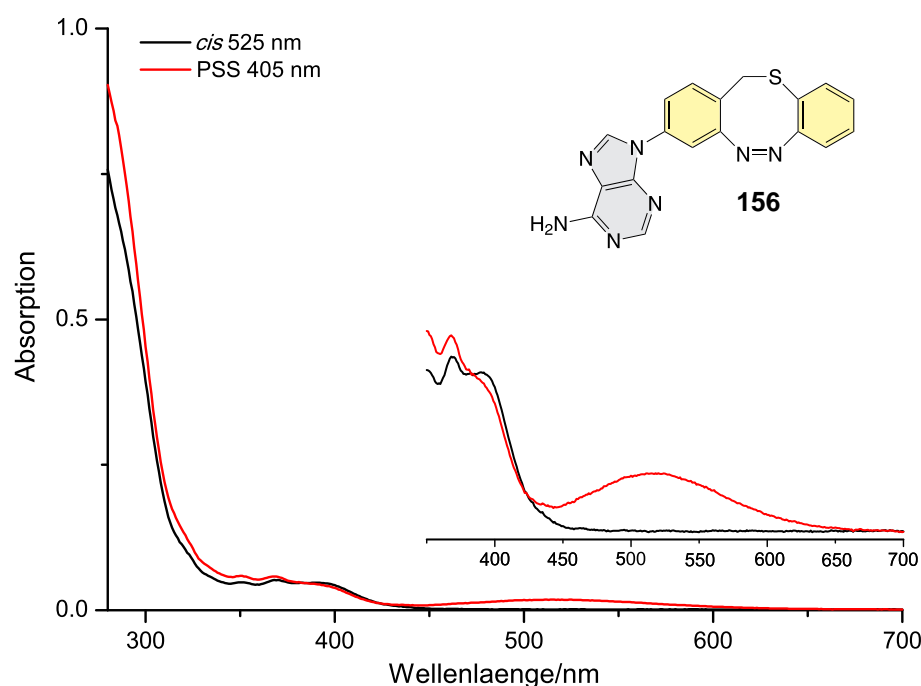


Abb. 5.11: UV-Spektrum des Diazocin-Inhibitors **156** in *cis* (schwarz) und nach Belichtung mit 405 nm in rot, gemessen in DMSO. Der Absorptionsbereich des S-Diazocins ist zusätzlich vergrößert dargestellt.

Die Diazocin-Inhibitoren **106-156** wurden UV und NMR spektroskopisch auf ihre photochemischen Eigenschaften untersucht und die Ergebnisse in **Tab. 5.5** zusammengefasst.

Tab. 5.5: Halbwertszeiten, Absorptionsmaxima (*trans*) und PSS (NMR, *trans*-Anteil in %) in DMSO der Diazocin-Inhibitoren **106-156**.

Molekül	PSS (405 nm)	λ_{max} (<i>trans</i>)	$t_{1/2}$ (NMR)	$t_{1/2}$ (UV)
106	47 %	520 nm	3.2 d	19 h
151	57 %	518 nm	3.4 d	17.5 h
156	60 %	513 nm	4.1 d	21 h

Die erhaltenen PSS mit 405 nm als Bestrahlungswellenlänge liegen zwischen 47 % und 60 %. Die Halbwertszeiten wurden im NMR bestimmt und sind vergleichbar mit den zuvor für die monofunktionalisierten S-Diazocine diskutierten Halbwertszeiten und liegen im Bereich von 3.2-4.1 Tagen. Es fällt auf, dass die über UV-Spektroskopie bestimmten Halbwertszeiten mit 19-21 Stunden deutlich kürzer sind. Dies könnte mit

dem schon zuvor beschriebenen π - π -Stacking der *trans*-Spezies erklärt werden: Die NMR-Konzentrationen sind im Vergleich zu den UV-Konzentrationen deutlich höher, sodass sich die Moleküle nach Belichtung gut stacken können. Das Stacking führt zu einer verlangsamten Rückisomerisierung. Im Bereich von UV-Konzentrationen hat man eine stark verdünnte Lösung vorliegen, sodass im Vergleich wenig Stacking-Addukte erwartet werden und somit die Rückisomerisierung ungehindert stattfinden kann.

Die Absorptionsmaxima der Diazocine konnten hier nur vom *trans*-Spektrum angegeben werden, da die *cis*-Bande des Diazocins unter der Absorption des jeweiligen Grundgerüsts nicht sichtbar ist.

6 Biologische Evaluierung

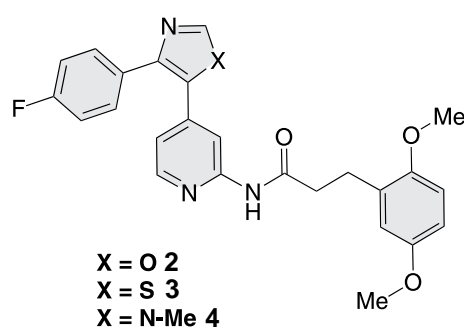
6.1 Kinase Assays und Proteinkristallstrukturen der 2-Azo-Thiazol- und -Imidazol-Inhibitoren

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Kinase-Assays und der Proteinkristallstrukturen der synthetisierten 2-Azo-Thiazol- und -Imidazol-Inhibitoren diskutiert werden.

6.1.1 CK1 δ -Assays der unfunktionalisierten Leitstrukturen

Die biologischen *in vitro* Testungen in Form von Kinase-Assays an der CK1 δ wurden von IANES in der Arbeitsgruppe KNIPPSCHILD an der Universität Ulm durchgeführt.^[146] Hierzu wurden zunächst Screening-Assays mit einer Inhibitorkonzentration von 10 μ M durchgeführt und anschließend IC₅₀-Werte mit einem Konzentrationsbereich von 10 μ M bis 5 nM bestimmt. Ein IC₅₀-Wert gibt an, bei welcher Inhibitorkonzentration 50 % des Proteins inhibiert werden. Das bedeutet, je geringer der Wert, desto potenter die inhibitorischen Eigenschaften. Es wurde eine ATP-Konzentration von 10 μ M gewählt und α -Casein als zu phosphorylierendes Substrat eingesetzt. Der Kinase-Assay enthält neben ATP ebenfalls radioaktives ³²P- γ -ATP, welches für die Signalauslesung mittels CHERENKOV-Strahlung benötigt wird. Nach Abbruch der Kinasereaktion im Assay wird das Substrat mittels Gelelektrophorese aufgetrennt, eingefärbt und getrocknet. Die Substratbande kann so abgetrennt und mittels CHERENKOV-Strahlung ausgelesen werden. Zur Auswertung kann dann die restliche Kinaseaktivität gegen die Inhibitorkonzentration aufgetragen und aus dem erhaltenen sigmoidalen Verlauf der IC₅₀-Wert bestimmt werden.

Die unfunktionalisierten Leitstrukturen **2** bis **4** wurden auf ihre Aktivität an der CK1 δ getestet und die IC₅₀-Werte bestimmt. Die Ergebnisse sind in **Tab. 6.1** zusammengefasst.



Tab. 6.1: IC₅₀-Werte der Oxazol-, Thiazol-, und Methylimidazol-Leitstrukturverbindungen **2**, **3** und **4**.

Molekül	Heterocyclus	IC ₅₀ -Wert	Fehler
2	Oxazol	104 nM	± 7 nM
3	Thiazol	17 nM	± 2 nM
4	Imidazol	18 nM	± 1 nM

Der IC₅₀-Wert der Oxazol-Leitstruktur **2** wurde von KRÜGER im Rahmen einer Doktorarbeit im Arbeitskreis KNIPPSCHILD bestimmt.^[60,147] Alle drei Inhibitoren **2** bis **4** zeigen mit einem IC₅₀-Wert im nanomolaren Bereich eine hohe Aktivität. Im Vergleich zum Oxazolsystem **2**, das einen IC₅₀-Wert von 104 nM aufweist, sind die Thiazol- und Imidazol-Leitstrukturen **3** und **4** mit IC₅₀-Werten von 17 nM und 18 nM noch deutlich aktiver. Die hohe Aktivität der Leitstrukturen bietet eine gute Grundlage für die erwartete Wirkung der azo- und diazocin-funktionalisierten Heterocyclen.

6.1.2 CK1δ-Assays des Azo-Thiazol-Inhibitors

Bei stark verdünnten Lösungen, welche bei Assay-Analysen verwendet werden, reicht schon eine geringe Lichtintensität aus, ein PSS zwischen der *trans*- und *cis*-Spezies anzuregen. Aus diesem Grund wurden die Versuche für die Testung des Azo-Thiazol-Inhibitors **6** unter kompletten Tages- und Lampenlichtausschluss durchgeführt. Dabei wurde zum Arbeiten eine Rotlichtlampe mit 630 nm als Lichtquelle verwendet, da bei dieser Wellenlänge weder das *trans*- noch das *cis*-Isomer eine Absorption aufweist. Dabei wurden jeweils drei Assays für die unbelichtete und belichtete Ver-

6.1 Kinase Assays und Proteinkristallstrukturen der 2-Azo-Thiazol- und
-Imidazol-Inhibitoren

bindung **6** mit jeweiliger Doppelbestimmung durchgeführt. Die Ergebnisse sind in **Tab. 6.2** zusammengefasst.

Tab. 6.2: IC₅₀-Werte der Vierfachbestimmung des 2-Azo-Thiazol-Inhibitors **6** unbelichtet und belichtet.

IC ₅₀ (<i>trans</i>)	Fehler	IC ₅₀ (<i>cis</i>)	Fehler
1051 nM	± 263 nM	77 nM	± 12 nM
664 nM	± 166 nM	65 nM	± 6 nM
1729 nM	± 500 nM	63 nM	± 11 nM

Es ist zu erkennen, dass für die unbelichtete Verbindung **6** sehr unterschiedliche IC₅₀-Werte zwischen 664 nM und 1729 nM mit jeweils großen Fehlern erhalten wurden. Für die belichtete Verbindung **6** hingegen konnten vergleichbare Werte zwischen 63 nM und 77 nM mit kleinem Fehler bestimmt werden. Ein Grund für die stark unterschiedlichen IC₅₀-Werte der unbelichteten Verbindung **6** könnte eine Reduktionsempfindlichkeit der Azoeinheit gegenüber Glutathion (GSH) zum Hydrazin-Derivat **158** sein.^[35,148] GSH ist ein Tripeptid aus Glutaminsäure, Cystein und Glycin mit der Aufgabe, oxidativen Stress in Zellen zu verhindern. Die reduzierte Form mit einer freien Thiol-Gruppe kann als Reduktionsmittel agieren, wobei das GSH unter Bildung einer Disulfidbrücke zum Dimer oxidiert wird.^[17,35] Bei der Präparation der Assays wird zunächst eine Verdünnungsreihe von 13 unterschiedlichen Konzentrationen des Inhibitors in DMSO vorbereitet, welche dann zu den GSH enthaltenden Kinase-Puffer-Gemisch pipettiert werden. Zum Start der Kinase-reaktion wird dann das ATP/Substrat-Gemisch hinzugegeben. Daher ist die Zeitspanne zwischen dem Pipettieren der Inhibitor-Konzentrationen und der Zugabe des ATP/Substrat-Gemisches für die unterschiedlichen IC₅₀-Bestimmungen nicht identisch. Dies hat zur Folge, dass die Azoverbindung **6** im Kinase-Puffer-Gemischen unterschiedlich lange dem GSH ausgesetzt ist, sodass unterschiedliche Konzentrationen der reduzierten Azoverbindung **6** zu erwarten sind. Die im Kontrast dazu vergleichbaren IC₅₀-Werte für die belichtete Verbindung **6** können damit zusammenhängen, dass *cis*-Azoverbindungen 100-fach schneller reduziert werden als die entsprechenden *trans*-Azoverbindungen.^[149] In diesem Fall hat die unterschiedliche

Dauer der Assays keine Auswirkungen, da die Reduktion viel schneller abgeschlossen ist. Versetzt man die Azoverbindung **6** in einem DMSO/Wasser-Gemisch mit GSH, konnte NMR-spektroskopisch keine Reduktion zum entsprechenden Hydrazin **158** festgestellt werden. Auch bei UV/Vis-spektroskopischen Untersuchungen unter der Verwendung einer 50 μM Lösung der Azoverbindung **6**, welche mit einer 3 mM GSH-Lösung versetzt wurde, konnte keine Reduktion nachgewiesen werden. Bei Erniedrigung der Konzentration auf 10 μM und die Zugabe einer 10 mM GSH-Lösung konnte eine geringe Reduktion mit einer ungefähren Halbwertszeit von fast einem Jahr erhalten werden. Vermutlich lässt sich die Reduktion im chemischen Labormaßstab nicht reproduzieren, da im Assay deutlich geringere Konzentrationen verwendet werden und die Kinase-Puffer-Umgebung im Labor nur schwierig dargestellt werden kann. Den CK1 δ -Assay ohne GSH durchzuführen, wäre mit sehr viel Aufwand verbunden und nicht zielführend, da wie zuvor beschrieben, GSH in Zellen in sehr hohen Konzentrationen vorliegt. Ein Inhibitor, der von GSH reduziert wird kann daher nicht in Zellassays eingesetzt werden.

PICHLO aus dem Arbeitskreis BAUMANN von der Universität Köln konnte Kristalle des 2-Azo-Thiazols **6** mit der CK1 δ erhalten.^[150] Die daraus bestimmte Röntgenkristallstruktur ist in **Abb. 6.1** dargestellt.

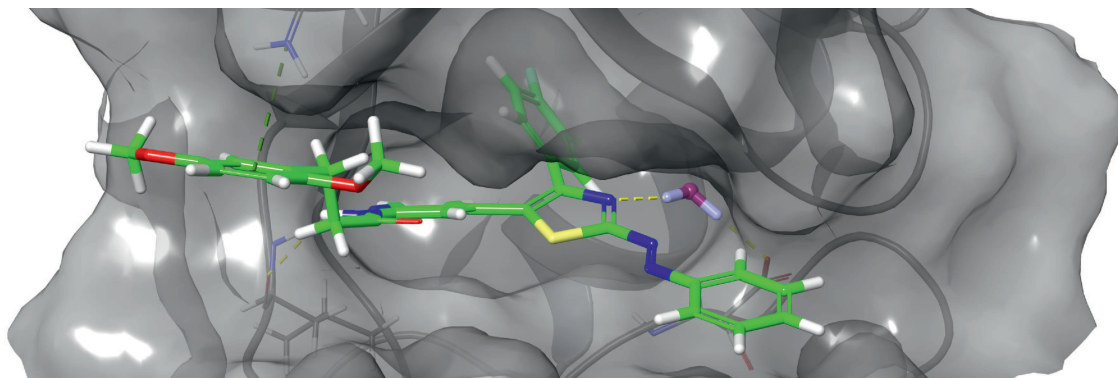


Abb. 6.1: Erhaltene Kristallstruktur des 2-Azo-Thiazols **6** in der Bindetasche der CK1 δ . Der Inhibitor ist bis zur Azofunktion gut aufgelöst und der Bindemodus entspricht den Ergebnissen des Molecular Modelling. Der Phenylring der Azoeinheit hingegen ist in der Elektronendichte nicht eindeutig zu sehen, was für verschiedene Azo-Konfigurationen spricht.^[150] Die Kristallstruktur wurde mit Maestro von SCHMIDT visualisiert.^[118]

Der Bindemodus in der ATP-Bindetasche entspricht den theoretischen Berechnungen, die mit dem Programm SCHRÖDINGER zuvor durchgeführt wurden.^[61] Der *para*-Fluorphenylring sitzt tief in der hydrophoben Region I und das 2-Amid-Pyridin-Motiv des Inhibitors bedient die *hinge*-Region. Des Weiteren bildet der Thiazol-Stickstoff eine Wasserstoffbrücke zu strukturellem Wasser in der Bindetasche aus. In der **Abb. 6.1** ist die Azoeinheit in der *trans*-Konfiguration dargestellt, allerdings konnte in diesem Bereich keine gut aufgelöste Elektronendichte erhalten werden. Dies hängt wahrscheinlich damit zusammen, dass sowohl das *trans*- als auch das *cis*-Isomer kristallisiert sind und weitergehend eine freie Rotation um die NC-Bindung besteht, welches zu weiteren Konformeren führt.

Da die verwendete Leitstruktur des 2-Azo-Thiazol-Inhibitors **6** von einem auch auf der p38- α -MAP Kinase sehr potenten Inhibitor **1**^[56] abgeleitet wurde, sollte die Verbindung **6** ebenfalls auf dieser Kinase getestet werden.

6.1.3 p38- α -MAP-Assays des Azo-Thiazol-Inhibitors

Die Testung an der p38- α -MAP Kinase wurde an der TU Dortmund von WEISNER aus dem Arbeitskreis RAUH durchgeführt.^[151] Die Signalauslesung erfolgte bei diesem Assay nicht radiometrisch, sondern über zeitaufgelöste Fluoreszenz. Da im Gegensatz zu dem Assay an der CK1 δ , Inhibitor und Kinase für 60 min inkubiert werden und anschließend für 10 min die Kinasereaktion durchgeführt wird, wurde für den belichteten Assay aufgrund der geringen Halbwertszeit der Azoverbindung **6** alle 5 min erneut mit 435 nm bestrahlt. Dabei wurde für die unbelichtete Azoverbindung **6** ein IC₅₀-Wert von 29 nM (± 9 nM) und für die belichtete Azoverbindung **6** ein Wert von 2 nM (± 1 nM) bestimmt. Somit wurde an p38- α -MAP ebenfalls ein Unterschied zwischen dem unbelichteten/belichteten Inhibitor **6** mit einem Faktor von 10 erhalten, jedoch mit einer generell deutlich höheren Aktivität. Es konnte ebenfalls beobachtet werden, dass die *cis*-Verbindung **6** wider Erwarten aktiver als die *trans*-Verbindung **6** zu sein scheint. Im Arbeitskreis RAUH konnte von MÜLLER eine Kristallstruktur des Protein-Inhibitor-Komplexes erhalten werden.^[152] Diese ließ zunächst darauf schließen, dass die Azoverbindung **6** in der *cis*-Form im Protein kristallisiert ist. Betrachtet man den Diederwinkel, der von der CNNC-Bindung der Azoeinheit aufgespannt wird, erkennt man allerdings, dass es sich nicht um das *cis*-Isomer handeln kann. *cis*-Azobenzol weist einen Diederwinkel um 0 ° auf; in der Struktur spannt die CNNC-Bindung allerdings einen Diederwinkel von ungefähr 71° auf. Sollte es sich dabei um die Azoeinheit handeln, würde dies bedeuten, dass die Azoverbindung im angeregten Triplettzustand vorliegt. Wenn es sich bei der Verbindung allerdings um das Hydrazin-Derivat **158** anstatt der Azoverbindung **6** handelt, passt der Diederwinkel genau (vgl. **Abb. 6.2**).

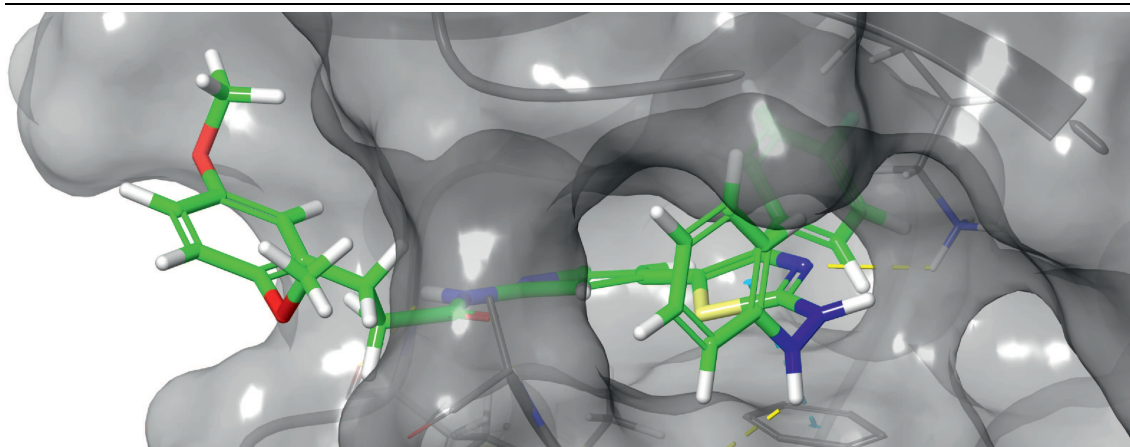


Abb. 6.2: Erhaltene Kristallstruktur des vermeintlichen 2-Azo-Thiazols **6** in der Bindetasche der CK1 δ . Der CNNC-Diederwinkel sowie die NN-Bindungslänge deuten darauf hin, dass die Azobrücke zum Hydrazin reduziert wurde.^[152] Die Kristallstruktur wurde mit Maestro von SCHMIDT visualisiert.^[118]

Die Bindungslänge zwischen den Stickstoffatomen deutet ebenfalls auf eine Einfach- statt einer Doppelbindung hin. In den Assays und auch in dem Medium zur Kristallisation mit der p38- α -MAP Kinase wird zwar kein GSH, dafür aber Dithiothreitol (DTT) **157** zur Stabilisierung des Proteins verwendet. Dabei sorgt es dafür, dass freie Thiolgruppen im Protein nicht durch Sauerstoff zu Disulfidbrücken oxidiert werden. DTT **157** besitzt zwei freie Thiolgruppen, die reduzierend wirken und dabei intramolekular zu einem Disulfid oxidiert werden, sodass ein Sechsring gebildet wird.^[153] Aus diesem Grund sollte die Reduktionsempfindlichkeit des 2-Azo-Thiazols **6** gegenüber DTT **157** mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie untersucht werden (vgl. **Abb. 6.3**). Die Azoverbindung **6** wurde in deuteriertem DMSO gelöst, mit einer 3 mM DTT-Lösung in DMSO versetzt und NMR-spektroskopisch untersucht. Das unterste Spektrum in blau zeigt den aromatischen Bereich der reinen Azoverbindung **6** vor der Zugabe von DTT **157**. Nach Zugabe des Reduktionsmittels entsteht zusätzlich zur Azoverbindung **6** ein zweiter Signalsatz, der dem entsprechenden Hydrazin-Derivat **158** zugeordnet werden kann (rotes Spektrum). Nach Zugabe eines großen DTT-Überschusses kann die Azoverbindung **6** quantitativ in das Hydrazin-Derivat **158** überführt werden (grünes Spektrum). Dabei ändert sich die Farbe der Lösung von einem charakteristischen Azobenzol-Orange zu blassgelb. Das Hydrazin-Derivat **158** konnte

ebenfalls mittels hoch aufgelöster Massenspektrometrie nachgewiesen werden.

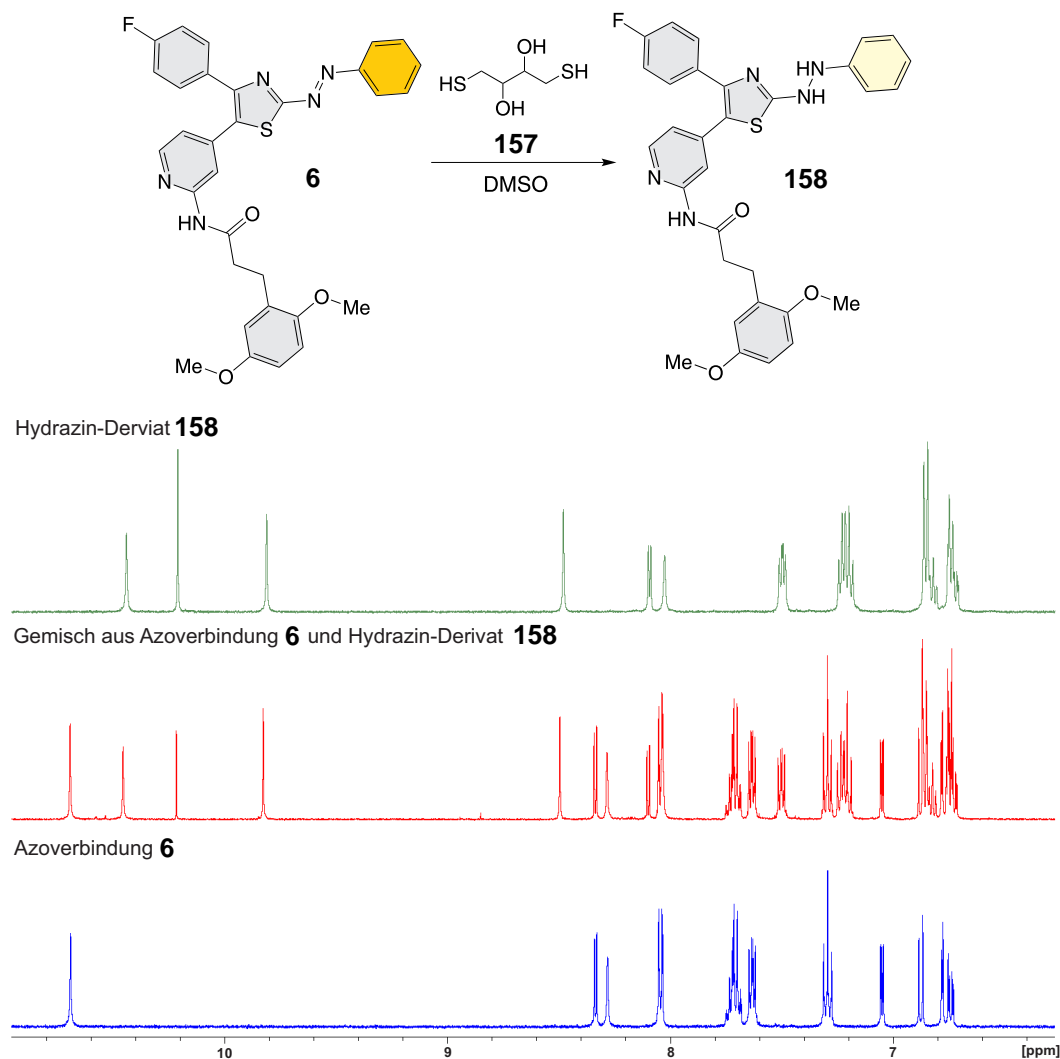


Abb. 6.3: Darstellung der ¹H-NMR-Spektren des aromatischen Bereichs der Azoverbindung **6** vor und nach Zugabe von DTT **157**. Unten in blau ist das Spektrum der reinen Azoverbindung **6** ohne DTT **157** zu sehen. In rot ist das Spektrum nach Zugabe einer 3 mM-DTT-Lösung in DMSO gezeigt. Neben der Azoverbindung **6** hat sich ein neuer Signalsatz des entsprechenden Hydrazins **158** gebildet. Nach Zugabe eines großen Überschusses von DTT **157** wird die Azoverbindung **6** quantitativ in das Hydrazin-Derivat **158** überführt (grünes Spektrum).

Der Reduktionsprozess wurde zusätzlich UV/Vis-spektroskopisch untersucht. Hierzu wurde eine 50 μ M Lösung der Azoverbindung **6** in DMSO angesetzt und ein UV-Spektrum aufgenommen. Anschließend wurde eine 3 mM DTT Lösung in DMSO hinzugegeben und in Abständen von 3 Minuten erneut Spektren aufgenommen (vgl. **Abb. 6.4**).

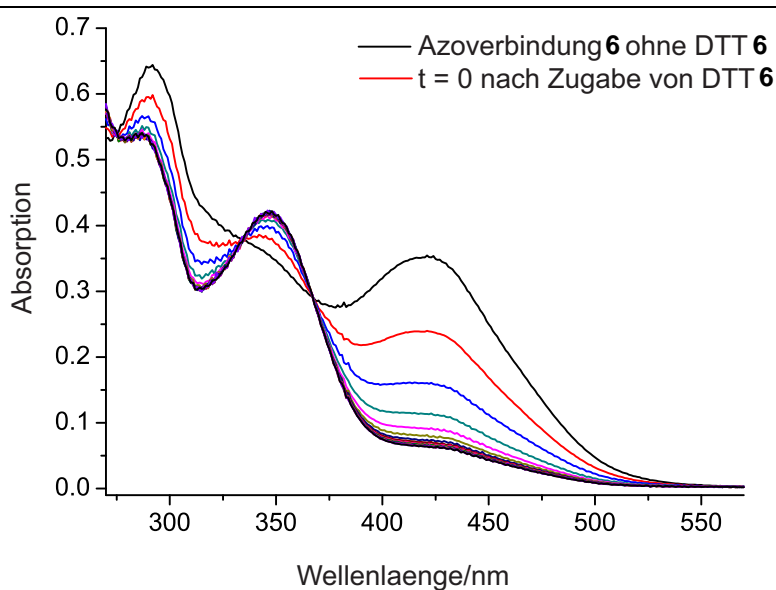


Abb. 6.4: UV-Spektren der Azoverbindung **6** ohne DTT **157** (schwarz) und nach Zugabe von einer 3 mM DTT-Lösung in DMSO. Dabei stellt das rote Spektrum den Zeitpunkt T = 0 dar.

Das UV-Spektrum der reinen Azoverbindung **6** ist in schwarz dargestellt. Das rote Spektrum ist die erste Aufnahme nach Zugabe der DTT-Lösung, welches unabhängig von dem Verdünnungseffekt schon eine Verringerung der $\pi\pi^*$ -Bande bei 417 nm mit simultaner Bildung eines neuen Maximums bei 347 nm zeigt. Dabei nimmt mit fortschreitender Zeit das neue Maximum bei 347 nm an Intensität zu, wohingegen die $\pi\pi^*$ -Bande signifikant an Intensität verliert. Aus der Messung konnte eine ungefähre Halbwertszeit von 4 min bestimmt werden.

Daher wurden die Assays an der p38- α -MAP Kinase ohne die Verwendung von DTT **157** wiederholt. Die Ergebnisse sind in **Tab. 6.3** zusammengefasst und den Ergebnissen aus der Testung mit DTT **157** gegenübergestellt.

Tab. 6.3: IC₅₀-Werte des 2-Azo-Thiazol-Inhibitors **6** jeweils mit bzw. ohne Zusatz von DTT **157** und unbelichtet/belichtet (435 nm).

Assay	IC ₅₀ -Wert (<i>trans</i>)	Fehler	IC ₅₀ -Wert (<i>cis</i>)	Fehler
mit DTT	29 nM	± 9 nM	2 nM	± 1 nM
ohne DTT	68 nM	± 29 nM	107 nM	± 42 nM

Die IC₅₀-Werte aus dem Assay ohne DTT **157** unterscheiden sich nicht signifikant,

sodass davon auszugehen ist, dass es keine unterschiedliche Wirkung zwischen den verschiedenen Isomeren gibt. Ferner kann angenommen werden, dass das Hydrazin-Derivat **158** im Vergleich zu dem *trans*- und *cis*-Azo-Thiazol **6** deutlich aktiver zu sein scheint. Aus diesem Grund kann die Annahme gemacht werden, dass nicht wider Erwarten die *cis*-Verbindung **6** besser an das Protein bindet, sondern dass sowohl an der CK1 δ als auch an der p38- α -MAP Kinase das Hydrazin-Derivat **158** die größte Affinität zum Protein aufweist.

Es wurden zudem neue Kristalle der Azoverbindung **6** in der p38- α -MAP Kinase ohne Gegenwart von DTT **157** gezüchtet und untersucht (vgl. **Abb. 6.5**).^[152]

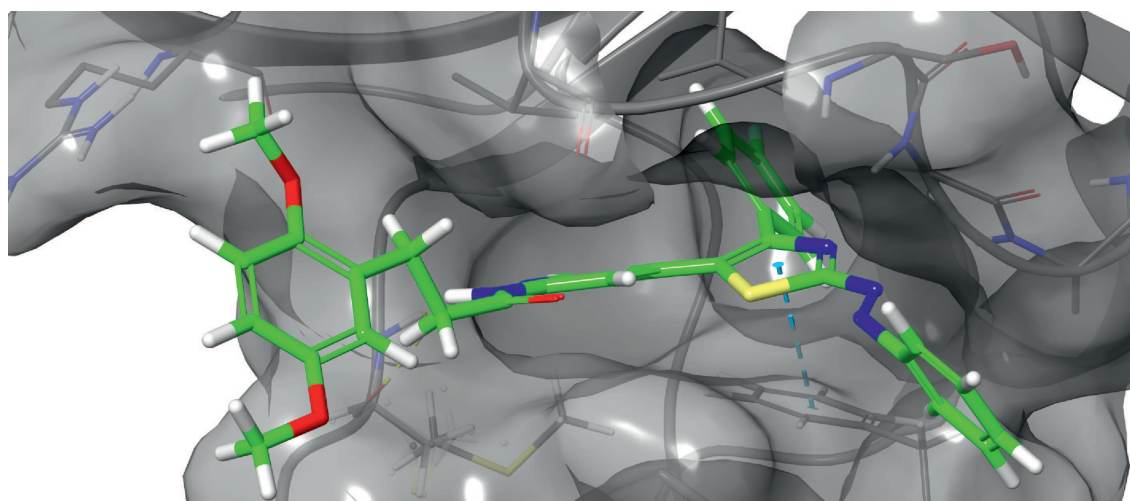
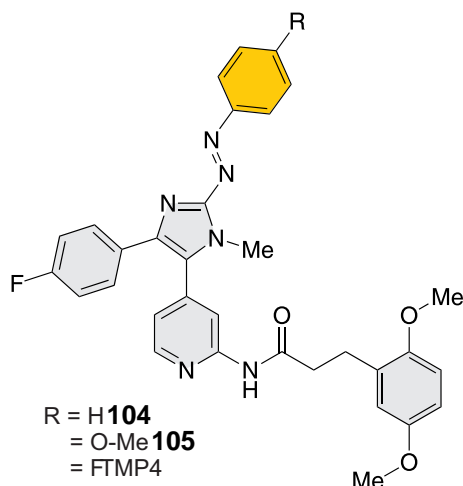


Abb. 6.5: Erhaltene Kristallstruktur des 2-Azo-Thiazols **6** in der Bindetasche der p38- α -MAP Kinase ohne Gegenwart von DTT **157**. Für den Phenylring der Azoeinheit konnte auch in diesem Fall keine gute Auflösung der Elektronendichte erhalten werden, welches für das Vorhandensein verschiedener Konfiguration der Azoeinheit spricht.^[152] Die Kristallstruktur wurde mit Maestro von SCHMIDT visualisiert.^[118]

Wie schon in der erhaltenen Kristallstruktur der Azoverbindung **6** in der CK1 δ ist der Inhibitor bis zur Azofunktion gut aufgelöst. Der Phenylring der Azoeinheit hingegen besitzt nur eine schlechte Auflösung der Elektronendichte, was dafür spricht, dass die Azofunktion in verschiedenen Konfigurationen vorliegt.

6.1.4 CK1 δ -Assays der Azo-Imidazol-Inhibitoren

Die erhaltenen Azo-Imidazol-Inhibitoren **7**, **104** und **154** wurden zunächst unbelichtet (*trans*-Verbindung) an der CK1 δ getestet und die Aktivität verglichen. Dabei wurde in einem abgedunkelten Raum, der noch genug Umgebungslicht zum Arbeiten aufwies, gearbeitet. Die erhaltenen IC₅₀-Werte sind in **Tab. 6.4** zusammengefasst.



Tab. 6.4: Erhaltene IC₅₀-Werte der 2-Azo-Imidazol-Inhibitoren bei ersten Screenings.

Molekül	Rest R	IC ₅₀ -Wert (<i>trans</i>)	Fehler
7	H	395 nM	± 53 nM
104	O-Me	662 nM	± 171 nM
105	F	295 nM	± 62 nM

Die geringste Aktivität mit einem IC₅₀-Wert von 662 nM zeigt dabei die methoxy-substituierte Azo-Verbindung **104**. Für den unfunktionalisierten Azo-Inhibitor **7** wurde ein IC₅₀-Wert von 395 nM bestimmt und für den fluor-substituierten Azo-Inhibitor **154** wurde die höchste Aktivität mit einem IC₅₀-Wert von 295 nM erhalten. Aus diesem Grund wurden die Belichtungsexperimente mit dem fluor-substituierten Inhibitor **154** durchgeführt. Hierzu wurde unter kompletten Tages- und Laborlichtausschluss gearbeitet und eine Rotlichtlampe mit 630 nm als Lichtquelle verwendet. Für die unbelichtete *trans*-Verbindung wurde ein durchschnittlicher IC₅₀-Wert von 480 nM (±64 nM) und für die belichtete Verbindung von 685 nM (±120 nM). Mit

diesem geringen Unterschied in den IC_{50} -Werten, kann nicht davon gesprochen werden, dass die Aktivität des Azo-Imidazols **154** durch Isomerie geschaltet werden kann. Von der Verbindung **154** konnte ebenfalls ein Kristall mit dem Protein CK1 δ erhalten werden, welche in **Abb. 6.6** dargestellt ist.^[150]

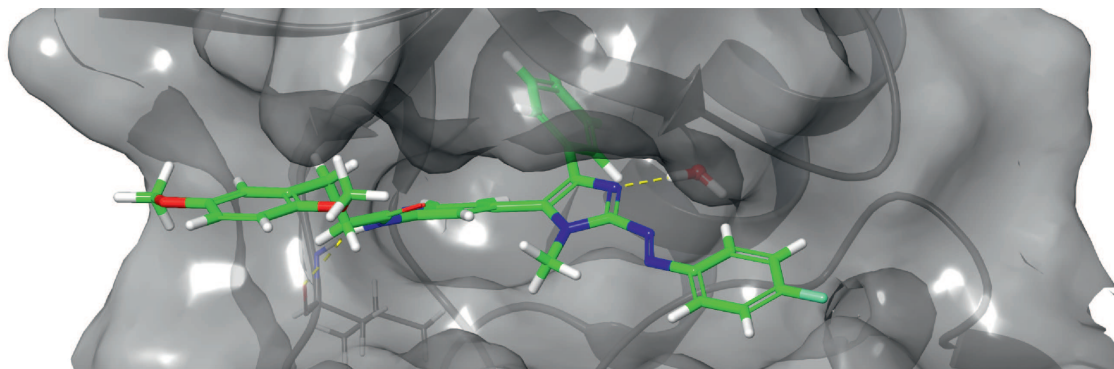


Abb. 6.6: Erhaltene Kristallstruktur des 2-Azo-Imidazols **105** in der Bindetasche der CK1 δ . Der Bindemodus in der ATP-Bindetasche entspricht den theoretischen Berechnungen und der Großteil des Inhibitors **154** ist gut aufgelöst. Eine schlechte Auflösung der Elektronendichte konnte lediglich für den Phenylring der Azoeinheit festgestellt werden, was für ein Vorkommen verschiedener Konfiguration der Azoeinheit spricht.^[150] Die Kristallstruktur wurde mit Maestro von SCHMIDT visualisiert.^[118]

Der Inhibitor **154** bindet ebenfalls in der ATP-Bindetasche und der erhaltene Bindemodus ist vergleichbar mit den theoretischen Berechnungen. Wie schon bei der Kristallstrukturuntersuchung des Azo-Thiazols **6** beobachtet, ist die Elektronendichte des Inhibitors **154** bis zur Azoeinheit gut aufgelöst. Der *para*-Fluorphenylring hingegen ist in der Elektronendichte kaum sichtbar, welches die Schlussfolgerung nahelegt, dass die Azoverbindung **154** sowohl in der *trans*- als auch in der *cis*-Konfiguration kristallisiert ist. Ebenfalls muss die freie Rotation um die N-C-Bindungen berücksichtigt werden, welche zu einer Vielzahl an Konformeren und damit zu einer schlecht sichtbaren Elektronendichte führen kann.

das Azo-Imidazol **154** sollte ebenfalls an der p38- α -MAP-Kinase in Dortmund getestet werden, um zu überprüfen, ob an dieser Kinase ein Unterschied zwischen den beiden Isomeren festgestellt werden kann.

6.1.5 p38- α -MAPK-Assays des Azo-Imidazol-Inhibitors **154**

Die IC₅₀-Werte des Azo-Imidazols **154** an der p38- α -MAP-Kinase wurden unter den gleichen Bedingungen wie für den Azo-Thiazol-Inhibitor **6** durchgeführt. Trotz der deutlich längeren Halbwertszeit des Azo-Imidazols **154** wurde aus Gründen der Vergleichbarkeit der belichtete Assay ebenfalls alle 5 min erneut bestrahlt (420 nm). Dabei wurde für die *trans*-Verbindung **154** (unbelichtet) ein IC₅₀-Wert von 83 nM (± 8 nM) und für die belichtete Verbindung **154** ein IC₅₀-Wert von 115 nM (± 29 nM) erhalten. Damit kann auch an der p38- α -MAP-Kinase keine geschaltete Aktivität der verschiedenen Azo-Isomere festgestellt werden. Im Gegensatz zum Azo-Thiazol-Inhibitor **6** konnte für das Azo-Imidazol **154** keine Reduktionsempfindlichkeit gegenüber DTT **157** festgestellt werden. Es konnte ebenfalls eine Kristallstruktur des Inhibitors **154** mit dem Protein p38- α -MAP-Kinase erhalten werden (vgl. **Abb. 6.7**).^[152]

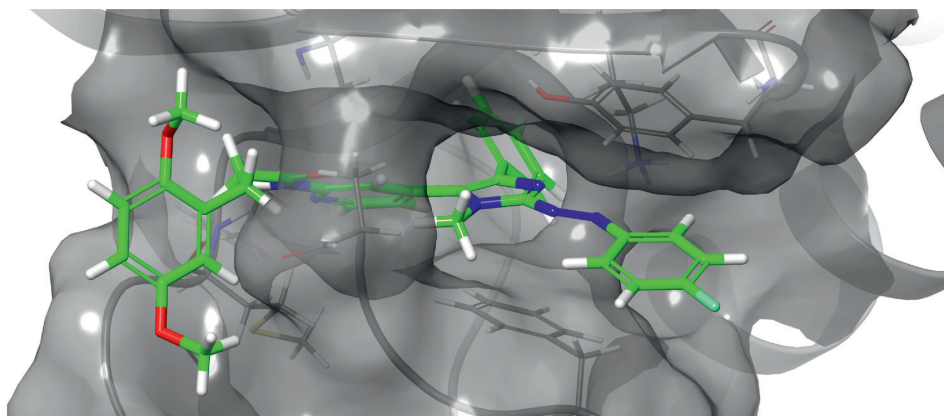


Abb. 6.7: Erhaltene Kristallstruktur des 2-Azo-Imidazols **105** in der Bindetasche der p38- α -MAP-Kinase. Für den Phenylring der Azoereinheit konnte keine gute Auflösung der Elektronendichte erhalten werden, welches für das Vorhandensein verschiedener Konfiguration der Azoereinheit spricht.^[152] Die Kristallstruktur wurde mit Maestro von SCHMIDT visualisiert.^[118]

Diese ist vergleichbar mit der erhaltenen CK1 δ -Kristallstruktur. Der Inhibitor **154** bindet wie erwartet in der ATP-Bindetasche und ist bis auf die Azoereinheit gut aufgelöst, welches für verschiedene Konformationen der Azofunktion des Inhibitors **154** spricht.

6.2 Kinase Assays der Diazocin-Inhibitoren

Der Diazocin-Thiazol-Inhibitor **106** wurde ebenfalls von IANES auf die Aktivität an der CK1 δ getestet.^[146] Dabei wurde ein Assay unbelichtet (*cis*-Isomer) unter Rotlicht (630 nm) und anschließend der Assay mit der belichteten Verbindung **106**, welche mit 405 nm bestrahlt wurde, durchgeführt. Für diesen Assay konnte nicht die Rotlichlampe als Lichtquelle genutzt werden, da das Diazocin bei dieser Wellenlänge zurück in die *cis*-Konfiguration geschaltet werden kann. Daher musste 405 nm als Lichtquelle verwendet werden. Der diazocin-funktionalisierte Inhibitor **106** zeigte allerdings weder unbelichtet noch belichtet Aktivität an der Kinase, sodass keine IC₅₀-Kurve erhalten werden konnte (vgl. **Abb. 6.8**).

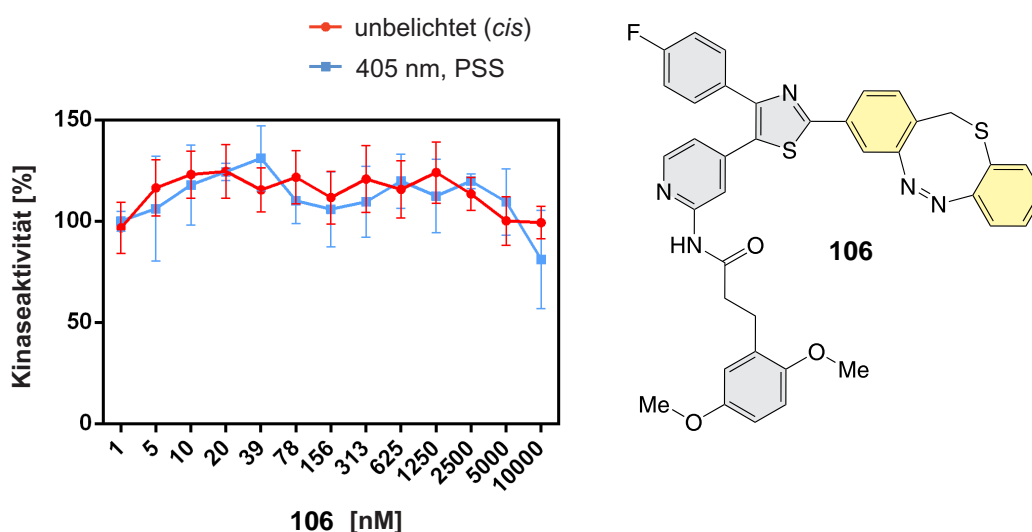


Abb. 6.8: Für den Diazocin-Thiazol-Inhibitor **106** konnte weder in der *cis*-Konfiguration noch nach Anreicherung der *trans*-Konfiguration eine Wirkung auf der CK1 δ festgestellt werden. Testung und Graphik wurden von IANES durchgeführt bzw. erstellt.^[146]

Das benzothiazol-funktionalisierte Diazocin **151** wurde ebenfalls an der CK1 δ getestet.^[146] Dabei wurde analog zu den vorangegangenen Testungen der Diazocin-Verbindung **106** vorgegangen. Für den Benzothiazol-Inhibitor **151** konnte unbelichtet ein IC₅₀-Wert von 319 nM (\pm 59 nM) erhalten werden. Nach Belichtung mit 405 nm konnte ein IC₅₀-Wert von 239 nM (\pm 56 nM) bestimmt werden (vgl. **Abb. 6.9**). Damit konnte zwar eine moderate Aktivität am Protein nachgewiesen werden,

es konnte allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Isomeren des Diazocins festgestellt werden. Das lässt darauf schließen, dass in diesem Fall sowohl die *cis*- als auch die *trans*-Verbindung in die Bindetasche des Proteins passt.

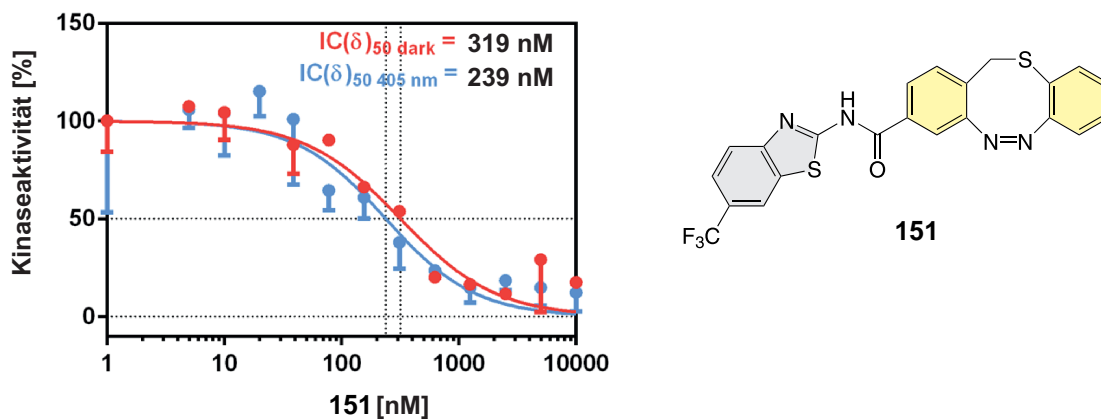


Abb. 6.9: Für das benzothiazol-funktionalisierte Diazocin **151** konnte zwar eine Aktivität an der CK1 δ nachgewiesen werden, jedoch kein Unterschied zwischen den Isomeren des Diazocins. Testung und Graphik wurden von IANES durchgeführt bzw. erstellt.^[146]

Um festzustellen, ob die Diazocin-Inhibitoren **106** und **151** auf anderen Kinasen Aktivität zeigen, wurden diese zusammen mit dem adenin-funktionalisierten Diazocin **156** zu der Firma PROQINASE zum Selektivitätsprofilung an 320 Wildtyp-Kinasen geschickt. Dabei war es zwar nicht möglich, die Verbindungen im Dunkeln bzw. nach Belichtung zu testen, jedoch sollte bei den geringen Verdünnungen ein PSS angeregt werden, sodass beide Isomere der Diazocinverbindung in Lösung vorliegen sollten. Dieses wurde mit NMR-spektroskopischen Messungen bestätigt: Nach Anfertigung einer Lösung des diazocin-funktionalisierten Inhibitors **106** ohne Lichtausschluss wurde ein 1H -NMR-Spektrum aufgenommen. Dieses zeigte einen *trans*-Anteil von 12 %, sodass davon ausgegangen werden kann, dass auch die Messungen bei PROQINASE einen hinreichend großen *trans*-Anteil aufweisen.

Die Diazocin-Inhibitoren **106**, **151** und **156** wurden dabei jeweils in einer Konzentration von 1 μ M und 10 μ M an den 320 Kinasen getestet. Dabei wurde die Restaktivität der Kinase bestimmt und angegeben (vgl. Anhang, Kapitel 10.3 Selektivitätsprofilung der Firma ProQinase). Das adenin-funktionalisierte Diazocin **156**

zeigte dabei auf keiner der 320 Kinasen eine Aktivität, sodass davon ausgegangen werden kann, dass dieses Molekül keinen Kinase-Inhibitor darstellt. Für die Diazocin-Inhibitoren **106** und **151** konnten verschiedenen Hits gefunden werden, welche mittels Molecular Modelling bestätigt werden sollten. Dabei wurden nur Hits ausgewählt, bei denen die Kinaseaktivität wie zu erwarten bei der hohen Konzentration von 10 μM signifikant geringer ist als bei 1 μM . Diese Hits wurden dann weitergehend von WITT mittels Molecular Modelling untersucht und sollten nach erfolgreicher Validierung an den entsprechenden Kinasen genauer untersucht werden.^[154]

Sowohl für den Diazocin-Thiazol-Inhibitor **106** als auch für das benzothiazol-funktionalisierte Diazocin **151** wurde ein Hit an der Tyrosinkinase Src erhalten. Die Kooperationspartner aus dem Arbeitskreis RAUH aus Dortmund haben für diese Kinase einen etablierten Assay, sodass die beiden Inhibitoren **106** und **151** von KEULER jeweils unbelichtet und belichtet getestet wurden.^[155] Jedoch konnte für keinen der Inhibitoren weder unbelichtet noch belichtet eine Aktivität nachgewiesen werden. Auch Testversuche an der p38- α -MAP-Kinase von WEISNER zeigten keine Aktivität der Verbindungen **106** und **151**.^[151]

Weitere Hits wurden für die BMX- und die IGF1R-Kinase validiert. Hierfür wurde von HEINTZE aus dem Arbeitskreis PEIFER die jeweiligen Assays etabliert und die Testungen durchgeführt.^[156] Doch auch in diesem Fall konnte für keine der beiden Verbindungen jeweils unbelichtet oder belichtet eine Aktivität auf dem jeweiligen Protein nachgewiesen werden.^[156] Dabei kann eine fehlerhafte Etablierung der Assays ausgeschlossen werden, da für die jeweiligen Referenzinhibitoren mit der Literatur vergleichbare IC_{50} -Werte erhalten werden konnten.

7 Zusammenfassung und Ausblick

7.1 Synthese und Charakterisierung der azobenzol-funktionalisierten Inhibitoren

Im Rahmen dieser Arbeit sollten die Oxazol-, Thiazol- und Imidazol-Leitstrukturen **2-4** mit einer Azobenzoleinheit funktionalisiert und auf ihre photochemischen Eigenschaften sowie ihre biologische Aktivität getestet werden. Die jeweils unfunktionalisierten Leitstrukturen konnten erfolgreich synthetisiert und auf ihre biologische Aktivität an der CK1 δ vergleichend getestet werden. Dabei wiesen alle drei Verbindungen einen IC₅₀-Wert im nanomolaren Bereich auf, wobei die Thiazol- und Imidazol-Leitstrukturen **3** und **4** mit IC₅₀-Werten von 17 nM bzw. 18 nM^[146] die höchste Aktivität aufwiesen. Die Oxazol-Leitstruktur **2** wies im Gegensatz dazu nur einen IC₅₀-Wert von 104 nM^[147] auf (vgl. **Abb. 7.1**).

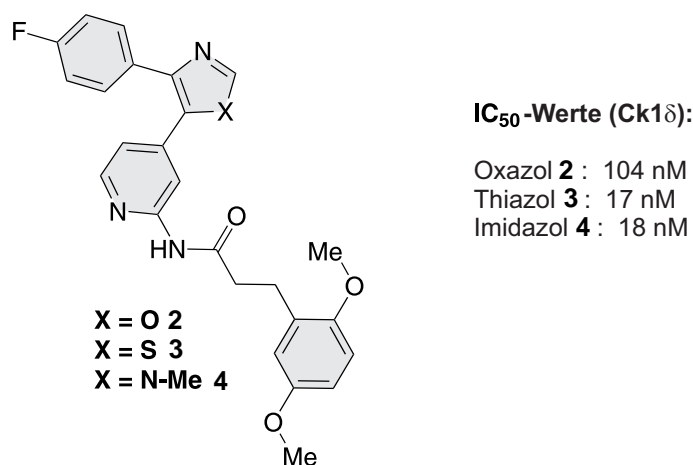


Abb. 7.1: Die Thiazol- und Imidazol-Leitstrukturen **3** und **4** weisen mit IC₅₀-Werten von 17 nM^[146] bzw. 18 nM die höchste Aktivität an der CK1 δ auf. Die Oxazol-Leitstruktur **2** hingegen zeigt mit einem IC₅₀-Wert von 104 nM^[147] im Vergleich eine geringere Aktivität.

Es war nicht möglich, die Oxazol-Leitstruktur **2** mit einem Azobenzol als Photo-

schalter zu funktionalisieren. Aufgrund der fehlenden Präzedenzfälle in der Literatur und den erfolglos getesteten Syntheserouten wird davon ausgegangen, dass 2-Azo-Oxazolsysteme nicht hergestellt werden können.

Es konnten jedoch insgesamt vier azobenzol-funktionalisierte Inhibitoren mit anderen 5-Ring Heterocyclen erfolgreich synthetisiert und charakterisiert werden: Ein 2-Azo-Thiazol-Inhibitor **6** ohne Funktionalisierung des Phenylrings der Azoeinheit und drei 2-Azo-Imidazol-Inhibitoren **7**, **104** und **105** mit jeweils unfunktionalisiertem, methoxy- und fluor-substituiertem Phenylring.

Der 2-Azo-Thiazol-Inhibitor **6** weist eine sehr kurze Halbwertszeit des *cis*-Isomers von nur 13 min auf und zeigt zudem ein konzentrationsabhängiges Schaltverhalten. Mit NMR-spektroskopischen Untersuchungen konnte in deuteriertem DMSO (3.5 mM) nach Belichtung mit einer Wellenlänge von 435 nm nur ein PSS von 28 % *cis*-Anteil generiert werden. Vergleicht man allerdings die UV-Spektren in DMSO (50 μ M) unbelichtet und nach Belichtung mit 435 nm, ergibt sich schätzungsweise ein PSS von 80 % *cis*-Anteil (vgl. **Abb. 7.2**).

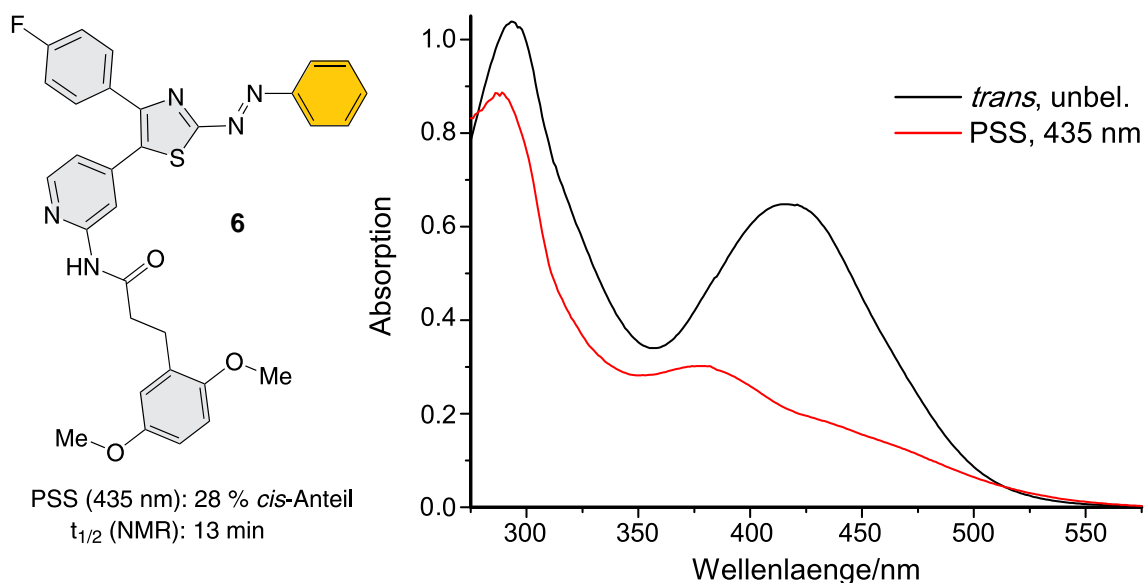


Abb. 7.2: Für das 2-Azo-Thiazol **6** konnte nach Belichtung mit 435 nm im NMR nur ein *cis*-Anteil von 28 % angereichert werden. Vergleicht man allerdings dieses Ergebnis mit den UV-Spektren der unbelichteten und belichteten Verbindung **6**, würde man einen generierten *cis*-Anteil von 80 % abschätzen, welches auf ein konzentrationsabhängiges Schaltverhalten hindeutet.

Das Ergebnis legt nahe, dass sich die Verbindung **6** bei höheren Konzentrationen selbst quencht und weniger *cis*-Isomer angereichert werden kann. UV/Vis-Messungen von Konzentrationsreihen des Azo-Thiazols **6** zeigten im UV-Konzentrationsbereich (5 μM -100 μ) allerdings keine Konzentrationsabhängigkeit, sodass davon auszugehen ist, dass bei der Verwendung von nanomolaren Konzentrationen in den biologischen Assays ein hoher *cis*-Anteil der Azoverbindung **6** erzielt wird. Da das 2-Azo-Thiazol **6** in Wasser ein sehr schlechtes Schaltverhalten aufweist, musste die Bestrahlung der Proben in DMSO vor der Verdünnung mit dem wässrigen Puffer durchgeführt werden. An der CK1 δ konnten für die *trans*-Verbindung **6** nur sehr schwankende IC₅₀-Werte zwischen 664 nM und 1729 nM^[146] erhalten werden, wohingegen für die belichtete Verbindung **6** (Anreicherung des *cis*-Isomers) ein durchschnittlicher IC₅₀-Wert 68 nM^[146] erhalten wurde. Aufgrund der stark unterschiedlichen Werte wurde eine Reduktionsempfindlichkeit der Azeinheit gegenüber dem im Assay enthaltenen Glutathion (GSH) vermutet. Die für die belichtete Azoverbindung **6** erhaltenen reproduzierbaren IC₅₀-Werte können damit zusammenhängen, dass *cis*-Azobenzol deutlich schneller und damit vollständig reduziert wird als *trans*-Azobenzol.^[149] Dies würde auch bedeuten, dass nicht die *cis*-Azobenzolverbindung aktiver ist, sondern das durch die Reduktion entstehende Hydrazin-Derivat **158**.

Da die verwendete Leitstruktur von einem auch auf der p38- α -MAP Kinase potenten Inhibitor **1** abstammt, wurde das 2-Azo-Thiazol **6** ebenfalls an dieser Kinase getestet. Erste IC₅₀-Werte deuteten zunächst an, dass die *cis*-Verbindung des Azo-Thiazols **6** um Faktor 10 potenter ist als die *trans*-Verbindung **6**.^[151] Mittels Kristallstrukturanalyse der Azoverbindung **6** im Protein p38- α -MAP-Kinase konnte jedoch die Reduktion zum Hydrazin-Derivat **158** bewiesen werden.^[152] In fast allen biologischen Assays wird Dithiothreitol (DTT) **157** als Reduktionsmittel zur Konservierung der Proteine eingesetzt. DTT **157** sorgt dafür, dass Thiole des Proteins nicht zu Disulfiden oxidiert werden und wurde sowohl in den Assays als auch in der Kristallisation eingesetzt. In diesem Fall war es auch möglich, die Reduktion zum Hydrazin-Derivat **158** mittels NMR- und UV/Vis-spektroskopischen Methoden zu verfolgen und zu beweisen. Wiederholte IC₅₀-Werte ohne die Gegenwart von

DTT **157** zeigten zwar eine hohe Aktivität im nanomolaren Bereich, jedoch keinen Unterschied zwischen der *trans*- und der *cis*-Verbindung. Das lässt die Schlussfolgerung zu, dass beide Isomere in die Bindetasche passen und dass sowohl an der CK1 δ als auch an der p38- α -MAP-Kinase die Hydrazinverbindung **158** die höchste Aktivität aufweist.

Im Vergleich zu dem 2-Azo-Thiazol **6** weisen die analogen 2-Azo-Imidazol-Inhibitoren **7**, **104** und **105** überlegene photochemische Eigenschaften auf (vgl. **Abb. 7.3**).

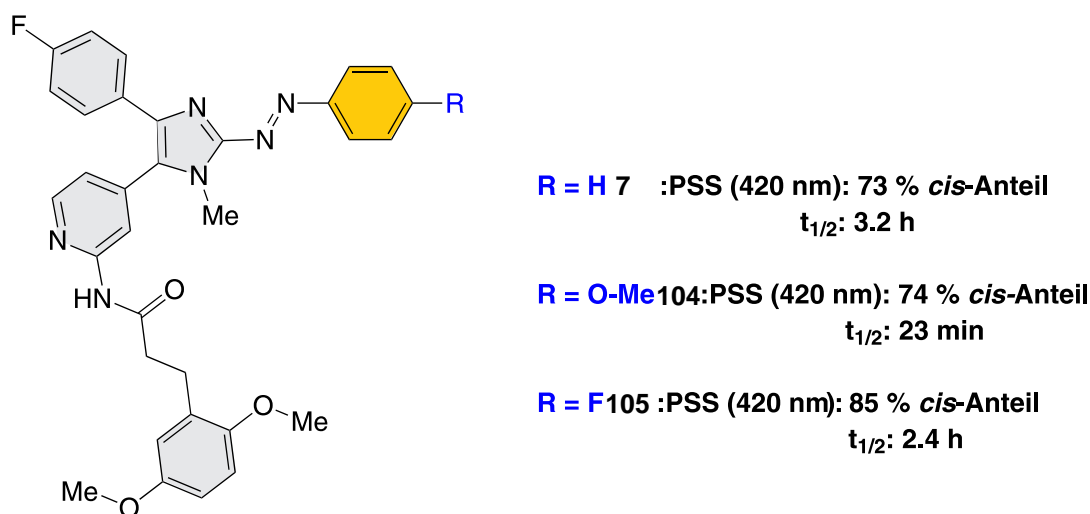


Abb. 7.3: Die 2-Azo-Imidazol-Inhibitoren **7**, **104** und **105** weisen gute PSS zwischen 73 % und 85 % *cis*-Anteil auf und zeigen mit Ausnahme des methoxy-substituierten 2-Azo-Imidazol-Inhibitors **104** eine hinreichend lange Halbwertszeit zwischen 2.4 h und 3.2 h auf .

Dabei wurde für das fluor-substituierte 2-Azo-Imidazol **105** das höchste PSS von 85 % *cis*-Anteil mit einer Halbwertszeit von 2.4 h erhalten. Da auch in den ersten Assays der *trans*-Verbindungen **7**, **104** und **105** an der CK1 δ die fluor-substituierte Verbindung **105** die höchste Aktivität aufwies, wurde diese für die Assays unter Bestrahlung ausgewählt. Auch hier wurden die DMSO-Konzentrationen bestrahlt, da das Schaltverhalten in Wasser deutlich schlechter ist. Trotz einer Aktivität im nanomolaren Bereich konnte allerdings kein Unterschied der Aktivität zwischen den Isomeren festgestellt werden.^[146] Auch an der p38- α -MAP-Kinase wurde eine gute Aktivität, aber kein Unterschied zwischen der *trans*- und *cis*-Verbindung erhalten.^[151] Eine Reduktionsempfindlichkeit gegenüber GSH oder DTT **157** konnte für die Verbindung **105** nicht festgestellt werden.

Es konnten sowohl für das 2-Azo-Thiazol **6** als auch für das 2-Azo-Imidazol **105** jeweils Kristallstrukturen in der CK1 δ ^[150] und der p38- α -MAP-Kinase^[152] erhalten werden. In allen Strukturen bindet der jeweilige Inhibitor wie erwartet in der ATP-Bindetasche, wobei der *para*-Fluorphenylring in dem hydrophoben Bereich I bindet und der Pyridinring mit der Amidfunktionalisierung die *hinge*-Region bedient. Es konnte eine gute Auflösung des jeweiligen Inhibitors in der Bindetasche erhalten werden, mit Ausnahme der Azofunktion. Der Phenylring der Azoeinheit ist in allen Kristallstrukturen nur sehr schlecht mit einer geringen Elektronendichte aufgelöst. Dies deutet auf das Vorhandensein von verschiedenen Konfigurationen der Azoeinheit hin, sodass die Annahme bestärkt wird, dass sowohl die *trans*- als auch die *cis*-Verbindungen im Protein binden können.

7.2 Synthese und Charakterisierung der diazocin-funktionalisierten Inhibitoren

Auf dem Weg zur Synthese der diazocin-funktionalisierten Inhibitoren konnten fünf neue monosubstituierte S-Diazocine **116**, **117**, **118**, **138** und **139** hergestellt werden, welche über verschiedene Methoden wie Kreuzkupplung, Peptidkupplung und weitere Funktionalisierung in pharmakologisch aktive Verbindung eingeführt werden können. Dabei konnte durch Verwendung der BAEYER-MILLS-Reaktion gegenüber der reduktiven Azokupplung mit Blei^[79] zum intramolekularen Ringschluss zum Diazocin bessere und konstante Ausbeuten erhalten werden und zudem eine größere Bandbreite an funktionalisierten Diazocinen hergestellt werden. Die erhaltenen Diazocine **116**, **117**, **118**, **138** und **139** wurden photochemisch charakterisiert und die Ergebnisse sind mit dem S-Diazocin Stammsystem vergleichbar (vgl. **Abb. 7.4**).^[79]

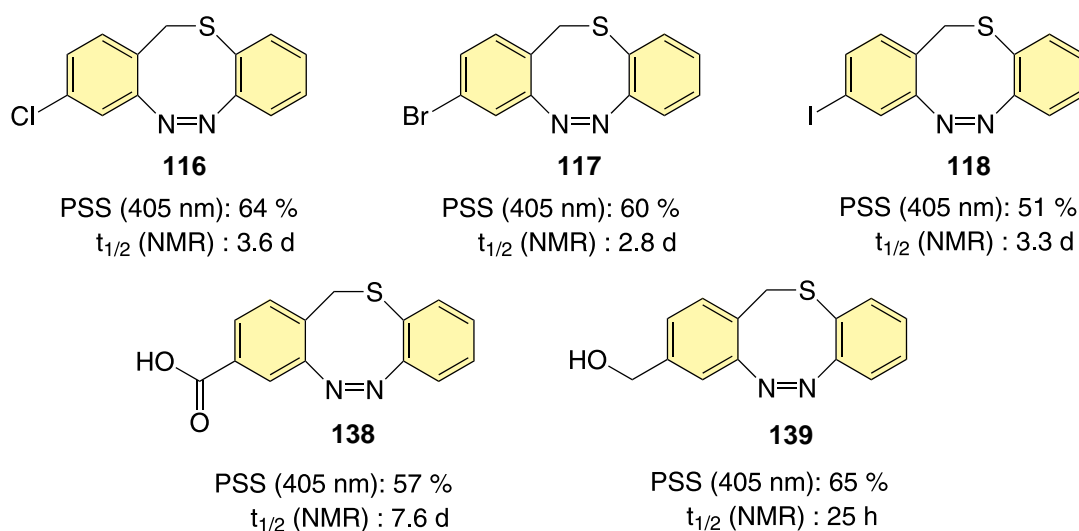


Abb. 7.4: Über eine intramolekulare BAEYER-MILLS-Reaktion konnten fünf neue monosubstituierte S-Diazocine **116**, **117**, **118**, **138** und **139** synthetisiert und photochemisch charakterisiert werden, welche über verschiedene Methoden wie Kreuzkupplung, Peptidkupplung und weitere Funktionalisierung in pharmakologisch aktive Verbindungen eingeführt werden können. Die photochemische Charakterisierung erfolgte in Aceton.

Die BAEYER-MILLS-Reaktion zur Herstellung von Diazocinen stellt eine neue, bisher nicht publizierte Synthesemethode dar, mit der es möglich ist, einfach-funktionalisierte Diazocine mit unterschiedlichen Substituenten herzustellen. Bislang gab es nur we-

nige Methoden unsymmetrisch substituierte Diazocine herzustellen.

Es ist gelungen, drei diazocin-funktionalisierte Inhibitoren **106**, **151** und **156** zu synthetisieren und photochemisch zu charakterisieren (vgl. **Abb. 7.5**). Dabei wurde das 2-Diazocin-Thiazol **106** als Vorstufe über einen Thiazolringschluss in die Leitstruktur eingeführt und im letzten Schritt das Diazocin über eine reduktive Azokupplung mit Blei gebildet.^[79,141] Die Diazocin-Inhibitoren **151** und **156** konnten über Peptid- bzw. Kreuzkupplungen mit den zuvor über die BAEYER-MILLS-Reaktion hergestellten Diazocinen **138** und **118** synthetisiert werden.

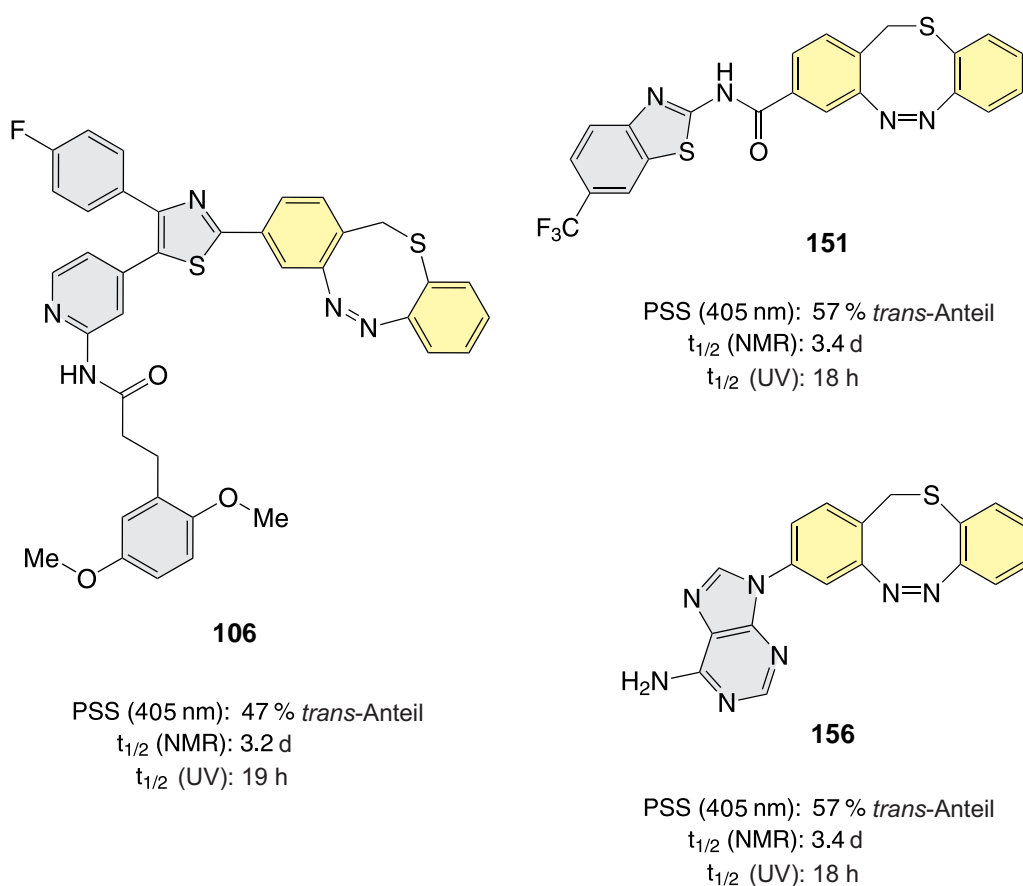


Abb. 7.5: Es konnten drei unterschiedliche diazocin-funktionalisierte Inhibitoren **106**, **151** und **156** erfolgreich synthetisiert und photochemisch charakterisiert werden. Dabei weisen alle drei Verbindungen eine konzentrationsabhängige Rückisomerisierung auf, welches in unterschiedlichen Halbwertszeiten in NMR- und UV/Vis-spektroskopischen Untersuchungen resultiert. Die photochemische Charakterisierung erfolgte in DMSO.

NMR-spektroskopisch konnten PSS zwischen 47 % und 60 % *trans*-Anteil und Halbwertszeiten zwischen 3-4 Tagen erhalten werden. Auffällig ist, dass UV/vis-spektros-

kopische Untersuchungen Halbwertszeiten im Bereich zwischen 18-21 Stunden liefern. Das könnte auf ein π - π -Stacking-Effekt der *trans*-Verbindung zurückzuführen sein, der bei höheren Konzentrationen auftritt und für eine langsamere Rückisomerisierung sorgt.

Da für das 2-Diazocin-Thiazol **106** an der CK1 δ keine Inhibition und für das Benzothiazol-Derivat **151** zwar eine Wirkung im nanomolaren Bereich, jedoch kein Unterschied zwischen den Isomeren festgestellt wurde, wurden die Verbindungen zusammen mit dem Adenin-Diazocin **156** zu der Firma PROQINASE für ein Selektivitätsprofil an 320 Wild-Typ-Kinasen geschickt. Dabei wurde für das Adenin-Diazocin **156** keine einzige Inhibition einer Kinase festgestellt, sodass davon auszugehen ist, dass es sich nicht um einen Kinaseinhibitor handelt. Die erhaltenen Hits für die Verbindungen **106** und **151** wurden mit Molecular Modelling^[154] validiert und mit Bestrahlungssassays an den getroffenen Kinasen genauer untersucht. Dabei wurden Testungen an der Src-Kinase,^[155] p38- α -MAP-Kinase,^[151] BMX-Kinase^[156] und IGF1R Kinase^[156] durchgeführt, die alle weder belichtet noch unbelichtet eine Wirkung an dem jeweiligen Protein zeigten.

Die Ergebnisse der azobenzol-funktionalisierten Inhibitoren haben gezeigt, dass keine Aktivitätsschaltung zwischen der *trans*- und der *cis*-Spezies erzielt werden konnte. Das lässt darauf schließen, dass die strukturelle Änderung unter Einbeziehung der vorhandenen Proteinflexibilität zu gering ist. Für die diazocin-funktionalisierten Inhibitoren konnte bis auf eine Ausnahme gar keine Wirkung festgestellt werden. Die Diazocine sind durch ihre Verbrückung sterisch deutlich anspruchsvoller, sodass der Diazocin-Achtring offensichtlich zu groß ist und nicht im Protein binden kann. Der benzothiazol-funktionalisierte Inhibitor **151** besitzt insgesamt eine sehr schlanke Form, sodass in diesem Fall das Diazocin zwar gut in die Bindetasche passt, jedoch sowohl die *cis*- als auch die *trans*-Form im nanomolaren Bereich binden können. Dies traf auch nur für die CK1 δ zu, welche im Vergleich zu der p38- α -MAP Kinase mehr Raum in der Bindetasche zulässt. Das bedeutet, dass man sich auf einem schmalen Grat zwischen zu geringer und zu großer struktureller Änderung befindet, wenn man

die Proteinflexibilität mit einbezieht.

7.3 Ausblick

Wie zuvor diskutiert gibt es viele Ansätze, biologisch aktive Moleküle durch Funktionalisierung mit einer photoschaltbaren Einheit zwischen aktiv und inaktiv zu schalten.^[35,46–54] Wenn man aber den Aktivitätsfaktor zwischen den beiden Isomeren betrachtet, wird deutlich, dass es noch ein langer Weg bis zu einer echten Schaltung zwischen aktiv und inaktiv ist. Faktoren von 50 und mehr sind zwar beeindruckend, aber auf lange Sicht im biologischen System noch zu gering, um von einer Ein- oder Ausschaltung der Aktivität zu sprechen. Diese Tatsache zusammen mit den Ergebnissen dieser Arbeit zeigen, dass der Ansatz, eine pharmakologisch aktive Leitstruktur mit einem photoschaltbaren Molekül zu funktionalisieren, nicht immer zielführend ist. Der nächste Schritt für ein erfolgreiches Konzept sollte ein Pharmakophor sein, das gleichzeitig auch die schaltbare Einheit darstellt. In diesem Fall würde die Isomerisierung des Photoschalters die gesamte Geometrie des Inhibitors ändern, sodass wichtige Bindungsmotive im Protein nicht mehr binden können. So kann auch sicher gestellt werden, dass die Proteinflexibilität nur noch eine unwesentliche Rolle spielt. Dabei sollten Diazocine aufgrund ihres umgedrehten Schaltverhaltens Azobenzolen vorgezogen werden, da so der Inhibitor im inaktiven Zustand verabreicht werden kann und erst am Wirkungsort aktiviert wird. Ein weiterer Vorteil ist dabei ebenfalls, dass sich die Verbindung thermisch selbstständig in die ausgeschaltete Form überführt und die aktive Substanz so nicht in die Umwelt gelangt.

8 Experimenteller Teil

8.1 Verwendete Geräte und Materialien

8.1.1 NMR-Spektroskopie

Die Messungen wurden bei 300 K durchgeführt, in **Tab. 8.1** sind die Referenzsignale der deuterierten Lösungsmittel zusammengefasst.

Tab. 8.1: Referenzsignale der verwendeten deuterierten Lösungsmittel für das ^1H -NMR und das ^{13}C -NMR.

deuteriertes Lösungsmittel	^1H -NMR/ppm	^{13}C -NMR/ppm
Aceton- d_6	2.05	29.84, 206.26
Acetonitril- d_3	1.94	1.32, 118.26
Benzol- d_6	7.16	128.06
Chloroform- d_1	7.26	77.16
Dichlormethan- d_2	5.32	53.84
DMSO- d_6	2.50	39.52
Methanol- d_4	3.31	49.00

Die verwendeten deuterierten Lösungsmittel wurden von der Firma Deutero GmbH bezogen.

Die für die Multiplizitäten verwendeten Abkürzungen sind in **Tab. 8.2** zusammengefasst.

Tab. 8.2: Verwendete Abkürzungen für die Multiplizitäten.

Multiplizität	Abkürzung
Singulett	s
Dublett	d
Triplett	t
Quartett	q
Quintett.	quint.
Sextett	sext.
Septett	sept.
Multiplett	m
zentriertes Multiplett	m _c

Um die Signale eindeutig zuordnen zu können, wurden zweidimensionale NMR-Techniken (COSY, HSQC, HMBC) verwendet. Nachfolgende Spektrometer wurden für die Messungen verwendet:

- Bruker DRX 500: ¹H-NMR (500.1 MHz), ¹³C-NMR (125.8 MHz)
- Bruker AV 600: ¹H-NMR (600.1 MHz), ¹³C-NMR (150.9 MHz)
- Bruker DRX 500: ¹⁹F-NMR (470.6 MHz)

8.1.2 Massenspektrometrie

Folgende Geräte wurden für die Aufnahme von Massenspektren verwendet:

- ESI-Massenspektrometer Thermo Fischer Q Exactive Plus MS, Hybrid Quadrupol-Orbitrap
- EI Joel Accu TOF 4G
- EI-Massenspektrometer Hewlett Packard 5972A
- MALDI-TOF-Massenspektrometer Bifex III, Fa. Bruker-Daltonics, Beschleunigungsspannung: 19 kV, Wellenlänge des Ionisationslasers: 337 nm, verwendete Ma-

trix: 4-Chlor- α -cyanozimtsäure (Cl-CCA).

Angegeben sind jeweils die prozentualen Signalintensitäten relativ zum Basispeak (Intensität 100 %).

8.1.3 IR-Spektroskopie

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem 1600 Series FT-IR-Spektrometer der Fa. Perkin-Elmer unter Verwendung eines MKII Golden GateTM Single Reflection ATR A-531-G Systems der Fa. Specac. Die verwendeten Abkürzungen für die Signalintensitäten sind in **Tab. 8.3** zusammengefasst.

Tab. 8.3: Verwendete Abkürzungen für die Signalintensitäten.

Signalintensität	Abkürzung
schwach (w weak)	w
mittel (m edium)	m
stark (s trong)	s
sehr stark (v ery s trong)	vs

8.1.4 Mikrowellenreaktion

Die Mikrowellenreaktionen wurden mit dem CEM Discover Explorer 12TM Hybrid durchgeführt.

8.1.5 Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Gerät Büchi Melting Point B-560 der Firma Büchi durchgeführt.

8.1.6 Chromatographie

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Fa. Merck mit einer Korngröße von 0.04-0.063 mm oder saures Aluminiumoxid, Aktivitätsstufe I, (pH = 4) der Fa. Fluka mit einer Korngröße von 50-200 μm verwendet. Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurden DC-Aluminiumfolien (Kieselgel), ALUGRAM SIL G/UV₂₅₄,

Fa. Machery-Nagel oder DC-Polyesterfolien (Aluminiumoxid), POLYGRAM ALOX N/UV₂₅₄, Fa. Machery-Nagel verwendet.

8.1.7 Flash-Säulenchromatographie

Für die Flash-Säulenchromatographie wurde der Typ Isolera One der Firma Biotage verwendet. Dazu wurden SNAP Ultra Säulen der Firma Biotage (Partikelgröße: 25 μm) in den Größen 10 g, 25 g, 50 g und 100 g verwendet.

8.1.8 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Für die Reinheitsbestimmung der Proben wurde die HPLC Agilent 1100 Series und ein UV-Detektor mit Diodenarray (DAD) der 1200 Series verwendet. Als Fließmittel wurde Methanol und ein KH_2PO_4 -Puffer 0.01 M (pH 2.3) verwendet. Die verwendete Säule ZORBAX Eclipse XDB-C8 ist von der Firma Agilent, mit einer Porengröße von 5 μm (Maße: 150 x 46 mm).

8.1.9 Ultraschallgeräte

Für die Ultraschallsynthesen wurde ein high energy Ultraschallfinger der Marke Branson Sonifier 450 (450 W) oder ein Ultraschallbad der Firma Bandelin Sonorex verwendet.

8.1.10 UV/Vis-Spektroskopie

Die Aufnahme der UV-Spektren erfolgte mit einem UV/Vis-Spektrometer Lambda 14 und Lambda 650 der Firma Perkin-Elmer. Das Spektrometer Lambda 14 verfügte über eine Temperatureinheit der Firma Büchi. Für die Proben wurden Quarzküvetten von 10 mm Dicke verwendet.

Die Halbwertszeit für die Verbindung **66** wurde an einem Agilent Cary 60 UV/Vis-Spektrometer bestimmt.

8.1.11 Lichtquellen

Für die Belichtungsexperimente wurden die LEDs der Firma Sahlmann Photochemical Solutions mit folgenden Spezifikationen benutzt:

- 405 nm: 3 x NCSU276A-U405, FWHM = 13 nm, $P(\text{opt}) = 3 \times 1300$ mW
- 420 nm: 3 x Roithner SMB1N-420H, FWHM = 15 nm, $P(\text{opt}) = 3 \times 420$ mW
- 435 nm: 3 x Roithner APG2C1-435, FWHM = 16 nm, $P(\text{opt}) = 3 \times 380$ mW
- 525 nm: 3 x NCSG219-V1, FWHM = 36 nm, $P(\text{opt}) = 3 \times 450$ mW

8.1.12 Verwendete Chemikalien und Lösungsmittel

Die zur Synthese verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen Acros, ABCR, Fluka, Grüssing, Merck, Sigma-Aldrich und VWR kommerziell erworben und wurden, sofern nicht anders vermerkt, ohne weitere Aufarbeitung eingesetzt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden mit den gängigen Methoden gereinigt und getrocknet.^[157] Die verwendeten Chemikalien und der zugehörige Anbieter sind in **Tab. 8.4** zusammengefasst.

Tab. 8.4: Auflistung der verwendeten Chemikalien und die zugehörigen Firmen.

Chemikalie	Firma	Reinheit
Aceton	Laborbestand	-
Acetonitril	Laborbestand	-
Adenin	Sigma-Aldrich	99 %
Ameisensäure	Grüssing	98 %
2-Amino-4-methyl- pyridin	Alfa Aesar	98 %
2-Aminophenyl- disulfid	Alfa Aesar	97 %
Amylnitrit	Alfa Aesar	97 %
Anilin	Acros	99.8 %

Tab. 8.4: Auflistung der verwendeten Chemikalien und die zugehörigen Firmen.

Chemikalie	Firma	Reinheit
L(+)-Ascorbinsäure Natriumsalz	Alfa Aesar	99 %
Azo-bis-(isobutyryl- nitril)	Fluka	98 %
Pd(dppf)Cl ₂	Matrix Scientific	k. A.
Bis(o-nitrophenyl)- disulfid	TCI	99 %
4- Brombenzoldiazonium- tetrafluorborat	Sigma-Aldrich	96 %
Blei	Alfa Aesar	purum p. a.
4-Brommethyl-3- nitrobenzoesäure	Alfa Aesar	97 %
4-Brom-2-nitrotoluol	Alfa Aesar	97 %
4-Brompyridin Hydro- chlorid	TCI	98 %
4-Brom-1-methyl-1 <i>H</i> - imidazol	Sigma-Aldrich	95 %
<i>N</i> -Bromsuccinimid	Aldrich	99 %
<i>tert</i> - Butylhydroperoxid	Acros	70 % in Wasser
<i>n</i> -Butyllithium	Acros	2.5 M in <i>n</i> -Hexan
Cäsiumfluorid	Acros	99 %
Chloroform	Laborbestand	-
4-Chlor-2- nitrobenzylchlorid	Acros	98 %
2-Chlorthiazol	Fischer Scientific	k. A.

Tab. 8.4: Auflistung der verwendeten Chemikalien und die zugehörigen Firmen.

Chemikalie	Firma	Reinheit
Di- <i>tert</i> -butyl-dicarbonat	Acros	99 %
4,7-Dichlor-1,10-phenanthrolin	Sigma-Aldrich	97 %
Dichlormethan	Laborbestand	-
Diethylether	Laborbestand	-
<i>N,N</i> -Dimethylacetamid	Alfa Aesar	AldraSORB
4-Dimethylamino-pyridin	Acros Organics	99 %
(<i>E</i>)-3-(2,4-Dimethoxyphenyl)acrylsäure	ABCR	96 %
3-(2,4-Dimethoxyphenyl)propansäure	Alfa Aesar	96 %
3-(2,5-Dimethoxyphenyl)propansäure	Alfa Aesar	96 %
DIPEA	Fluka	≥ 98 %
DMSO	Grüssing	99.5 %
EDTA	Applichem	99 %
4,4'-(Ethan-1,2-diyl)bis(3-nitroanilin)	Laborbestand T. Tellkamp	-
Ethylacetat	Laborbestand	-
Ethyl-4-fluorbenzoat	ABCR	99 %
Essigsäure	Grüssing	99.5 %
2-Fluor-4-iodpyridin	Acros (Fisher)	97 %
2-Fluor-4-methylpyridin	ABCR	98 %

Tab. 8.4: Auflistung der verwendeten Chemikalien und die zugehörigen Firmen.

Chemikalie	Firma	Reinheit
4-Fluorphenyl- boronsäure	Acros Organics	97 %
Formamid	Acros	99.5+
D-Glucose	Fischer Scientific	99.5 %
4-Iod-2-nitrotoluol	Alfa Aesar	97 %
Kaliumcarbonat	Merck	≥ 99 %
Kaliumdihydrogen- orthophosphat	Fischer	analytical reagent grade
Kupfer(I)-bromid	Sigma-Aldrich	98 %
Kupfer(I)-oxid	Acros	99.99+ %
Lawessons Reagenz	Acros	99 %
Lithium-2,2,6,6- tetramethylpiperidin	Sigma Aldrich	97 %
Magnesiumchlorid	Fisher Scientific	2 M in Wasser
Magnesiumsulfat	Grüssing	99 %
Methanol	Sigma-Aldrich	≥ 99.9 %
4- Methoxybenzoldiazo- niumtetrafluorborat	Sigma Aldrich	98 %
1-Methylimidazol	Acros	99 %
Natriumazid	Acros	99 %
Natrium- bis(trimethylsilyl)amid	Acros	k. A.
Natirumborhydrid	Sigma Aldrich	99 %
Natriumhydroxid	Grüssing	98 %
Natriumnitrit	Alfa Aesar	98 %
Natriumsulfat	Grüssing	99 %

Tab. 8.4: Auflistung der verwendeten Chemikalien und die zugehörigen Firmen.

Chemikalie	Firma	Reinheit
Palladium(II)acetat	Fluka	purum, 47 % Pd
Palladium auf Aktivkohle	Aldrich	k. A.
1-Phenylsemicarbazid	Alfa Aesar	99 %
1-Phenylthiosemicarbazid	Sigma-Aldrich	99 %
Salzsäure	Grüssing	37 %, reinst.
Schwefelsäure	Grüssing	95-97 %
Selendioxid	Alfa Aesar	99.4 %
SPhos	Sigma-Aldrich	97 %
Tetrabutylammoniumbromid	Acros	99 %
Tetrabutylammoniumiodid	Sigma-Aldrich	98 %
Tetrafluorborsäure	Sigm-Aldrich	38 wt. % in H ₂ O
Tetrakis(triphenylphosphin)palladium	Acros Organics	99.5 %
THF	Laborbestand	-
Tricyclohexylphosphintetrafluorborat	Acros	97 %
Triethylamin	Acros	99 %
Tri-(2-furyl)phosphin	Acros	98 %
Triphenylphosphin	Merck	99 %
Tris-HCl	Fisher Scientific	1 M in Wasser, pH 7.0
Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0)	Sigma-Aldrich	k.A.
T3P	Archimica	50 %ige Lösung in EE

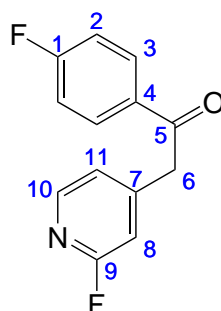
Tab. 8.4: Auflistung der verwendeten Chemikalien und die zugehörigen Firmen.

Chemikalie	Firma	Reinheit
Zinkchlorid	Acros	0.7 M in THF
Zinn(II)chlorid- dihydrat	Merck	reinst.
Xantphos	Alfa Aesar	97 %
XPhos	Sigma-Aldrich	97 %

8.2 Synthesen

8.3 Oxazolsysteme

8.3.1 Synthese von 1-(4-Fluorphenyl)-2-(2-fluorpyridin-4-yl)ethanon (11)



2-Fluor-4-methylpyridin (**9**) (5.57 mL, 54.0 mmol) und Ethyl-4-fluorbenzoat (**10**) (7.92 mL, 54.0 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 24 mL trockenem THF vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Darauffolgend wurde Natrium-bis(trimethylsilyl)amid (2 M in THF, 54.0 mL) langsam hinzuge tropft, anschließend wurde 2 h bei 0 °C und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 120 mL EE verdünnt und zweimal mit je 100 mL 10 proz. Salzsäure gewaschen. Die ver. org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 11.6 g (49.7 mmol, 92 %) (Lit.:^[84] 86 %).

Smp.: 96 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (d, ³*J* = 5.3 Hz, 1 H, *H*-10), 8.02 (m_c, 2 H, *H*-3), 7.17 (m_c, 2 H, *H*-2), 7.08 (m_c, 1 H, *H*-11), 6.84 (m, 1 H, *H*-8), 4.30 (s, 2 H, *H*-6) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 193.8 (*C*-5), 166.3 (d, ¹*J*_{CF} = 257 Hz, *C*-1), 164.2 (d, ¹*J*_{CF} = 239 Hz, *C*-9), 149.0 (d, ³*J*_{CF} = 8.1 Hz, *C*-7), 147.9 (d, ³*J*_{CF} = 15.4 Hz, *C*-10), 132.6 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.1 Hz, *C*-4), 131.3 (d, ³*J*_{CF} = 9.5 Hz, *C*-3) 122.76

(d, $^4J_{CF} = 4.0$ Hz, C-11), 116.3 (d, $^2J_{CF} = 22.0$ Hz, C-2), 110.8 (d, $^2J_{CF} = 37.6$ Hz, C-8), 44.3 (d, $^4J_{CF} = 3.1$ Hz, C-6) ppm.

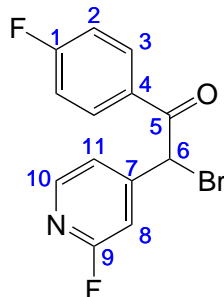
$^{19}\text{F-NMR}$ (570 MHz, CDCl_3): $\delta = -68.0, -103.8$ ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 233 (32) $[\text{M}]^+$, 123 (100) $[\text{M-C}_6\text{H}_5\text{FN}]^+$, 95 (85) $[\text{M-C}_7\text{H}_5\text{FNO}]^+$.

MS (EI, HR, 70 eV): $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}$, $m/z = \text{ber.}: 233.0652, \text{gef.}: 233.0645$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3069$ (w), 2918 (w), 1683 (vs), 1615 (s), 1597 (vs), 1553 (m), 1509 (s), 1411 (s), 1341 (m), 1291 (m), 1271 (s), 1234 (s), 1205 (vs), 1160 (vs), 1103 (m), 998 (vs), 964 (m), 953 (m), 872 (m), 852 (m), 830 (s), 813 (s), 792 (s), 761 (m), 627 (m), 581 (m), 557 (vs), 488 (m), 449 (s) cm^{-1} .

8.3.2 Synthese von 2-Brom-1-(4-fluorphenyl)-2-(2-fluorpyridin-3-yl)ethanon (12)



1-(4-Fluorphenyl)-2-(2-fluorpyridin-3-yl)ethanon (**11**) (2.00 g, 8.58 mmol) wurde in 15 mL konz. Essigsäure gelöst und mit NBS (3.21 g, 18.0 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 26 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 40 mL deion. Wasser versetzt und zweimal mit je 40 mL Diethylether extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden zweimal mit je 100 mL 1 M Natronlauge gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel (DCM) filtriert. Es wurde ein gelbes Öl erhalten. Ausbeute: 2.48 g (7.95 mmol, 93 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.25$ (d, $^3J = 5.3$ Hz, 1 H, $H-10$), 8.05 (m, 2 H, $H-3$), 7.32 (d, $^3J = 5.3$ Hz, 1 H, $H-11$), 7.19 (t, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, $H-2$), 7.13 (s, 1 H, $H-7$), 6.15 (s, 1 H, $H-6$) ppm.

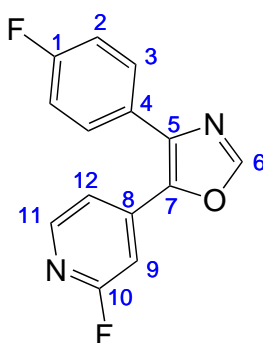
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 188.5$ ($C-5$), 166.5 (d, $^1J_{CF} = 257$ Hz, $C-1$) 164.0 (d, $^1J_{CF} = 240$ Hz, $C-9$), 149.6 (d, $^3J_{CF} = 7.7$ Hz, $C-7$), 148.3 (d, $^3J_{CF} = 15.3$ Hz, $C-10$), 132.1 (d, $^3J_{CF} = 9.7$ Hz, $C-3$), 130.0 ($C-4$), 121.9 ($C-8$), 116.5 (d, $^2J_{CF} = 25.6$ Hz, $C-2$), 110.5 (d, $^2J_{CF} = 39.5$ Hz, $C-8$), 45.5 ($C-6$) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3): $\delta = -96.4, -131.8$ ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 310 (1) $[\text{M}]^+$, 123 (100) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4\text{BrFN}]^+$, 95 (85) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_5\text{FNOBr}]^+$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3011$ (w), 2905 (w), 1687 (s), 1594 (vs), 1567 (m), 1507 (m), 1409 (vs), 1330 (w), 1274 (s), 1238 (vs), 1202 (s), 1159 (s), 1102 (w), 998 (s), 953 (w), 850 (s), 835 (m), 820 (m), 800 (s), 785 (m), 757 (m), 739 (w), 716 (w), 616 (m), 564 (vs), 499 (m), 460 (m), 37 (m) cm^{-1} .

8.3.3 Synthese von 4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)oxazol (14)



2-Brom-1-(4-fluorphenyl)-2-(2-fluorpyridin-3-yl)ethanon (**12**) (6.61 g, 21.2 mmol) wurde in 70 mL Formamid (**13**) gelöst, mit 21 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und 21 h bei 75 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch auf 100 mL ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben und viermal mit jeweils 40 mL Chloroform extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden mit 100 mL deion. Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel (DCM) filtriert. Wenn nach der Filtration über Kieselgel immer noch Verunreinigungen vorhanden waren, wurde aus Diethylether umkristallisiert. Es wurde ein farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.80 g (10.8 mmol, 51 %).

Schmp.: 91 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.21$ (d, $^3J = 5.3$ Hz, 1 H, $H-11$), 8.03 (s, 1 H, $H-6$), 7.62 (m_c , 2 H, $H-3$), 7.36 (dt, $^3J = 5.3$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, $H-12$), 7.17 (m_c , 2 H, $H-2$), 7.14 (m, 1 H, $H-9$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.4$ (d, $^1J_{CF} = 239$ Hz, $C-10$), 163.5 (d, $^1J_{CF} = 252$ Hz, $C-1$) 151.2 ($C-6$), 148.7 (d, $^3J_{CF} = 15.2$ Hz, $C-11$), 142.3 (d, $^4J_{CF} = 3.5$ Hz, $C-4$), 140.8 (d, $^3J_{CF} = 9.0$ Hz, $C-8$), 138.6 ($C-5$), 130.5 (d, $^3J_{CF} = 8.4$ Hz, $C-3$), 127.3 (d, $^4J_{CF} = 3.3$ Hz, $C-7$), 117.6 (d, $^4J_{CF} = 4.1$ Hz, $C-12$), 116.4 (d, $^2J_{CF} = 24.4$ Hz, $C-2$), 105.7 (d, $^2J_{CF} = 40.5$ Hz, $C-9$) ppm.

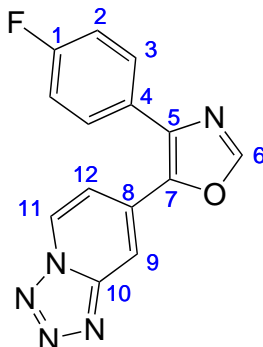
$^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3): $\delta = -66.3, -111.0$ ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 258 (100) $[\text{M}]^+$, 230 (18) $[\text{M-CHO}]^+$.

MS (EI, HR, 70 eV): $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$, $m/z = \text{ber.}: 258.0605$, $\text{gef.}: 258.0617$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3136$ (w), 3062 (w), 1693 (m), 1609 (vs), 1510 (s), 1402 (s), 1288 (m), 1259 (m), 1224 (s), 1186 (m), 1158 (s), 1092 (m), 874 (s), 838 (vs), 813 (s), 772 (m), 743 (m), 689 (m), 664 (s), 620 (w), 600 (s), 553 (s), 516 (m), 472 (m) cm^{-1} .

8.3.4 Synthese von 4-(4-Fluorphenyl)-5-(tetrazol[1,5-a]pyridin-7-yl)-oxazol (15)



4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)oxazol (**14**) (497 mg, 1.92 mmol) wurde in 12 mL DMSO gelöst, mit Natriumazid (517 mg, 7.95 mmol) versetzt und 5 h bei 140 °C gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurden 30 mL deion. Wasser hinzugefügt, der dabei entstandene Feststoff abfiltriert, i. Vak. getrocknet und bei 5 °C gelagert. Es wurde ein beiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 507 mg (1.80 mmol, 94 %).

Schmp.: 168 °C.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.75 (d, ³J = 7.2 Hz, 1 H, H-11), 8.26 (s, 1 H, H-9), 8.10 (s, 1 H, H-6), 7.63 (m_c, 2 H, H-3), 7.37 (dd, ³J = 7.2 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, H-12), 7.19 (m_c, 2 H, H-2) ppm.

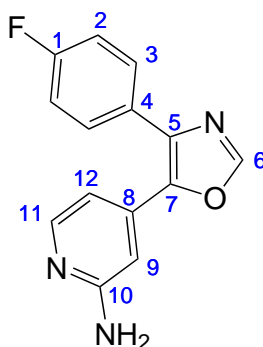
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 163.6 (d, ¹J_{CF} = 250 Hz, C-1), 151.4 (C-6), 149.0 (C-8), 141.9 (C-7), 139.0 (C-4), 132.3 (C-10), 130.6 (d, ³J_{CF} = 8.4 Hz, C-3), 127.0 (C-5), 125.7 (C-11), 116.6 (d, ⁴J_{CF} = 21.9 Hz, C-2), 114.4 (C-12), 111.6 (C-9) ppm.

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃): δ = -110.4 ppm.

MS (ESI-TOF, 70 eV, CHCl₃/MeOH): m/z (%) = 282 [M]⁺, 254 [M-N₃]⁺.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3482 (w), 3097 (w), 2125 (w), 1638 (s), 1515 (vs), 1471 (m), 1408 (w), 1369 (w), 1242 (m), 1222 (s), 1158 (m), 1136 (m), 1110 (m), 1092 (m), 1005 (m), 980 (w), 923 (m), 875 (m), 843 (sv), 807 (vs), 719 (m), 663 (vs), 605 (vs), 588 (vs), 543 (m), 455 (m) cm^{-1} .

8.3.5 Synthese von 4-[4-(4-Fluorphenyl)oxazol-5-yl]pyridin-2-amin (**16**)



Das Tetrazol **15** (500 mg, 1.78 mmol) wurde in 40 mL EtOH gelöst, mit Zinn(II)chlorid-Dihydrat (2.81 g, 12.4 mmol) versetzt und 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten auf Raumtemp. wurde das Reaktionsgemisch auf 50 mL Eiswasser gegeben und mit 8 proz. Natriumhydroxidlösung neutralisiert. Es wurde viermal mit jeweils 50 mL DCM extrahiert, die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 334 mg (1.31 mmol, 74 %).

Schmp.: 124-130 °C (Zersetzung).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.59 (s, 1 H, H -6), 7.94 (d, 1 H, 3J = 5.3 Hz, H -11), 7.64 (m_c , 2 H, H -3), 7.31 (t, 2 H, 3J = 8.8 Hz, H -2), 6.65 (bs, 1 H, H -9) 6.55 (dd, 1 H, 3J = 5.3 Hz, 4J = 1.5 Hz, H -12), 6.22 (bs, 2 H, NH_2) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 162.2$ (d, $^1J_{CF} = 244$ Hz, C-1), 160.1 (C-10), 152.0 (C-6), 148.3 (C-11), 143.3 (C-5), 136.1 (C-8), 135.3 (C-4), 130.2 (d, $^3J_{CF} = 8.3$ Hz, C-3), 127.2 (C-7), 115.9 (d, $^4J_{CF} = 22.0$ Hz, C-2), 108.3 (C-12), 104.2 (C-9) ppm.

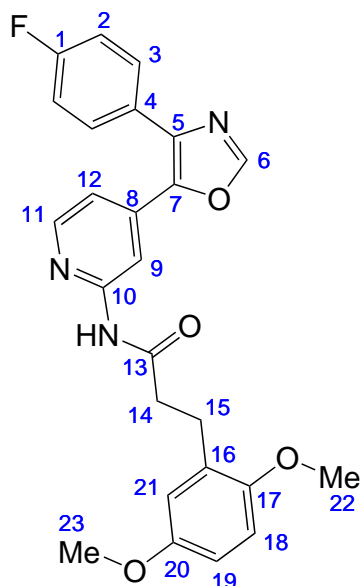
¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃): $\delta = -112.8$ ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 255 (100) [M]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₁₄H₁₀FN₃O, m/z = ber.: 255.0808, gef.: 255.0800.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3114$ (w), 3055 (w), 1636 (s), 1611 (m), 15170 (vs), 1470 (s), 1364 (m), 1242 (m), 1219 (s), 1200 (w), 1161 (m), 1139 (m), 1111 (w), 1092 (s), 1042 (m), 1003 (m), 978 (m), 941 (w), 921 (s), 889 (m), 875 (m), 842 (vs), 813 (vs), 665 (vs), 627 (m), 605 (s), 588 (vs) cm⁻¹.

8.3.6 Synthese von 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-*N*-{4-[4-(4-fluorphenyl)oxazol-5-yl]pyridin-2-yl}propanamid (**18**)



4-[4-(4-Fluorphenyl)oxazol-5-yl]pyridin-2-amin (**16**) (145 mg, 570 μmol) und 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)propansäure (**19**) (120 mg, 570 μmol) wurden in 20 mL EE gelöst, mit DIPEA (0.40 mL, 2.35 mmol) und T3P (1.30 mL, 2.18 mmol, 50 proz. Lösung in EE) versetzt und 26 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 30 mL deion. Wasser versetzt und zweimal mit je 50 mL EE extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden mit 50 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Es wurde über Kieselgel filtriert (Cyclohexan/EE, 1:3) und anschließend aus Cyclohexan/EE (1:1) umkristallisiert. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 111 mg (250 μmol , 43 %).

Smp.: 183 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.54 (s, 1 H, *H*-9), 8.20 (d, 3J = 5.3 Hz, 1 H, *H*-11), 8.06 (bs, 1 H, NH), 8.00 (s, 1 H, *H*-6), 7.65 (m_c , 2 H, *H*-3), 7.17-7.11 (m, 3 H, *H*-2, *H*-12), 6.80-6.77 (m, 2 H, *H*-18, *H*-21), 6.72 (dd, 3J = 8.7 Hz, 4J = 3.0 Hz, 1 H, *H*-19), 3.81 (s, 3 H, *H*-22), 3.74 (s, 3 H, *H*-23), 3.01 (m_c , 2 H, *H*-15), 2.68 (m_c ,

2 H, *H*-14) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.4$ (*C*-13), 163.2 (d, $^1J_{CF} = 248$ Hz, *C*-1), 153.7 (*C*-17), 152.3 (*C*-10) 151.8 (*C*-20), 150.9 (*C*-6), 148.4 (*C*-11), 143.4 (*C*-5), 138.1 (*C*-8), 137.7 (*C*-7), 130.5 (d, $^3J_{CF} = 8.5$ Hz, *C*-3), 129.8 (*C*-16), 127.6 (*C*-4), 116.6 (*C*-18), 116.1 ($^2J_{CF} = 19.4$ Hz, *C*-2), 116.0 (*C*-12), 111.8 (*C*-19), 111.2 (*C*-21), 110.4 (*C*-9), 56.0 (*C*-23), 55.9 (*C*-22), 38.2 (*C*-14), 26.8 (*C*-15) ppm.

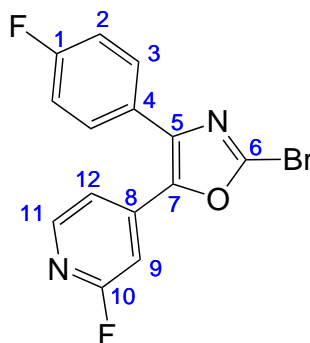
¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃): $\delta = -111.8$ ppm.

MS (MALDI-MS-TOF): $m/z = 448$ [M+H]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₂₅H₂₂FN₃O₄, $m/z = \text{ber.}: 447.1594, \text{gef.}: 447.1588$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3278$ (m), 3088 (w), 3006 (w), 2962 (w), 2933 (w), 2836 (w), 1674 (s), 1609 (m), 1533 (s), 1503 (vs), 1468 (m), 1406 (vs), 1292 (m), 1224 (vs), 1195 (vs), 1176 (s), 1157 (s), 1128 (m), 1043 (vs), 970 (m), 884 (m), 838 (vs), 824 (m), 809 (s), 765 (s), 741 (m), 694 (vs), 668 (vs), 604 (s), 540 (m), 465 (m) cm⁻¹.

8.3.7 Synthese von 2-Brom-4-(4-fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)oxazol (28)



Unter Schutzgasatmosphäre wurde LiTMP (627 mg, 4.25 mmol) in einen Schlenkcolben überführt und in 5 mL trockenem THF gelöst. Die Lösung wurde auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und bei dieser Temperatur Zinkchloridlösung (6.67 mL, 0.7 M in THF) langsam hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst 30 min bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend 1 h bei Raumtemp. Zu der Reaktionslösung wurde langsam 4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)oxazol (**14**) (1.00 g, 3.81 mmol) in 8 mL trockenem THF hinzuge tropft und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Es wurde auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und 0.15 mL Brom hinzuge tropft. Nach 15 min wurde das Eisbad entfernt und 18 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einem Gemisch aus ges. Natriumthiosulfat- und Ammoniumchloridlösung gequench und die wässr. Phase dreimal mit jeweils 50 mL Diethylether extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden dreimal mit je 50 mL deion. Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM) gereinigt. Es wurde ein blass gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 777 mg (2.30 mmol, 60 %).

Smp.: $95\text{ }^{\circ}\text{C}$.

R_f: 0.38 (DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.19$ (d, $^3J = 5.3$ Hz, 1 H, *H*-11), 7.60 (m_c, 2 H, *H*-3), 7.31 (dt, $^3J = 5.3$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, *H*-12), 7.17 (m_c, 2 H, *H*-2), 7.09 (m_c, 1 H, *H*-9) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 164.4$ (d, $^1J_{CF} = 240$ Hz, *C*-10), 163.7 (d, $^1J_{CF} = 252$ Hz, *C*-1), 148.8 (d, $^3J_{CF} = 15.5$ Hz, *C*-11), 146.0 (d, $^4J_{CF} = 3.5$ Hz, *C*-7), 141.1 (*C*-5), 139.8 (*C*-8), 135.1 (*C*-6), 130.5 (d, $^3J_{CF} = 8.5$ Hz, *C*-3), 126.3 (d, $^4J_{CF} = 3.4$ Hz, *C*-4), 117.2 (d, $^4J_{CF} = 4.2$ Hz, *C*-12) 116.4 (d, $^2J_{CF} = 21.9$ Hz, *C*-2), 130.4 (*C*-21), 127.6 (*C*-4), 121.0 (*C*-16), 116.1 (d, $^2J_{CF} = 21.5$ Hz, *C*-2), 116.0 (*C*-12), 105.5 (d, $^2J_{CF} = 40.4$ Hz, *C*-9) ppm.

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃): $\delta = -65.8, -110.1$ ppm.

MS (MALDI-MS-TOF): $m/z = 338$ [M+H]⁺.

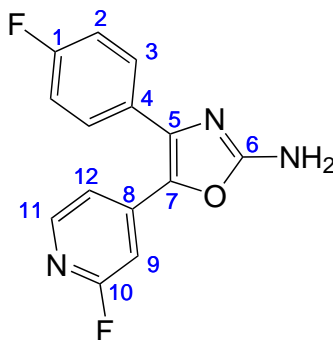
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 335 (100) [M]⁺, 257 (35) [M-Br]⁺, 96 (51) [M-C₉H₄BrFNO]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₁₄H₇BrF₂N₂O, $m/z = \text{ber.}: 335.9533, \text{gef.}: 335.9532$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3079$ (w), 1610 (s), 1547 (m), 1513 (m), 1405 (s), 1366 (m), 1293 (w), 1258 (w), 1223 (m), 1173 (w), 1153 (m), 1091 (w), 1058 (m), 990 (w), 963 (m), 875 (s), 842 (vs), 815 (s), 736 (w), 707 (w), 675 (s), 631 (w), 607 (m), 573 (m), 560 (m), 526 (s), 482 (w), 469 (w) cm⁻¹.

8.3.8 Synthese von

4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)oxazol-2-amin (33)



2-Brom-4-(4-fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)oxazol (**28**) (320 mg, 0.94 mmol) wurde in 10 mL 1,4-Dioxan gelöst und langsam zu einer Mischung aus 50 mL einer 25 proz. Ammoniaklösung und 25 mL 1,4-Dioxan getropft. Anschließend wurde 18 h bei Raumtemp. gerührt. Dabei verfärbte sich das Reaktionsgemisch von blass-gelb zu gelb. Die Lösung wurde mit 150 mL deion. Wasser versetzt und viermal mit jeweils 100 mL Diethylether extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Es wurde ein gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 246 mg (0.90 mmol, 96 %).

Smp.: 249 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.11 (d, 3J = 5.4 Hz, 1 H, H -11), 7.62 (m_c , 2 H, H -3), 7.39 (bs, 2 H, N - H), 7.31 (m_c , 2 H, H -2) 7.16 (dt, 3J = 5.4 Hz, 4J = 1.8 Hz, 1 H, H -12), 6.87 (s, 1 H, H -9) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 163.7 (d, $^1J_{CF}$ = 233 Hz, C -10), 162.3 (d, $^1J_{CF}$ = 246 Hz, C -1), 161.6 (C -6), 148.1 (d, $^3J_{CF}$ = 16.7 Hz, C -11), 141.0 (d, $^3J_{CF}$ = 9.3 Hz, C -8), 140.7 (C -5), 134.0 (d, $^4J_{CF}$ = 4.1 Hz, C -7), 130.4 (d, $^3J_{CF}$ = 8.4 Hz, C -3), 128.7 (d, $^4J_{CF}$ = 3.5 Hz, C -4) 115.8 (d, $^2J_{CF}$ = 22.6 Hz, C -2), 115.5 (d, $^4J_{CF}$ = 3.4 Hz, C -12), 101.7 (d, $^2J_{CF}$ = 21.5 Hz, C -2), 116.0 (C -12),

105.5 (d, $^2J_{CF} = 40.2$ Hz, C-9) ppm.

^{19}F -NMR (470 MHz, CDCl_3): $\delta = -68.3, -112.1$ ppm.

MS (ESI-TOF, 70 eV, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$): m/z (%) = 274 $[\text{M}]^+$.

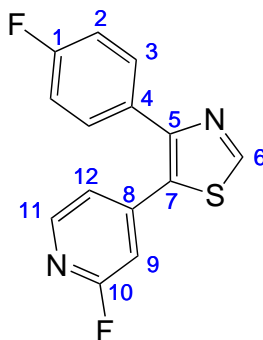
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 273 (100) $[\text{M}]^+$.

MS (EI, HR, 70 eV): $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$, $m/z = \text{ber.}: 273.0714, \text{gef.}: 273.0721$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3101$ (m), 1669 (s), 1609 (s), 1580 (vs), 1540 (s), 1510 (s), 1407 (s), 1351 (m), 1292 (m), 1269 (s), 1227 (s), 1205 (s), 1143 (m), 1094 (m), 996 (m), 979 (m), 885 (s), 837 (vs), 753 (m), 683 (m), 635 (m), 590 (vs), 560 (s), 522 (s), 470 (m) cm^{-1} .

8.4 Thiazolsysteme

8.4.1 Synthese von 4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)thiazol (51)



1-(4-Fluorphenyl)-2-(2-fluorpyridin-3-yl)ethanon (**11**) (5.21 g, 16.7 mmol) wurde in 110 mL Formamid (**13**) gelöst, mit Phosphorpentsulfid (2.23 g, 5.01 mmol) versetzt und 1 h bei 90 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 60 mL deion. Wasser und 120 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und dreimal mit je 150 mL DCM extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden einmal mit 200 mL deion. Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Cyclohexan/EE, 1:3) gereinigt. Das bei der Reaktion entstandene Nebenprodukt 1-(4-Fluorphenyl)-2-(2-fluorpyridin-4-yl)ethanon (**11**) lässt sich säulenchromatographisch nicht vom Produkt abtrennen. Aus diesem Grund wurde das Nebenprodukt mit Natriumborhydrid zu 1-(4-Fluorphenyl)-2-(2-fluorpyridin-4-yl)ethanol (**52**) reduziert. Dazu wurde das Gemisch in 200 mL Ethanol gelöst und bei 0 °C spatelweise mit Natriumborhydrid (370 mg, 9.77 mmol) versetzt. Es wurde 15 min bei 0 °C und anschließend 30 min bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung vorsichtig mit 100 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gequench. Nach 10 minütigem Rühren wurden 100 mL deion. Wasser hinzugegeben und dreimal mit je 150 mL EE extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden mit 300 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EE, EE: 5 % → 45 %) gereinigt. Es wurde ein hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.31 g (4.78 mmol, 29 %) (Lit.:^[95] 49 %).

Smp.: 76 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.92 (s, 1-H, *H*-6), 8.18 (d, ³*J* = 5.3 Hz, 1 H, *H*-11), 7.49 (m_c, 2 H, *H*-3), 7.11 (dt, ³*J* = 5.3 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, 1 H, *H*-12), 7.07 (m_c, 2 H, *H*-2), 6.90 (m_c, 2 H, *H*-9) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 164.2 (d, ¹*J*_{CF} = 239 Hz, *C*-10), 163.2 (d, ¹*J*_{CF} = 249 Hz, *C*-1), 153.0 (*C*-6), 152.3 (*C*-5), 148.5 (d, ³*J*_{CF} = 15.6 Hz, *C*-11), 145.2 (d, ³*J*_{CF} = 8.7 Hz, *C*-8), 131.1 (d, ³*J*_{CF} = 8.36 Hz, *C*-3), 129.7 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.3 Hz, *C*-4), 128.7 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.9 Hz, *C*-7), 121.7 (d, ⁴*J*_{CF} = 4.3 Hz, *C*-12), 116.0 (d, ²*J*_{CF} = 21.4 Hz, *C*-2), 110.6 (d, ²*J*_{CF} = 39.1 Hz, *C*-9) ppm.

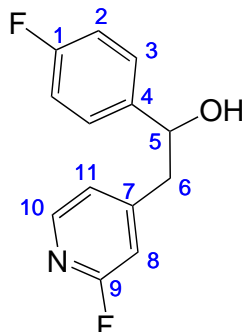
¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃): δ = -66.5, -111.8 ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 274 (100) [M]⁺, 275 (24) [M]⁺, 276 (9) [M]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₁₄H₈F₂N₃, *m/z* = ber.: 274.0376, gef.: 274.0374.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3081 (w), 3051 (w), 1909 (w), 1717 (w), 1604 (s), 1548 (m), 1531 (m), 1501 (vs), 1470 (m), 1432 (m), 1397 (vs), 1332 (m), 1301 (w), 1276 (m), 1222 (vs), 1167 (m), 1156 (s), 1112 (w), 1091 (w), 1015 (m), 992 (w), 887 (m), 871 (s), 841 (vs), 813 (vs), 770 (w), 732 (m), 707 (m), 685 (m), 657 (m), 629 (m), 573 (s), 524 (m), 464 (m), 454 (m), 403 (m) cm⁻¹.

Analytik des Nebenproduktes 1-(4-Fluorphenyl)-2-(2-fluorpyridin-4-yl)-ethanol (52):



Ausbeute: 859 mg (3.67 mmol, 22 %).

Smp.: 86 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.06$ (d, $^3J = 5.1$ Hz, 1 H, $H-10$), 7.28 (m_c , 2 H, $H-3$), 7.03 (m_c , 2 H, $H-2$), 6.97 (m_c , 1 H, $H-11$), 6.75 (s, 1 H, $H-8$), 4.94 (m_c , 1 H, $H-5$), 3.03 (m_c , 2 H, $H-6$), 2.28 (bs, 1 H, OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.9$ (d, $^1J_{CF} = 239$ Hz, $C-9$), 162.4 (d, $^1J_{CF} = 247$ Hz, $C-1$), 153.1 (d, $^3J_{CF} = 7.9$ Hz, $C-7$), 147.2 (d, $^3J_{CF} = 15.1$ Hz, $C-10$), 138.9 (d, $^4J_{CF} = 3.1$ Hz, $C-4$), 127.5 (d, $^3J_{CF} = 8.0$ Hz, $C-3$), 122.6 (d, $^4J_{CF} = 4.01$ Hz, $C-11$), 115.5 (d, $^2J_{CF} = 21.5$ Hz, $C-2$), 110.4 (d, $^2J_{CF} = 36.8$ Hz, $C-8$), 73.1 ($C-5$), 44.8 (d, $^4J_{CF} = 2.59$ Hz, $C-6$) ppm.

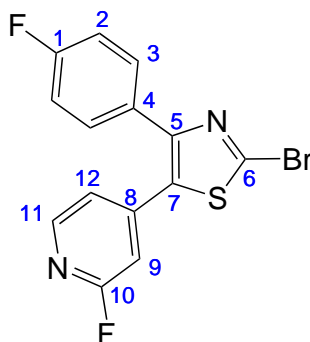
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 111 (100) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_6\text{FO}]^+$, 125 (76) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{FN}]^+$, 236 (1) $[\text{M}+1]^+$.

MS (EI, HR, 70 eV): $\text{C}_{13}\text{H}^{13}\text{F}_2\text{NO}$, $m/z = \text{ber.}: 236.0887$, $\text{gef.}: 236.0883$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3321$ (w), 2958 (w), 2927 (w), 2890 (w), 1904 (w), 1615 (m), 1559 (m), 1508 (m), 1481 (w), 1413 (s), 1330 (w), 1272 (w), 1215 (s), 1118 (w),

1097 (w), 1061 (s), 1001 (m), 959 (m), 839 (vs), 796 (m), 755 (w), 715 (w), 645 (s), 590 (m), 562 (m), 544 (m), 562 (s), 485 (m), 451 (m), 463 (m), 418 (w) cm^{-1} .

8.4.2 Synthese von 2-Brom-4-(4-fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)thiazol (56)



4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)thiazol (**51**) (200 mg, 0.73 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 30 mL abs. THF gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ runtergekühlt. Bei dieser Temperatur wurde *n*-BuLi (0.92 mL, 0.73 mmol, 2.5 M in *n*-Hexan) sehr langsam (!) hinzuge tropft. Dabei färbte sich die hellgelbe Lösung von orange, dunkelorange, grün-orange zu braun-grün. Es wurde 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend 0.1 mL Brom hinzugefügt. Die Lösung entfärbte sich dabei sofort zurück nach hellgelb. Es wurde 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließend 1.5 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer 1:1-Mischung aus ges. Natriumthiosulfatlösung und Ammoniumchloridlösung gequenchet und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM) gereinigt. Es wurde ein gelber, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 191 mg (0.54 mmol, 74 %).

Smp.: $126\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 8.25$ (d, $^3J = 5.3$ Hz, 1 H, *H*-11), 7.57 (m_c , 2 H, *H*-3), 7.28 (dt, $^3J = 5.3$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, *H*-12), 7.18 (m_c , 1 H, *H*-2), 7.10

(m_c, 1 H, *H*-9) ppm.

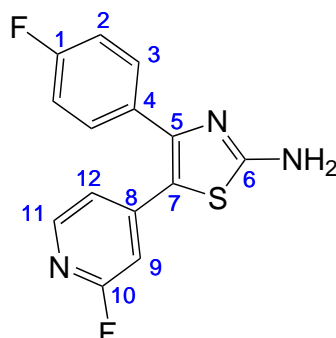
¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): δ = 164.9 (d, ¹*J*_{CF} = 238 Hz, *C*-10), 164.0 (d, ¹*J*_{CF} = 248 Hz, *C*-1), 152.4 (*C*-5), 149.6 (d, ³*J*_{CF} = 16.2 Hz, *C*-11), 144.9 (d, ³*J*_{CF} = 7.9 Hz, *C*-8), 136.4 (*C*-6), 131.9 (d, ³*J*_{CF} = 8.9 Hz, *C*-8), 136.5 (*C*-6), 133.2 (d, ⁴*J*_{CF} = 4.1 Hz, *C*-7), 132.2 (d, ³*J*_{CF} = 8.4 Hz, *C*-3), 130.2 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.2 Hz, *C*-4), 122.8 (d, ⁴*J*_{CF} = 4.2 Hz, *C*-12), 116.5 (d, ²*J*_{CF} = 22.2 Hz, *C*-2), 110.4 (d, ²*J*_{CF} = 39.8 Hz, *C*-9) ppm.

¹⁹F-NMR (470 MHz, Aceton-d₆): δ = -68.5, -113.5 ppm.

MS (ESI, HR): [C₁₄H₈BrF₂N₂S]⁺, m/z = ber.: 352.9555, gef.: 352.9554.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3031 (w), 1895 (w), 1605 (vs), 1549 (m), 1532 (m), 1501 (s), 1467 (s), 1421 (s), 1406 (vs), 1393 (s), 1335 (m), 1257 (m), 1234 (vs), 1173 (m), 1157 (m), 1121 (w), 1095 (w), 1008 (s), 994 (m), 959 (w), 883 (m), 856 (s), 835 (vs) cm⁻¹.

8.4.3 Synthese von 4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)thiazol-2-amin



2-Brom-1-(4-fluorphenyl)-2-(2-fluorpyridin-3-yl)ethanon (**12**) (312 mg, 1.00 mmol) wurde in einem 10 mL Mikrowellenvial vorgelegt, mit Thioharnstoff (**61**) (76.1 mg, 1.00 mmol) und 4 mL Ethanol versetzt und 5 min bei 50 °C mit 100 W in der Mikrowelle behandelt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 150 mg (0.52 mmol, 52 %).

Smp.: 287 °C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.10 (d, ³J = 5.6 Hz, 1 H, H-11), 7.48 (m_c, 2 H, H-3), 7.28 (m_c, 2 H, H-2), 7.02 (m_c, 1 H, H-12), 6.87 (s, 1 H, H-9) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 168.4 (C-6), 163.9 (d, ¹J_{CF} = 235 Hz, C-10), 162.9 (d, ¹J_{CF} = 246 Hz, C-1), 148.5 (d, ³J_{CF} = 16.2 Hz, C-11), 144.6 (C-5), 145.3 (d, ³J_{CF} = 9.2 Hz, C-8), 131.9 (d, ³J_{CF} = 8.6 Hz, C-3), 129.1 (C-4), 121.2 (d, ⁴J_{CF} = 3.5 Hz, C-12), 116.3 (d, ²J_{CF} = 21.3 Hz, C-2), 115.0 (d, ⁴J_{CF} = 3.9 Hz, C-7), 109.0 (d, ²J_{CF} = 40.7 Hz, C-9), 110.4 (d, ²J_{CF} = 39.8 Hz, C-9) ppm.

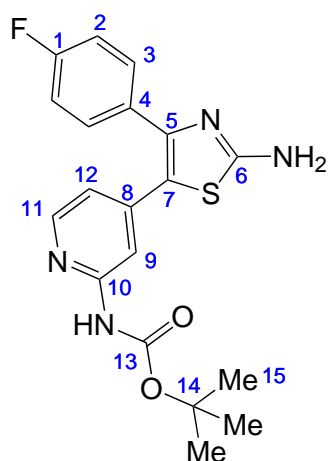
¹⁹F-NMR (470 MHz, DMSO-d₆): δ = -68.3, -111.6 ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 289 (100) [M]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₁₄H₉F₂N₃S, m/z = ber.: 289.0485, gef.: 289.0479.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3100 (m), 2071 (m), 1694 (w), 1624 (s), 1599 (s), 1543 (s), 1511 (s), 1476 (m), 1403 (s), 1272 (s), 1235 (s), 1189 (s), 1162 (m), 1128 (m), 994 (w), 857 (s), 82 (s), 828 (s), 750 (s), 698 (s), 678 (m), 658 (m), 640 (m), 590 (s), 573 (vs), 557 (vs), 531 (s), 471 (m), 457 (m) cm⁻¹.

8.4.4 Synthese von *tert*-Butyl-{4-[2-amino-4-(4-fluorphenyl)thiazol-5-yl]pyridin-2-yl}carbammat (**62**)



tert-Butyl-(4-(1-brom-2-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl)pyridin-2-yl)carbammat (**47**) (301 mg, 0.74 mmol) wurde in 4 mL EtOH suspendiert, mit Thioharnstoff (**61**) (56.1 mg, 0.74 mmol) versetzt und 15 min bei 50 °C und 100 W in der Mikrowelle behandelt. Nach Erkalten wurde der entstandene Feststoff filtriert und i. Vak. getrocknet. Es wurde ein beiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 147 mg (0.39 mmol, 53 %).

Smp.: Zersetzung ab 188 °C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.0 (bs, 1 H, NH), 8.04 (d, ³J = 6.4 Hz, 1 H, H-11), 7.51 (m_c, 2 H, H-3), 7.29-7.23 (m, 3 H, H-2, H-9), 6.88 (dd, 1 H, ³J = 6.4 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, H-12), 1.50 (s, 9 H, H-15) ppm.

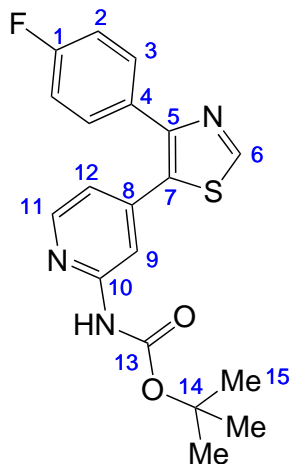
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 169.0$ (*C*-6), 162.5 (d, $^1J_{CF} = 247$ Hz, *C*-1), 152.3 (*C*-13), 151.1 (*C*-5), 149.0 (*C*-8), 146.7 (*C*-10), 140.5 (*C*-12), 131.2 (d, $^3J_{CF} = 8.4$ Hz, *C*-3), 130.3 (*C*-4), 116.6 (*C*-12), 115.9 (d, $^2J_{CF} = 21.7$ Hz, *C*-2), 114.5 (*C*-7), 110.5 (*C*-9), 82.5 (*C*-14), 27.8 (*C*-15) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 386 (16) $[\text{M}]^+$, 286 (100) $[\text{M-C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2]^+$.

MS (EI, HR, 70 eV): $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$, $m/z = \text{ber.}: 386.1213$, $\text{gef.}: 386.1198$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3335$ (w), 3263 (w), 3105 (w), 2988 (w), 2927 (w), 2792 (w), 2702 (w), 1715 (s), 1628 (s), 1602 (s), 1551 (s), 1520 (s), 1510 (s), 1447 (m), 1423 (s), 1407 (m), 1367 (m), 1287 (s), 1253 (s), 1227 (s), 1160 (vs), 1112 (m), 1064 (s), 1025 (m), 990 (m), 895 (w), 843 (s), 821 (s), 780 (w), 769 (m), 737 (w), 717 (w), 698 (m), 675 (m) cm^{-1} .

8.4.5 Synthese von

tert-Butyl- $\{4-[4-(4\text{-fluorphenyl})\text{thiazol-5-yl}]pyridin-2\text{-yl}\}$ carbammat (**53**)

Formamid (**13**) (0.20 mL, 3.02 mmol) wurde in 8 mL Diethylether gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde Phosphorpentasulfid (560 mg, 1.26 mmol) portionsweise hinzugefügt. Es wurde 10 min bei 0 °C und anschließend 2 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über einen Spritzenfilter filtriert und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in 20 mL trockenem Ethanol aufgenommen, unter Stickstoffatmosphäre mit *tert*-Butyl-(4-(1-brom-2-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl)pyridin-2-yl)carbammat (**47**) (800 mg, 1.96 mmol) versetzt und 1 h bei 90 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EE, EE: 6 % → 50 %) gereinigt. Das bei der Reaktion entstandene Nebenprodukt *tert*-Butyl-(4-(2-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl)pyridin-2-yl)carbammat (**44**) lässt sich säulenchromatographisch nicht vom Produkt abtrennen. Aus diesem Grund wurde das Nebenprodukt mit Natriumborhydrid zu *tert*-Butyl-(4-(2-(4-fluorphenyl)-2-hydroxyethyl)pyridin-2-yl)carbammat (**54**) reduziert. Dazu wurde das Gemisch in 20 mL Ethanol gelöst und bei 0 °C spatelweise mit Natriumborhydrid (45 mg, 1.20 mmol) versetzt. Es wurde 15 min bei 0 °C und anschließend 30 min bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung vorsichtig mit 100 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gequenchet. Nach 10 minütigem Rühren wurden 20 mL deion. Wasser hinzugegeben und dreimal mit je 30 mL DCM extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden

mit 50 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EE, EE: 6 % → 50 %) gereinigt. Es wurde ein hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 148 mg (0.40 mmol, 20 %).

R_f: 0.12 (Cyclohexan/EE, 3:1).

Smp.: 146 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.87 (s, 1 H, *H*-6), 8.30 (bs, 1 H, *NH*), 8.16 (dd, ³*J* = 5.4 Hz, ⁵*J* = 0.6 Hz, 1 H, *H*-11), 8.08 (bs, 1 H, *H*-9), 7.51 (m_c, 2 H, *H*-3), 7.03 (m_c, 2 H, *H*-2), 6.81 (dd, ³*J* = 5.4 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1 H, *H*-12), 1.52 (s, 9 H, *H*-15) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 162.8 (d, ¹*J*_{CF} = 247 Hz, *C*-1), 152.7 (*C*-8), 152.3 (*C*-6), 152.2 (*C*-13), 151.6 (*C*-5), 147.6 (*C*-11), 142.4 (*C*-10), 131.0 (d, ³*J*_{CF} = 8.3 Hz, *C*-3), 130.2 (*C*-7), 130.1 (*C*-4), 118.5 (*C*-12), 115.6 (d, ²*J*_{CF} = 21.8 Hz, *C*-2), 112.6 (*C*-9), 81.4 (*C*-14), 28.2 (*C*-15) ppm.

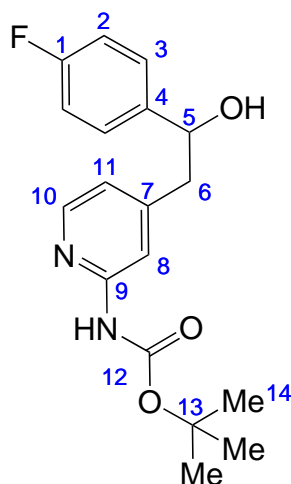
¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃): δ = -112.9 ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 371 (20) [M]⁺, 270 (100) [M-C₅H₁₀O₂]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₁₉H₁₈FN₃O₂S, *m/z* = ber.: 371.1019, gef.: 371.1034.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2979 (w), 1713 (m), 1604 (m), 1569 (s), 1530 (m), 1422 (m), 1393 (m), 1367 (m), 1294 (m), 1268 (m), 1227 (s), 1155 (vs), 1122 (s), 1059 (s), 1016 (m), 997 (m), 906 (w), 858 (m), 826 (s), 802 (s), 763 (s), 732 (m), 712 (m), 655 (m), 623 (m), 575 (s), 534 (m), 514 (w) cm⁻¹.

Analytik des Nebenproduktes *tert*-Butyl-(4-(2-(4-fluorphenyl)-2-hydroxyethyl)pyridin-2-yl)carbammat (54):



Ausbeute: 153 mg (0.46 mmol, 23 %).

R_f : 0.12 (Cyclohexan/EE, 3:1).

Smp.: 145 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.20 (bs, 1 H, NH), 8.13 (dd, 3J = 5.1 Hz, 5J = 0.8 Hz, 1 H, H-10), 7.89 (s, 1 H, H-8), 7.33 (m_c, 2 H, H-3), 7.04 (m_c, 2 H, H-2), 6.77 (dd, 3J = 5.1 Hz, 4J = 1.5 Hz, 1 H, H-11), 4.97 (m_c, 2 H, H-6), 3.00 (m_c, 2 H, H-5), 2.19 (bs, 1 H, OH), 1.54 (s, 9 H, H-14) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 162.33 (d, $^1J_{CF}$ = 247 Hz, C-1), 152.5 (C-9), 152.3 (C-12), 149.8 (C-7), 147.2 (C-10), 139.2 (d, $^4J_{CF}$ = 3.1 Hz, C-4), 127.5 (d, $^3J_{CF}$ = 8.12 Hz, C-3), 119.8 (C-11), 115.4 (d, $^2J_{CF}$ = 21.4 Hz, C-2), 112.9 (C-8), 81.1 (C-13), 73.8 (C-6), 45.6 (C-5), 28.3 (C-14) ppm.

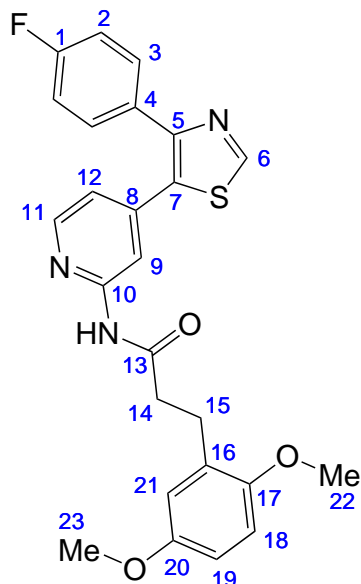
$^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3): δ = -114.6 ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 332 (2) $[M]^+$, 232 (7) $[M-C_5H_9O_2]^+$, 125 (52) $[M-C_{11}H_{15}N_2O_2]^+$, 108 (100) $[M-C_{11}H_{16}FN_2O_3]^+$.

MS (EI, HR, 70 eV): $C_{18}H_{21}FN_2O_3S$, m/z = ber.: 332.1536, gef.: 332.1544.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3427 (w), 2980 (w), 2253 (w), 1720 (m), 1704 (m), 1607 (m), 1574 (s), 1532 (m), 1510 (m), 1428 (m), 1393 (w), 1366 (w), 1302 (m), 1225 (s), 1155 (vs), 1119 (m), 1058 (s), 998 (m), 857 (w), 831 (s), 798 (m), 734 (m), 684 (w), 626 (w), 582 (m), 522 (m) cm^{-1} .

8.4.6 Synthese von 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-*N*-{4-[4-(4-fluorphenyl)thiazol-5-yl]pyridin-2-yl}propanamid (**3**)



tert-Butyl-(4-(4-(4-fluorphenyl)thiazol-5-yl)pyridin-2-yl)carbamat (**53**) (117 mg, 0.32 mmol) wurde in 5 mL EE gelöst, mit 6 mL 1 M Salzsäurelösung versetzt und 5 h bei 50 °C erhitzt. Nach Erkalten wurde mit 2 M Natriumhydroxidlösung neutralisiert und das Gemisch zweimal mit je 30 mL EE extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das erhaltene gelbe Öl wurde ohne weitere Aufreinigung weiter eingesetzt. 4-(4-(4-Fluorphenyl)thiazol-5-yl)pyridin-2-amin (75 mg, 0.28 mmol) und 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)propansäure (**19**) (59 mg, 0.28 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 11 mL trockenem EE gelöst, mit T3P (0.64 mL, 1.07 mmol, 50 proz. Lösung in EE) und DIPEA (0.20 mL, 1.18 mmol) versetzt und 24 h bei 90 °C erhitzt. Nach Erkalten wurde das Reaktionsgemisch auf 30 mL deion. Wasser gegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässr. Phase zweimal mit je 50 mL EE extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden einmal mit 50 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EE, EE: 12 % → 100 %) gereinigt. Es wurde ein blass gelber Feststoff erhalten. Ausbeute: 82 mg (0.18 mmol, 63 %).

R_f: 0.44 (Cyclohexan/EE, 1:1).

Smp.: 170 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.90 (s, 1 H, H-6), 8.68 (bs, 1 H, NH), 8.42 (bs, 1 H, H-9), 8.11 (dd, ³J = 5.3 Hz, ⁵J = 0.7 Hz, 1 H, H-11), 7.50 (m_c, 2 H, H-2), 6.89 (dd, ³J = 5.3 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H, H-12), 6.80-6.76 (m, 2 H, H-21, H-18), 6.73 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 3.1 Hz, 1 H, H-19), 3.81 (s, 3 H, H-22), 3.74 (s, 3 H, H-23), 3.01 (m_c, 2 H, H-15), 2.72 (m_c, 2 H, H-14) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 171.5 (C-13), 162.9 (d, ¹J_{CF} = 250 Hz, C-1), 153.5 (C-20), 152.7 (C-6), 152.1 (C-5), 151.7 (C-8), 151.6 (C-17), 146.5 (C-11), 143.3 (C-10), 131.0 (d, ³J_{CF} = 8.3 Hz, C-3), 130.0 (d, ⁴J_{CF} = 3.8 Hz, C-4), 129.8 (C-16), 129.7 (C-7), 119.6 (C-12), 116.5 (C-21), 115.7 (d, ²J_{CF} = 21.6 Hz, C-2), 114.3 (C-9), 111.8 (C-19), 111.2 (C-18), 55.8 (C-15), 55.7 (C-14), 37.8 (C-22), 26.5 (C-23) ppm.

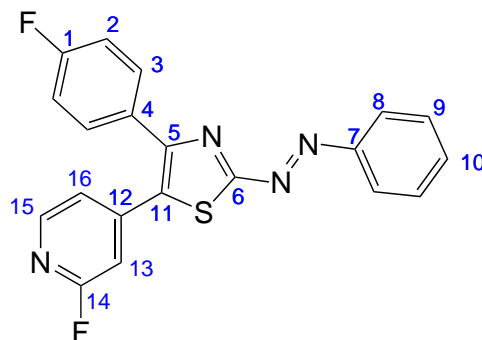
¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃): δ = -112.4 ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 464 (7) [M+1]⁺, 464 (44) [M]⁺, 270 (100) [M-C₁₁H₁₄O₂]⁺, 255 (13) [M-C₁₁H₁₄NO₃]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₂₅H₂₂FN₃O₃S, m/z = ber.: 463.1366, gef.: 463.1372.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3300 (w), 2934 (w), 1706 (m), 1661 (w), 1603 (m), 1557 (m), 1519 (m), 1500 (s), 1463 (m), 1416 (s), 1271 (m), 1220 (vs), 1180 (m), 1155 (m), 1124 (w), 1090 (w), 906 (w), 843 (m), 826 (m), 802 (m), 737 (m), 710 (m), 697 (m) cm⁻¹.

8.4.7 Synthese von (*E*)-4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)-2-(phenyldiazenyl)thiazol (**39**)



2-Brom-1-(4-fluorphenyl)-2-(2-fluorpyridin-3-yl)ethanon (**12**) (595 mg, 1.62 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 6 mL trockenem THF gelöst, mit 1-Phenylthiosemicarbazid (**38**) (271 mg, 1.62 mmol) und 0.16 mL konz. Salzsäure versetzt und 15 min unter Rückfluss erhitzt. Es wurden weitere 0.16 mL konz. Salzsäure hinzugefügt und ebenfalls 15 min unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und 1.5 h Druckluft durch die Reaktion geleitet. Das Reaktionsgemisch wurde auf 50 mL deion. Wasser gegeben, dreimal mit je 50 mL DCM extrahiert und die ver. org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM) gereinigt. Es wurde ein oranger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 237 mg (0.63 mmol, 38 %).

Smp.: 142 °C.

R_f: 0.29 (DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.21 (d, 1 H, 3J = 5.2 Hz, *H*-15), 8.10 (m_c, 2 H, *H*-8), 7.63-7.55 (m, 5 H, *H*-3, *H*-9, *H*-10), 7.18 (dt, 3J = 5.2 Hz, 4J = 1.7 Hz, 1 H, *H*-16), 7.10 (m_c, 2 H, *H*-2), 6.97 (m_c, 1 H, *H*-13) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 175.5$ (C-6), 164.3 (d, $^1J_{CF} = 239$ Hz, C-14), 163.3 (d, $^1J_{CF} = 250$ Hz, C-1), 152.4 (C-5), 151.7 (C-7), 148.7 (d, $^3J_{CF} = 16.2$ Hz, C-15), 145.8 (d, $^3J_{CF} = 16.3$ Hz, C-15), 145.2 (d, $^3J_{CF} = 8.40$ Hz, C-12), 133.8 (C-10), 131.2 (d, $^3J_{CF} = 8.21$ Hz, C-3), 130.7 (d, $^4J_{CF} = 3.8$ Hz, C-4), 129.7 (C-9), 129.6 (C-11), 124.4 (C-8), 121.6 (d, $^4J_{CF} = 4.3$ Hz, C-16), 116.1 (d, $^2J_{CF} = 22.1$ Hz, C-2), 109.7 (d, $^2J_{CF} = 39.2$ Hz, C-13) ppm.

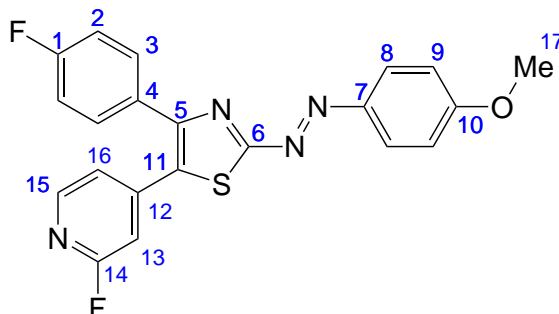
¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃): $\delta = -66.2, -111.4$ ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 378 (21) [M]⁺, 379 (6) [M]⁺, 273 (4) [M-C₆H₅N₂]⁺, 105 (67) [M-C₁₄H₇N₂F₂S]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₂₀H₁₂F₂N₄S, $m/z = \text{ber.}: 378.0751, \text{gef.}: 378.0749$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3054$ (w), 11605 (s), 1550 (m), 1504 (s), 1334 (m), 1221 (s), 1187 (m), 1154 (s), 1015 (m), 994 (w), 868 (s), 841 (vs), 805 (m), 765 (s), 730 (m), 682 (vs), 644 (m), 573 (s), 561 (m), 519 (s), 483 (m), 462 (m) cm⁻¹.

8.4.8 Synthese von (*E*)-4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)-2-[(4-methoxyphenyl)diazenyl]thiazol (**66**)



Natriumnitrit (423 mg, 6.14 mmol) wurde mit 18.5 mL konz. Schwefelsäure solange bei 65 °C erhitzt, bis das Natriumnitrit komplett gelöst war. Es wurde auf 0 °C runtergekühlt, für 10 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend auf -5 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde mit 10.5 mL Eisessig verdünnt und 4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)thiazol-2-amin (**60**) (1.46 g, 5.04 mmol) portionsweise hinzugefügt. Nach Beenden der Zugabe wurde 2 h bei -5 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vorsichtig zu einer auf 0 °C gekühltem Lösung aus Anisol (564 μ L, 5.16 mmol) und 1 mL konz. Schwefelsäure in 51 mL deion. Wasser getropft. Es wurde 1 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend auf 0 °C gekühlt und mit einer 40 proz. Kaliumhydroxidlösung neutralisiert. Die wässr. Phase wurde dreimal mit je 100 mL Ethylacetat extrahiert, die ver. org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/EE, 1:1) gereinigt. Der erhaltene ölige Rückstand wurde mit 5 mL eines 1:1 Gemisches aus Cyclohexan/EE versetzt und 18 h bei 0 °C zur Kristallisation stehen gelassen. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und i. Vak. getrocknet. Es wurde roter, kristalliner Feststoff erhalten. Ausbeute: 25 mg (0.06 mmol, 1 %).

Halbwertszeit (UV, Raumtemp., MeCN): 0.42 sec.

Smp.: 143 °C.

R_f: 0.55 (Cyclohexan/EE, 1:1).

¹H-NMR (500 MHz, CD₃CN): $\delta = 8.20$ (d, $^3J = 5.2$ Hz, 1 H, *H*-15), 8.02 (m_c, 2 H, *H*-8), 7.62 (m_c, 2 H, *H*-3), 7.27 (m_c, 2 H, *H*-16), 7.21-7.15 (m, 4 H, *H*-2, *H*-9), 7.07 (m_c, 1 H, *H*-13), 3.96 (s, 1 H, *H*-17) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃CN): $\delta = 176.5$ (*C*-6), 165.5 (*C*-7), 164.6 (d, $^1J_{CF} = 238$ Hz, *C*-14), 163.9 (d, $^1J_{CF} = 247$ Hz, *C*-1), 152.7 (*C*-5), 149.3 (d, $^3J = 16.1$ Hz, *C*-15), 146.7 (*C*-10), 146.2 (*C*-13), 146.1 (*C*-4), 132.2 (d, $^3J_{CF} = 8.5$ Hz, *C*-3), 131.1 (d, $^4J_{CF} = 3.4$ Hz, *C*-11), 127.2 (*C*-8), 122.9 (d, $^4J = 4.2$ Hz, *C*-16), 116.4 (d, $^2J_{CF} = 21.6$ Hz, *C*-2), 115.2 (*C*-9), 110.4 (d, $^2J_{CF} = 40.0$ Hz, *C*-13), 56.7 (*C*-17) ppm.

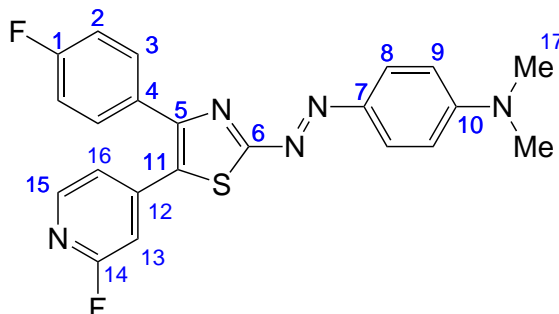
¹⁹F-NMR (470 MHz, CD₃CN): $\delta = -69.2, -114.0$ ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 107 (100) [M-C₁₄H₇F₂N₄S]⁺, 408 (10) [M]⁺, 409 (2) [M]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₂₂H₁₅F₂N₃OS, $m/z = \text{ber.}: 408.0784, \text{gef.}: 408.0823$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3069$ (w), 1601 (s), 1575 (m), 1551 (m), 1501 (m), 1459 (w), 1393 (s), 1338 (m), 1258 (s), 1226 (m), 1163 (m), 1147 (s), 1104 (s), 1020 (m), 869 (m), 844 (vs), 809 (m), 789 (m), 751 (w), 732 (m) cm⁻¹.

8.4.9 Synthese von (*E*)-4-[(4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)thiazol-2-yl)diazenyl]-*N,N*-dimethylanilin (**65**)



Natriumnitrit (143 mg, 2.08 mmol) wurde mit 1.6 mL konz. Schwefelsäure solange bei 65 °C erhitzt, bis das Natriumnitrit komplett gelöst war. Es wurde auf 0 °C runtergekühlt, für 10 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend auf -5 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde mit 2.6 mL Eisessig verdünnt und 4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)thiazol-2-amin (**60**) (500 mg, 1.73 mmol) portionsweise hinzugefügt. Dabei färbte sich die Lösung sofort rot. Nach Beenden der Zugabe wurde 1 h bei -5 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vorsichtig zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus *N,N*-Dimethylanilin (223 μ L, 1.76 mmol) und 397 μ L konz. Schwefelsäure in 17 mL deion. Wasser getropft. Die Lösung färbte sich sofort tief violett. Es wurde mit einer 40 proz. Kaliumhydroxidlösung neutralisiert, der entstandene Feststoff abfiltriert, mit deion. Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/EE, 1:3) gereinigt. Der erhaltene Feststoff wurde mit 20 mL MeCN versetzt und 18 h bei 0 °C zur Kristallisation stehen gelassen. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und i. Vak. getrocknet. Es wurde ein grau-violetter, kristalliner Feststoff erhalten. Ausbeute: 218 mg (0.52 mmol, 30 %).

Smp.: 238 °C.

R_f: 0.70 (Cyclohexan/EE, 1:3).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Benzol- d_6): $\delta = 8.29$ (d, $^3J = 9.3$ Hz, 2 H, $H-8$), 7.73 (d, $^3J = 5.3$ Hz, 1 H, $H-15$), 7.45 (m_c , 2 H, $H-3$), 6.69 (m_c , 2 H, $H-2$), 6.62 (m_c , 1 H, $H-16$), 6.60 (bs, 1 H, $H-13$), 6.22 (d, $^3J = 9.3$ Hz, 2 H, $H-9$), 2.19 (s, 6 H, $H-17$) ppm.

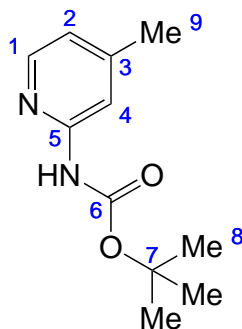
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Benzol- d_6): $\delta = 177.5$ ($C-6$), 164.7 (d, $^1J_{CF} = 238$ Hz, $C-14$), 163.3 (d, $^1J_{CF} = 249$ Hz, $C-1$), 154.0 ($C-10$), 151.8 ($C-5$), 148.5 (d, $^3J_{CF} = 16.2$ Hz, $C-15$), 145.8 (d, $^3J_{CF} = 8.6$ Hz, $C-12$), 143.5 ($C-7$), 131.5 (d, $^3J_{CF} = 8.43$ Hz, $C-3$), 130.9 (d, $^4J_{CF} = 3.1$ Hz, $C-4$), 128.4 ($C-11$), 121.5 (d, $^4J_{CF} = 4.3$ Hz, $C-16$), 115.7 (d, $^2J_{CF} = 21.7$ Hz, $C-2$), 112.1 ($C-9$), 109.5 (d, $^2J_{CF} = 39.6$ Hz, $C-13$), 39.4 ($C-17$) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3): $\delta = -66.1, -112.1$ ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 421 (100) $[\text{M}]^+$.

MS (EI, HR, 70 eV): $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_5\text{S}$, $m/z = \text{ber.}: 421.1173, \text{gef.}: 421.1189$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2865$ (w), 1597 (s), 1547 (m), 1524 (m), 1498 (m), 1471 (w), 1434 (w), 1409 (m), 1360 (s), 1326 (m), 1310 (m), 1299 (m), 1263 (s), 1226 (s), 1204 (m), 1147 (vs), 1033 (m), 995 (m), 942 (m), 857 (s), 841 (s), 818 (s), 656 (m), 645 (m), 628 (m), 583 (m), 567 (m), 523 (s), 413 (m), 402 (w) cm^{-1} .

8.4.10 Synthese von *tert*-Butyl-(4-methylpyridin-2-yl)carbamat (**43**)

2-Amino-4-methylpyridin (**41**) (2.00 g, 18.5 mmol) und Di-*tert*-butyldicarbonat (4.40 g, 20.3 mmol) wurden in 200 mL *tert*-Butanol gelöst und 9.5 h bei 30 °C gerührt. Es wurden 250 mL deion. Wasser zum Reaktionsgemisch gegeben, nach 15 min wurde der Feststoff abfiltriert, mit deion. Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie (Cyclohexan/EE, EE 12 % → 100 %) gereinigt. Es wurde ein farbloser kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.63 g (12.6 mmol, 68 %) (Lit.:^[158] 84 %).

Smp.: 120 °C.

R_f: 0.60 (Cyclohexan/EE, 1:3).

¹H-NMR (600 MHz, Aceton-d₆): δ = 9.55 (bs, 1 H, NH), 8.18 (d, ³J = 5.3 Hz, 1 H, *H*-1), 7.85 (s, 1 H, *H*-4), 6.87 (d, ³J = 5.3 Hz, *H*-2), 2.35 (s, 3 H, *H*-9), 1.53 (s, 9 H, *H*-8) ppm.

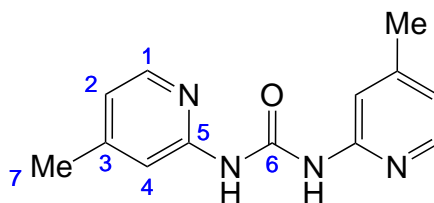
¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): δ = 153.0 (*C*-6), 152.6 (*C*-5), 149.3 (*C*-3), 147.4 (*C*-1), 119.1 (*C*-2), 112.4 (*C*-4), 79.7 (*C*-7), 27.5 (*C*-8), 20.4 (*C*-9) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 208 (100) [M]⁺, 209 (14) [M]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₁₁H₁₆N₂O₂, *m/z* = ber.: 208.1212, gef.: 208.1211.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2975$ (m), 1720 (vs), 1612 (m), 1575 (s), 1531 (m), 1423 (m), 1365 (m), 1276 (s), 1231 (s), 1154 (vs), 1119 (s), 1058 (m), 996 (m), 887 (w), 867 (m), 816 (vs), 766 (vs), 745 (s), 626 (m), 524 (m) cm^{-1} .

Analytik des Nebenproduktes: 1,3-Bis(4-methylpyridin-2-yl)urea (42) :



Ausbeute: 672 mg (2.78 mmol, 15 %).

Smp.: 226 °C.

R_f : 0.30 (Cyclohexan/EE, 1:3).

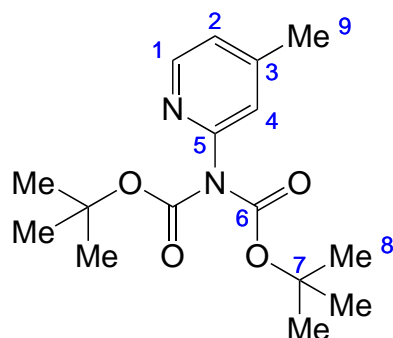
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.6 (bs, 2 H, NH), 8.13 (d, 3J = 5.2 Hz, 2 H, H-1), 7.53 (bs, 2 H, H-4), 6.87 (d, 3J = 5.2 Hz, 2 H, H-2), 2.29 (s, 6 H, H-7) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 206.4 (C-6), 152.5 (C-5), 149.1 (C-3), 146.9 (C-1), 119.2 (C-2), 112.6 (C-4), 20.9 (C-7) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 242 (5) $[\text{M}]^+$, 135 (48) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2]^+$.

MS (HR-ESI): m/z (%) = $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}]^+$, m/z = ber.: 243.1240, gef.: 243.1240.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3018 (m), 1684 (s), 1618 (w), 1549 (s), 1512 (s), 1475 (m), 1411 (s), 1382 (s), 1311 (s), 1288 (m), 1257 (w), 1230 (s), 1179 (w), 1165 (m), 1123 (w), 1038 (w), 989 (s), 865 (w), 809 (m), 773 (s), 722 (m), 686 (w), 584 (w), 561 (vs), 517 (w) cm^{-1} .

8.4.11 Synthese von Bis-*tert*-butyl-(4-methylpyridin-2-yl)dicarbamat (45)

tert-Butyl-(4-methylpyridin-2-yl)carbamat (**43**) (5.50 g, 26.4 mmol) wurde in 50 mL THF gelöst, mit DMAP (1.61 g, 13.2 mmol) und Di-*tert*-butyldicarbonat (6.34 g, 29.0 mmol) versetzt und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden weitere 0.5 eq. Di-*tert*-butyldicarbonat (3.17 g, 14.5 mmol) hinzugefügt und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel (Cyclohexan/EE, 1:1) filtriert und anschließend mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EE, EE: 12 % → 100 %) gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten. Ausbeute: 8.05 g (26.1 mmol, 99 %).

Smp.: 66 °C.

R_f: 0.60 (Cyclohexan/EE, 1:3).

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ = 8.36 (d, ³J = 5.1 Hz, 1 H, *H*-1), 7.10 (bs, 2 H, *H*-2, *H*-4), 2.40 (s, 3 H, *H*-9), 1.56 (s, 18 H, *H*-8) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): δ = 151.6 (*C*-6), 151.5 (*C*-3), 151.2 (*C*-5), 147.3 (*C*-1), 123.8 (*C*-2 oder *C*-4), 123.2 (*C*-4 oder *C*-2), 83.4 (*C*-7), 27.9 (*C*-8), 21.1 (*C*-9) ppm.

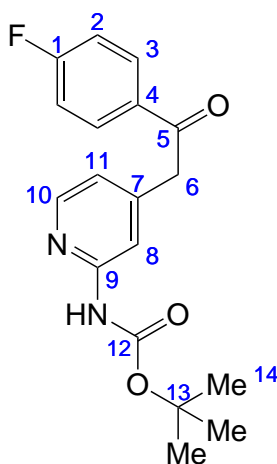
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 308 (2) [M]⁺.

MS (HR-ESI): m/z (%) = $[C_{16}H_{25}N_2O_4]^+$, m/z = ber.: 309.1809, gef.: 309.1804.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2991 (w), 2165 (w), 1745 (s), 1723 (s), 1608 (m), 1558 (w), 1482 (w), 1409 (w), 1368 (m), 1309 (s), 1272 (m), 1250 (s), 1155 (s), 1119 (vs), 1061 (m), 1038 (m), 996 (w), 895 (w), 855 (m), 838 (m), 781 (m), 768 (m), 740 (m), 720 (w), 671 (w), 644 (w), 586 (w), 421 (m), 501 (m), 475 (m), 455 (m) cm^{-1} .

8.4.12 Synthese von

tert-Butyl-(4-2-[4-fluorphenyl]-2-oxoethylpyridin-2-yl)carbamat (**44**)



Bis-*tert*-butyl-(4-methylpyridin-2-yl)dicarbamat (**45**) (8.28 g, 26.9 mmol) und Ethyl-4-fluorbenzoat (**10**) (3.94 mL, 26.9 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 12 mL abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde NaHMDS (26.9 mL, 2 M in THF) langsam hinzugegeben und 2 h gerührt. Anschließend wurde das Kältebad entfernt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung mit 100 mL deion. Wasser gequenchet und jeweils drei mal mit je 50 mL Ethylacetat extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde aus Methanol umkristallisiert. Es wurde ein farbloser, kristalliner Feststoff erhalten. Ausbeute: 5.33 g (16.1 mmol, 60 %) (Lit.:^[83] 11 %).

Smp.: 146 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.63$ (bs, 1 H, NH), 8.23 (d, $^3J = 5.3$ Hz, 1 H, H-10), 8.02 (m_c, 2 H, H-3), 7.93 (bs, 1 H, H-8), 7.14 (m_c, 2 H, H-2), 6.85 (dd, $^3J = 5.3$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, H-11), 4.25 (s, 2 H, H-6), 1.53 (s, 9 H, H-14) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 194.4$ (C-5), 166.1 (d, $^1J_{CF} = 255.3$ Hz, C-1), 152.9 (C-12), 152.8 (C-9), 148.0 (C-10), 145.8 (C-7), 132.9 (d, $^4J_{CF} = 3.1$ Hz, C-4), 131.3 (d, $^3J_{CF} = 9.4$ Hz, C-3), 119.6 (C-11), 81.2 (C-13), 45.2 (C-6), 28.5 (C-14) ppm.

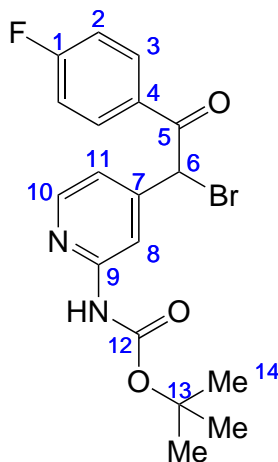
¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃): $\delta = -104.4$ ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 330 (1) [M]⁺, 123 (100) [M-C₁₁H₁₅N₂O₂]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₁₈H₁₉FN₂O₃, $m/z = \text{ber.}: 330.1380$, $\text{gef.}: 330.1371$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2974$ (m), 1725 (m), 1689 (m), 1579 (m), 1528 (w), 1505 (w), 1437 (m), 1409 (w), 1366 (w), 1324 (w), 1292 (w), 1274 (w), 1225 (s), 1210 (m), 1155 (vs), 1118 (m), 1059 (w), 997 (s), 834 (s), 816 (w), 768 (s), 740 (w), 623 (w), 591 (w), 560 (s), 489 (w) cm⁻¹.

8.4.13 Synthese von *tert*-Butyl-[4-(1-brom-2-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl)pyridin-2-yl]carbammat (47)



tert-Butyl-(4-2-[4-fluorphenyl]-2-oxoethylpyridin-2-yl)carbammat (**44**) (2.00 g, 6.06 mmol) wurde in einem Gemisch aus 40 mL DCM und 25 mL Eisessig gelöst, mit NBS (1.08 g, 6.06 mmol) versetzt und 26 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 100 mL deion. Wasser gegeben und zweimal mit je 100 mL 1 M Natriumhydroxidlösung gewaschen. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.41 g (5.89 mmol, 97 %).

Smp.: 187 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.37 (bs, 1 H, NH), 8.29 (d, ³J = 5.3 Hz, 1 H, H-10), 8.11 (s, 1 H, H-8), 8.04 (m_c, 2 H, H-3), 7.19-7.13 (m, 3 H, H-2, H-11), 6.16 (s, 1 H, H-6), 1.53 (s, 9 H, H-14) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 188.9 (C-5), 166.4 (d, ¹J_{CF} = 258.3 Hz, C-1), 152.8 (C-9), 152.62 (C-12), 148.4 (C-10), 146.6 (C-7), 132.1 (d, ³J_{CF} = 9.6 Hz, C-3), 130.3 (d, ⁴J_{CF} = 3.0 Hz, C-4), 119.2 (C-11), 116.3 (d, ²J_{CF} = 22.0 Hz, C-2), 112.2 (C-8), 81.5 (C-13), 47.54 (C-6), 28.4 (C-14) ppm.

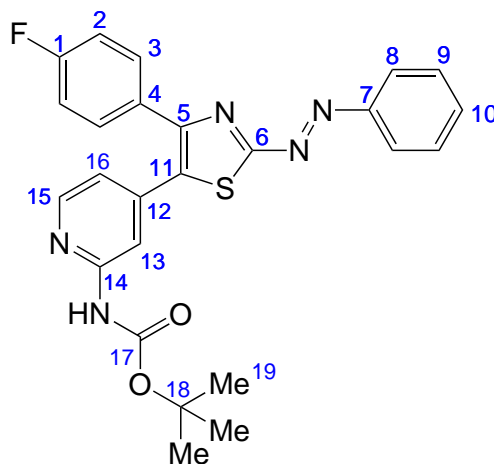
^{19}F -NMR (470 MHz, CDCl_3): $\delta = -102.8$ ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 123 (100) $[\text{M-C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}_2]^+$, 212 (19) $[\text{M-C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2]^+$, 229 (80) $[\text{M-C}_5\text{H}_9\text{O}_2\text{Br}]^+$, 255 (6) $[\text{M-C}_4\text{H}_9\text{OBr}]^+$, 273 (12) $[\text{M-C}_4\text{H}_9\text{Br}]^+$, 329 (4) $[\text{M-Br}]^+$, 335 (3) $[\text{M-C}_4\text{H}_9\text{O}]^+$, 351 (2) $[\text{M-C}_4\text{H}_9]^+$, 408 (1) $[\text{M}]^+$.

MS (ESI, HR.): $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrFN}_2\text{O}_3\text{S}]^+$, $m/z = \text{ber.}: 409.0558$, $\text{gef.}: 409.0560$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2980$ (w), 1726 (m), 1680 (m), 95 (m), 1574 (s), 1530 (m), 1507 (w), 14136 (m), 1391 (w), 1365 (m), 1293 (m), 998 (m), 852 (m), 832 (m), 780 (s), 749 (m), 655 (w), 565 (vs), 498 (m), 928 (w), 461 (w) cm^{-1} .

8.4.14 Synthese von (*E*)-*tert*-Butyl 4-[4-(4-fluorphenyl)-2-(phenyldiazenyl)thiazol-5-yl]pyridin-2-ylcarbammat (**48**)



tert-Butyl-4-[1-2-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]pyridin-2-ylcarbammat (**47**) (500 mg, 1.22 mmol) und 1-Phenyl-thiosemicarbazid (**38**) (224 mg, 1.34 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 10 mL trockenem THF gelöst, mit 0.35 mL Eisessig versetzt und 30 min bei 80 °C erhitzt. Es wurden erneut 0.35 mL Eisessig hinzugefügt und 1 h bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, mit 70 mL THF verdünnt und 2 h Druckluft durch das Gemisch geleitet. Das Reaktionsgemisch wurde auf 50 mL deion. Wasser gegeben und dreimal mit je 50 mL DCM extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an basischem Alox (DCM) wurde ein orange farbener Feststoff erhalten.

Ausbeute: 241 mg (0.51 mmol, 42 %).

Smp.: 224 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.18, (dd, ³J = 5.3 Hz, ⁵J = 0.6 Hz, 1 H, *H*-15), 8.15 (s, 1 H, *H*-13), 8.07-8.02 (m, 2 H, *H*-8), 7.97 (s, 1 H, *NH*), 7.61 (m_c, 2 H, *H*-3), 7.58-7.53 (m, 3 H, *H*-9, *H*-10), 7.06 (m_c, 2 H, *H*-2), 6.86 (dd, ³J = 5.3 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, *H*-16) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.4$ (*C*-17), 163.1 (d, $^1J_{CF} = 248.3$ Hz, *C*-1), 153.1 (*C*-12), 152.3 (*C*-6), 151.8 (*C*-7), 151.7 (*C*-5), 148.4 (*C*-15), 142.0 (*C*-14), 133.5 (*C*-10), 133.0 (*C*-11), 131.3 (d, $^3J_{CF} = 8.49$ Hz, *C*-3), 130.1 (d, $^4J_{CF} = 3.6$ Hz, *C*-4), 129.6 (*C*-9), 124.3 (*C*-8), 118.4 (*C*-16), 115.7 (d, $^2J_{CF} = 21.8$ Hz, *C*-2), 112.4 (*C*-13), 81.6 (*C*-18), 28.4 (*C*-19) ppm.

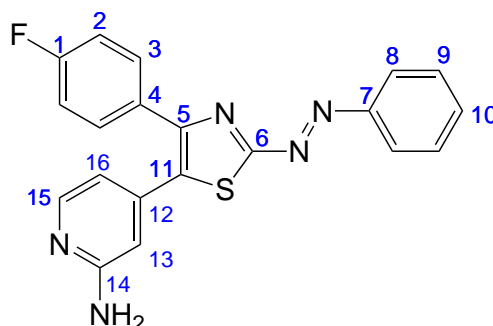
$^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3): $\delta = -112.4$ ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 123 (100) $[\text{M-C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}_2]^+$, 212 (19) $[\text{M-C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2]^+$, 229 (80) $[\text{M-C}_5\text{H}_9\text{O}_2\text{Br}]^+$, 255 (6) $[\text{M-C}_4\text{H}_9\text{OBr}]^+$, 273 (12) $[\text{M-C}_4\text{H}_9\text{Br}]^+$, 329 (4) $[\text{M-Br}]^+$, 335 (3) $[\text{M-C}_4\text{H}_9\text{O}]^+$, 351 (2) $[\text{M-C}_4\text{H}_9]^+$, 408 (1) $[\text{M}]^+$.

MS (EI, HR, 70 eV): $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$, $m/z = \text{ber.}: 475.1478$, $\text{gef.}: 475.1470$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2969$ (w), 1720 (s), 1604 (s), 1573 (s), 1525 (s), 1497 (m), 1452 (w), 1419 (s), 1404 (s), 1366 (m), 1296 (m), 1270 (s), 1222 (vs), 1151 (vs), 1122 (s), 1094 (m), 1057 (s), 1015 (m), 996 (m), 928 (w), 883 (m), 856 (s), 842 (vs) cm^{-1} .

8.4.15 Synthese von (*E*)-4-(4-(4-Fluorphenyl)-2-(phenyldiazenyl)thiazol-5-yl)pyridin-2-amin (**49**)



(*E*)-*tert*-Butyl-(4-(4-(4-fluorphenyl)-2-(phenyldiazenyl)thiazol-5-yl)pyridin-2-yl)carbammat (**48**) (201 mg, 0.42 mmol) wurde in 15 mL EE gelöst, mit 10 mL einer 6 M wässr. Salzsäurelösung versetzt und 6 h bei 55 °C gerührt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit einer 6 M Natriumhydroxidlösung neutralisiert und zweimal mit je 60 mL EE extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein roter, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 153 g (0.41 mmol, 97 %).

Smp.: 241 °C.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.06 (d, ³*J* = 5.1 Hz, 1 H, *H*-15), 8.05-8.02 (m, 2 H, *H*-8), 7.64 (m_c, 2 H, *H*-3), 7.16-7.11 (m, 3 H, *H*-9, *H*-10), 7.06 (m_c, 2 H, *H*-2), 6.64 (dd, ³*J* = 5.1 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz 1 H, *H*-16), 6.52 (s, 1 H, *H*-13), 4.54 (s, 2 H, NH₂) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 174.7 (*C*-6), 163.1 (d, ¹*J*_{CF} = 249.9 Hz, *C*-1), 159.0 (*C*-12), 151.7 (*C*-7) 151.4 (*C*-5), 149.2 (*C*-15), 141.4 (*C*-14), 133.4 (*C*-11), 133.0 (*C*-10), 131.2 (d, ³*J*_{CF} = 8.0 Hz, *C*-3), 130.1 (*C*-4), 129.6 (*C*-9), 124.3 (*C*-8), 115.7 (d, ²*J*_{CF} = 22.2 Hz, *C*-2), 114.4 (*C*-16), 108.3 (*C*-13) ppm.

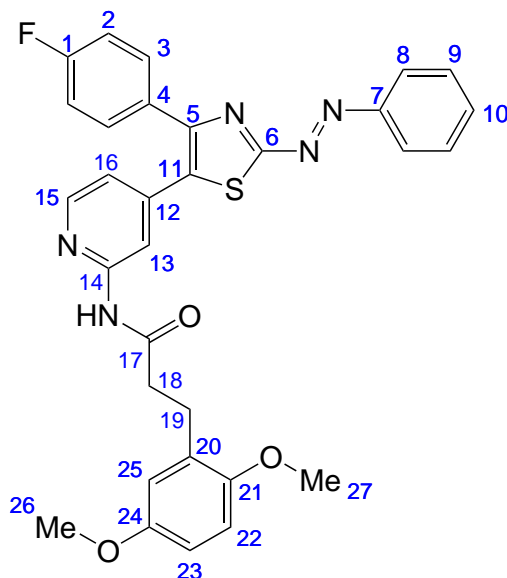
^{19}F -NMR (470 MHz, CDCl_3): $\delta = -112.3$ ppm.

MS (ESI-TOF, 70 eV, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$): m/z (%) = 376 [M]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{S}$, $m/z = \text{ber.}: 375.0954, \text{gef.}: 375.0957$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3408$ (w), 3319 (m), 3214 (m), 1636 (s), 1597 (s), 1544 (s), 1527 (m), 1498 (m), 1453 (m), 1422 (s), 1302 (w), 1235 (s), 1154 (m), 1093 (w), 1073 (w), 1014 (m), 981 (m), 931 (w), 888 (w), 838 (vs), 810 (s), 775 (s), 755 (s), 687 (vs), 650 (w), 574 (s), 530 (s), 491 (vs), 468 (s), 444 (m), 419 (m) cm^{-1} .

8.4.16 Synthese von (*E*)-3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-*N*-(4-(4-fluorphenyl)-2-(phenyldiazenyl)thiazol-5-yl)pyridin-2-yl)propanamid (**6**)



(*E*)-4-(4-(4-Fluorphenyl)-2-(phenyldiazenyl)thiazol-5-yl)pyridin-2-amin (**49**) (144 mg, 0.38 mmol) und 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)propionsäure (**19**) (122 mg, 0.58 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 15 mL trockenem EE gelöst, mit DIPEA (0.27 mL, 1.59 mmol) und T3P (0.87 mL, 1.46 mmol, 50 proz. in EE) versetzt und 24 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 mL deion. Wasser versetzt und die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde dreimal mit je 50 mL EE extrahiert, einmal mit 70 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen und die ver. org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel (Cyclohexan/EE, 1:1) filtriert und anschließend mittels Flash-Säulenchromatographie (Cyclohexan/EE, EE: 12 % → 100 %) gereinigt. Der ölige Rückstand wurde mit 5 mL eines 1:1-Gemisches aus Cyclohexan/EE gelöst, mit 10 mL *n*-Pentan überschichtet und 18 h zur Kristallisation bei 0 °C stehen gelassen. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, i. Vak. getrocknet und aus MeCN umkristallisiert. Es wurde ein orange farbener Feststoff erhalten. Ausbeute: 104 g (0.18 mmol, 48 %).

PSS (NMR, 500 MHz, DMSO- d_6): 28 % *cis*-Anteil nach Bestrahlung mit 435 nm.

Halbwertszeit (NMR, 500 MHz, DMSO-d₆): 13 min.

Halbwertszeit (UV, 25 °C, DMSO): 13 min.

Smp.: 177 °C.

R_f: 0.42 (Cyclohexan/EE, 1:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.44 (s, 1 H, *H*-13), 8.24 (s, 1 H, *NH*), 8.16 (dd, ³*J* = 5.1 Hz, ⁵*J* = 0.6 Hz 1 H, *H*-15), 8.07-8.03 (m, 2 H, *H*-8), 7.61 (m_c, 2 H, *H*-3), 7.59-7.53 (m, 3 H, *H*-9, *H*-10), 7.06 (m_c, 2 H, *H*-2), 6.92 (dd, ³*J* = 5.1 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz 1 H, *H*-16), 6.80-7.75 (m, 2 H, *H*-22, *H*-25), 6.75-6.70 (m, 1 H, *H*-23), 3.80 (s, 3 H, *H*-27), 3.74 (s, 3 H, *H*-26), 3.01 (m_c, 2 H, *H*-19), 2.69 (m_c, 2 H, *H*-18) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 175.2 (*C*-6), 171.5 (*C*-17), 163.2 (d, ¹*J*_{CF} = 248.5 Hz, *C*-1), 153.7 (*C*-24), 152.4 (*C*-14), 151.8 (*C*-7), 151.7 (*C*-21, *C*-5), 148.3 (*C*-15), 142.2 (*C*-12), 133.5 (*C*-10), 132.7 (*C*-11), 131.3 (d, ³*J*_{CF} = 8.3 Hz, *C*-3), 130.1 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.3 Hz, *C*-4), 129.8 (*C*-20), 129.58 (*C*-9), 124.3 (*C*-8), 119.6 (*C*-16), 116.6 (*C*-25), 115.8 (d, ²*J*_{CF} = 22.0 Hz, *C*-2), 114.0 (*C*-13), 112.0 (*C*-23), 111.3 (*C*-22), 55.9 (*C*-27), 55.8 (*C*-26), 33.0 (*C*-18), 26.7 (*C*-19) ppm.

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃): δ = -112.2 ppm.

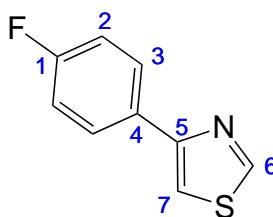
MS (ESI-TOF, 70 eV, CHCl₃/MeOH): *m/z* (%) = 568 [M]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₃₁H₂₆FN₅O₃S, *m/z* = ber.: 567.1740, gef.: 567.1738.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3264 (w), 2943 (w), 2829 (w), 2167 (w), 1695 (m), 1602 (m),

1558 (m), 1530 (m), 1502 (s), 1418 (s), 1313 (w), 1289 (s), 1219 (vs), 1173 (m), 1148 (m), 1047 (s), 966 (w), 903 (w), 840 (s), 802 (s), 810 (s), 773 (s), 685 (s), 649 (w), 624 (w), 574 (m), 535 (m), 515 (w), 500 (w), 460 (w), 420 (w), 404 (w) cm^{-1} .

8.4.17 Synthese von (4-Fluorphenyl)thiazol (**130**)



4-Fluorphenylboronsäure (**83**) (1.71 g, 12.2 mmol), Palladiumacetat (227 mg, 0.31 mmol, 5 mol%), Benzyltriethylammoniumchlorid (139 mg, 0.61 mmol, 10 mol%) und Cäsiumfluorid (1.39 mg, 9.15 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und jeweils dreimal evakuiert und mit Stickstoff geflutet. Es wurden 50 mL eines 1:1 Gemisches aus deion. Wasser und Toluol und 4-Bromthiazol (**129**) (1.00 g, 6.10 mmol) hinzugefügt und 24 h bei 90 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit 50 mL deion. Wasser versetzt und die org. Phase abgetrennt. Die wässr. Phase wurde einmal mit 100 mL EE extrahiert und die ver. org. Phasen einmal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/EE, 3:1) gereinigt. Es wurde ein gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 777 mg (4.34 mmol, 71 %).

Smp.: 49 °C.

R_f: 0.50 (Cyclohexan/EE, 3:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.87 (d, 4J = 1.96 Hz, 1 H, H-6), 7.91 (m_c,

2 H, *H*-3), 7.47 (d, $^4J = 1.96$ Hz, 1 H, *H*-7), 7.13 (m_c, 2 H, *H*-2) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 163.0$ (d, $^1J_{CF} = 248$ Hz, *C*-1), 155.6 (*C*-5), 153.1 (*C*-6), 130.7 (d, $^4J_{CF} = 3.2$ Hz, *C*-4), 128.3 (d, $^3J_{CF} = 8.2$ Hz, *C*-3), 115.9 (d, $^2J_{CF} = 21.8$ Hz, *C*-2), 112.3 (*C*-7) ppm.

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃): $\delta = -113.6$ ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 179 (100) [M]⁺.

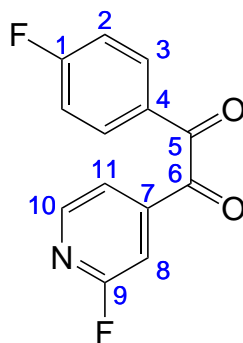
MS (EI, HR, 70 eV): C₉H₆FNS, $m/z = \text{ber.}: 179.0205, \text{gef.}: 179.0202$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3108$ (w), 3084 (w), 1903 (w), 1603 (m), 1525 (m), 1480 (s), 1428 (w), 1411 (w), 1314 (w), 1294 (m), 1254 (w), 1222 (s), 1181 (m), 1181 (m), 155 (s), 1098 (m), 1039 (m), 1012 (m), 965 (w), 905 (s). 881 (s), 830 (vs), 820 (vs) cm⁻¹.

8.5 Imidazolsysteme

8.5.1 Synthese von

1-(4-Fluorphenyl)-2-(2-fluorpyridin-4-yl)ethan-1,2-dion (67)



1-(4-Fluorphenyl)-2-(2-fluorpyridin-3-yl)ethanon (**11**) (2.00 g, 8.60 mmol) und Selenoxid (1.08 g, 9.60 mmol) wurden in 40 mL Essigsäure suspendiert und 2 h bei 95 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 50 mL EE verdünnt und es wurde über Celite filtriert. Das Filtrat wurde zweimal mit je 50 mL ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde zweifach säulenchromatographisch an Kieselgel (1. Cyclohexan/EE, 1:1, 2. Cyclohexan/EE, 1:3) gereinigt. Es wurde ein orange-gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 877 mg (3.55 mmol, 58 %) (Lit.:^[104] 45 %).

Smp.: 54 °C.

R_f: 0.60 (Cyclohexan/EE, 1:3).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.54 (d, ³J = 5.2 Hz, 1 H, H-10), 8.13 (m_c, 2 H, H-3), 7.82 (dt, ³J = 5.2 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H, H-11), 7.67 (m_c, 1 H, H-8), 7.47 (m_c, 2 H, H-2) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 190.3 (d, ⁴J_{CF} = 3.3 Hz, C-6), 189.6 (C-

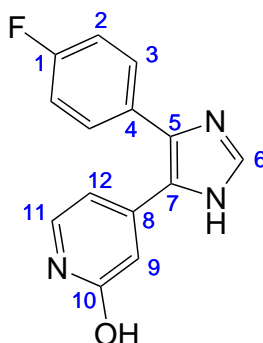
5), 166.3 (d, $^1J_{CF} = 256$ Hz, C-1), 163.6 (d, $^1J_{CF} = 237$ Hz, C-9), 149.4 (d, $^4J_{CF} = 14.5$ Hz, C-10), 144.4 (d, $^3J_{CF} = 7.3$ Hz, C-7), 133.6 (d, $^3J_{CF} = 10.7$ Hz, C-3), 128.7 (d, $^4J_{CF} = 2.59$ Hz, C-4), 121.3 (d, $^3J_{CF} = 4.87$ Hz, C-11), 116.5 (d, $^2J_{CF} = 22.4$ Hz, C-2), 109.5 (d, $^2J_{CF} = 39.7$ Hz, C-8) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3): $\delta = -66.4, -101.7$ ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 247 (2) $[\text{M}]^+$, 123 (100) $[\text{M-C}_6\text{H}_3\text{NOF}]^+$, 95 (66) $[\text{M-C}_5\text{H}_3\text{NF}]^+$.

MS (EI, HR, 70 eV): $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_2$ $m/z = \text{ber.}: 247.0445, \text{gef.}: 247.0446$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3081$ (w), 1684 (s), 1663 (s), 1595 (vs), 1563 (m), 1554 (w), 1506 (m), 1479 (w), 1405 (vs), 11294 (m), 1235 (vs), 1151 (vs), 1100 (m), 997 (m), 942 (m), 893 (w), 860 (m), 838 (vs), 802 (m), 763 (s), 742 (s), 676 (m), 632 (m), 605 (vs), 561 (m), 505 (m), 478 (m), 513 (s) cm^{-1} .

8.5.2 Synthese von 4-(4-(4-Fluorphenyl)-1*H*-imidazol-5-yl)pyridin-2-ol (**68**)

1-(4-Fluorphenyl)-2-(2-fluorpyridin-4-yl)ethan-1,2-diketon (**67**) (392 mg, 1.60 mmol) und Ammoniumacetat (1.23 g, 1.60 mmol) wurden in einem Mikrowellenvial vorgelegt und mit 8 mL Eisessig versetzt. Es wurde Formaldehyd (0.12 mL, 1.60 mmol, 37 proz., wässr. Lösung) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 180 °C mit 200 W Mikrowellenstrahlung behandelt (dabei entstand ein Druck von 15 bar). Das Reaktionsgemisch wurde nach Erkalten zu einer eisgekühlten 25 proz. Ammoniaklösung getropft. Es wurde vom entstandenen Niederschlag abfiltriert, mit deion. Wasser gewaschen und der Feststoff i. Vak. getrocknet. Es wurde ein beiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 293 mg (1.14 mmol, 71 %).

Smp.: Zersetzung ab 287 °C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.7 (s, 1 H, *NH*), 11.4 (s, 1 H, *OH*), 7.84 (s, 1 H, *H*-6), 7.50 (m_c, 2 H, *H*-3), 7.31-7.25 (m, 3 H, *H*-2, *H*-11), 6.38 (d, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1 H, *H*-9), 6.19 (d, ³*J* = 6.9 Hz, 1 H, *H*-12) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 162.5 (*C*-10), 161.9 (d, ¹*J*_{*CF*} = 244 Hz, *C*-1), 136.4 (*C*-6), 135.0 (*C*-11), 130.8 (d, ⁴*J*_{*CF*} = 7.4 Hz, *C*-3), 115.6 (d, ³*J*_{*CF*} = 21.9 Hz, *C*-2), 115.0 (*C*-9), 104.0 (*C*-12) ppm.

Aufgrund des elektrischen Kern-Quadrupolmoments des Stickstoffs fehlen im ¹³C-

NMR die Signale C-4, C-5, C-7 und C-8.

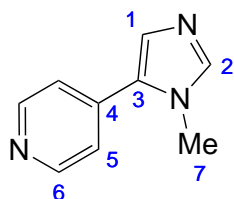
^{19}F -NMR (470 MHz, CDCl_3): $\delta = -73.5$ ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 255 (75) $[\text{M}]^+$, 236 (30) $[\text{M-F}]^+$.

MS (EI, HR, 70 eV): $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}$ $m/z = \text{ber.}: 255.0808$, gef.: 255.0802.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3114$ (w), 2913 (w), 1647 (vs), 1619 (s), 1519 (s), 1474 (m); 1449 (s), 1366 (m), 1326 (w), 1220 (s), 1192 (w), 1155 (m); 1132 (w), 1091 (w), 1069 (w), 1003 (w), 981 (s), 946 (m), 861 (m), 840 (s), 813 (s), 793 (vs), 745 (w), 716 (w), 677 (m) cm^{-1} .

8.5.3 Synthese von 4-(1-Methyl-1H-imidazol-5-yl)pyridin (79)



Unter Stickstoffatmosphäre wurden 4-Brompyridin-Hydrochlorid (**76**) (7.11 g, 36.5 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (273 mg, 1.22 mmol, 5 mol%), $\text{P}(2\text{-furyl})_3$ (567 mg, 2.44 mmol, 10 mol%) und Kaliumcarbonat (6.73 g, 48.7 mmol) vorgelegt und in 120 mL trockenem Dimethylformamid suspendiert. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit *N*-Methylimidazol (**78**) (2.00 g, 24.4 mmol) versetzt und unter Rühren auf 110 °C erhitzt. Nach 66 h wurde die Lösung auf Raumtemp. abgekühlt und mit einer Mischung aus EE und DCM (100 mL, 1:1) verdünnt. Es wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie (EE/ Methanol, Methanol: 2 % → 15 %) an Kieselgel gereinigt. Es wurde ein hygroskopischer, farbloser bis leicht gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 658 mg (4.14 mmol, 17 %) (Lit.:^[110] 66 %).

Smp.: Zersetzung bei 250 °C.

R_f: 0.04 (Cyclohexan/EE, 1:3).

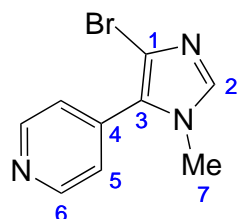
¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 8.63 (dd, ³*J* = 6.2 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, 2 H, *H*-6), 7.84 (s, 1 H, *H*-2), 7.63 (dd, ³*J* = 6.2 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, 2 H, *H*-5), 7.38 (s, 1 H, *H*-1), 3.89 (s, 3 H, *H*-7) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 150.7 (*C*-6), 142.7 (*C*-2), 139.8 (*C*-4), 132.1 (*C*-3), 130.3 (*C*-1), 123.5 (*C*-5), 33.7 (*C*-7) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 159 (92) [M]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₉H₉N₃ *m/z* = ber.: 159.0799, gef.: 159.0797.

IR (ATR): 3401 (w), 3090 (w), 1655 (w), 1604 (s), 1562 (m), 1543 (w), 1487 (m), 1419 (m), 1419 (m), 1355 (w), 1296 (m), 1224 (m), 1120 (m), 990 (m), 918 (m), 866 (m), 845 (m), 819 (s), 740 (w), 713 (m), 670 (m), 662 (m), 644 (s), 533 (s) cm⁻¹.

8.5.4 Synthese von 4-(4-Brom-1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)pyridin (**81**)

4-(1-Methyl-1*H*-imidazol-5-yl)pyridin (**79**) (637 mg, 4.01 mmol) wurde in 12 mL MeCN gelöst, mit *N*-Bromsuccinimid (749 mg, 4.2 mmol) versetzt und 6 h bei Raumtemp. gerührt. Im Anschluss wurde mit 180 mL Ethylacetat verdünnt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie (Cyclohexan/EE, EE: 17 % →100 %) an Kieselgel gereinigt. Es wurde ein leicht bräunlicher, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 102 mg (0.43 mmol, 11 %) (Lit.:^[110] 71 %).

Smp.: 107 °C.

R_f: 0.10 (Cyclohexan/EE, 1:3).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.73 (dd, ³*J* = 6.1 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, 2 H, *H*-6), 7.51 (s, 1 H, *H*-2), 7.37 (dd, ³*J* = 6.1 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, 2 H, *H*-5), 3.66 (s, 1 H, *H*-7) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 150.2 (*C*-6), 138.7 (*C*-2), 136.5(*C*-4), 127.5 (*C*-3), 123.9 (*C*-5), 116.3 (*C*-1), 33.6 (*C*-7) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 237 (100) [M]⁺.

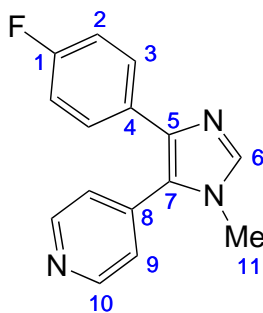
MS (EI, HR, 70 eV): C₉H₈BrN₃ *m/z* = ber.: 236.9899, gef.: 236.9902.

IR (ATR): 3078 (w), 3042 (w), 1705 (w), 1601 (m), 1553 (m), 1482 (m), 1454 (m),

1409 (m), 1352 (m), 1258 (m), 1241 (m), 1226 (m), 1192 (m), 1063 (w), 991 (m), 966 (m), 824 (s), 749 (w), 724 (m), 680 (m), 642 (s), 551 (s) cm^{-1} .

8.5.5 Synthese von

4-(4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)pyridin (**84**)



Unter Stickstoffatmosphäre wurden 4-(4-Brom-1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)pyridin (**81**) (85.7 mg, 0.36 mmol), 4-Fluorphenylboronsäure (**83**) (101 mg, 0.72 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (13.2 mg, 18.0 μmol , 2.5 mol%), BnEt_3NCl (4.10 mg, 18.0 μmol , 2.5 mol%) und Cäsiumfluorid (164 mg, 1.08 mmol) vorgelegt und mit 2.5 mL Toluol sowie 2.5 mL Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h unter Rückfluss erhitzt. Im Anschluss wurde die Lösung auf Raumtemp. abgekühlt, mit dreimal mit je 10 mL deion. Wasser gewaschen und dreimal mit je 10 mL EE extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (1. Cyclohexan/EE, EE: 70 % \rightarrow 100 %, 2. EE/Methanol, Methanol: 10 %) gereinigt. Es wurde ein blass brauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 38.2 mg (0.15 mmol, 41 %) (Lit.:^[110] 99 %).

Smp.: 134 °C.

R_f: 0.06 (Cyclohexan/EE, 1:3).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.70 (d, 3J = 4.7 Hz, 2 H, *H*-10), 7.61 (s, 1 H, *H*-6), 7.39 (*m_c*, 2 H, *H*-3), 7.25 (d, 3J = 4.7 Hz, 2 H, *H*-9), 6.94 (*m_c*, 2 H, *H*-2),

3.58 (s, 3 H, *H*-11) ppm.

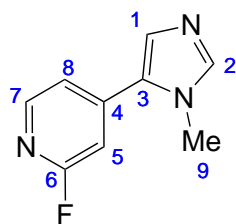
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 162.1 (d, $^1J_{CF}$ = 251 Hz, *C*-1), 150.6 (*C*-10), 139.3 (*C*-5), 138.8 (*C*-6), 138.5 (*C*-8), 130.0 (*C*-4), 128.9 (d, $^3J_{CF}$ = 8.0 Hz, *C*-3), 125.8 (*C*-7), 124.9 (*C*-9), 115.3 (d, $^2J_{CF}$ = 21.1 Hz, *C*-2), 32.6 (*C*-11) ppm.

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃): δ = -115.0 ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 253 (100) [M]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₁₅H₁₂FN₃ m/z = ber.: 253.1019, gef.: 253.1015.

IR (ATR): 3042 (w), 1605 (m), 1563 (w), 1540 (w), 1514 (s), 1488 (m), 1413 (m), 1375 (m), 1298 (w), 1248 (w), 1217 (s), 1156 (m), 1094 (m), 957 (m), 848 (m), 834 (s), 809 (s), 741 (m), 706 (w), 686 (m), 667 (w) cm⁻¹.

8.5.6 Synthese von 2-Fluor-4-(1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)pyridin (**80**)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 2-Fluor-4-brompyridin (**77**) (4.29 g, 24.4 mmol), Pd(OAc)₂ (135 mg, 0.60 mmol, 5 mol%), P(2-furyl)₃ (279 mg, 1.20 mmol, 10 mol%) und Cäsiumfluorid (3.71 g, 24.4 mmol) vorgelegt und jeweils drei mal evakuiert und mit Stickstoff geflutet. Es wurden 120 mL trockenes Toluol und *N*-Methylimidazol (**78**) (1.00 g, 12.2 mmol) hinzugefügt und 50 h bei 110 °C gerührt. Nach Erkalten wurde das Reaktionsgemisch über Celite filtriert und mit DCM nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mittels Flash-Säulenchromatographie (1. Cyclohexan/EE, EE: 5% → 100 %, 2. EE/Methanol, Methanol 3 % → 10 %) gereinigt. Es wurde ein beiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 911 mg (5.15 mmol, 42 %).

Smp.: 110 °C.

R_f: 0.08 (Cyclohexan/EE, 1:3).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.27 (d, ³J = 5.3 Hz, 1 H, *H*-7), 7.60 (s, 1 H, *H*-2), 7.35 (d, ⁵J = 1.1 Hz, 1 H, *H*-1), 7.24 (dt, ³J = 5.3 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H, *H*-8), 6.96 (m_c, 1 H, *H*-5), 3.80 (s, 3 H, *H*-9) ppm.

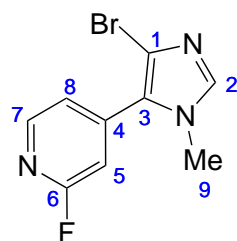
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 164.3 (d, ¹J_{CF} = 239 Hz, *C*-6), 148.3 (d, ³J_{CF} = 15.7 Hz, *C*-7), 142.6 (*C*-4), 141.3 (*C*-2), 130.9 (*C*-3), 119.5 (d, ⁴J_{CF} = 4.68 Hz, *C*-8), 107.1 (d, ²J_{CF} = 38.9 Hz, *C*-5), 33.2 (*C*-9) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3): $\delta = -66.9$ ppm.

MS (EI, HR, 70 eV): $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_3$, $m/z = \text{ber.}: 177.0702$, $\text{gef.}: 177.0701$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3097$ (w), 1698 (w), 1616 (s), 1561 (m), 1544 (m), 1497 (m), 1472 (m), 1418 (s), 1291 (m), 1258 (m), 1242 (m), 1183 (s), 1124 (s), 1054 (w), 995 (m), 925 (m), 877 (s), 860 (s), 826 (vs), 710 (m), 675 (m), 651 (vs) cm^{-1} .

8.5.7 Synthese von 4-(4-Brom-1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)-2-fluorpyridin (**82**)



2-Fluor-4-(1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)pyridin (**80**) (94 mg, 0.53 mmol) wurde in 35 mL MeCN gelöst, mit NBS (99 mg, 0.55 mmol) versetzt und 18 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/EE, 1:3) gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 106 mg (0.41 mmol, 78 %).

Smp.: 136 °C.

R_f: 0.07 (Cyclohexan/EE, 1:3).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 8.31$ (d, $^3J = 5.1$ Hz, 1 H, *H*-7), 7.50 (s, 1 H, *H*-2), 7.28 (*m_c*, 1 H, *H*-8), 7.03 (*m_c*, 1 H, *H*-5), 3.65 (s, 3 H, *H*-9) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 164.4$ (d, $^1J_{\text{CF}} = 240$ Hz, *C*-6), 148.6 (d, $^3J_{\text{CF}} = 15.2$ Hz, *C*-7), 141.8 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.5$ Hz, *C*-4), 139.7 (*C*-2), 127.3 (*C*-3),

122.1 (d, ${}^4J_{CF} = 4.2$ Hz, C-8), 117.0 (C-1), 110.0 (d, ${}^2J_{CF} = 38.9$ Hz, C-5), 34.1 (C-9) ppm.

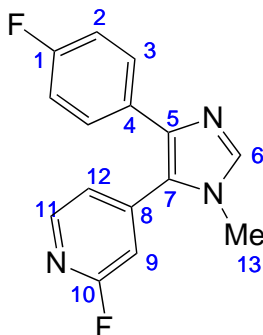
${}^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3): $\delta = -67.7$ ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 254 (100) $[\text{M}]^+$.

MS (EI, HR, 70 eV): $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrFN}_3$, $m/z = \text{ber.}: 254.9807$, $\text{gef.}: 254.9807$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3106$ (w), 1660 (w), 1614 (s), 1562 (m), 1547 (s), 1491 (m), 1410 (vs), 1355 (m), 1277 (m), 1250 (s), 1208 (s), 1180 (s), 1122 (m), 1060 (w), 996 (w), 971 (m), 880 (vs), 847 (vs), 831 (s), 789 (w), 738 (w), 722 (w) cm^{-1} .

8.5.8 Synthese von

2-Fluor-4-(4-(4-fluorphenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)pyridin (**85**)

4-(4-Brom-1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)-2-fluorpyridin (**82**) (199 mg, 1.12 mmol), 4-Fluorphenylboronsäure (**83**) (218 mg, 1.57 mmol), Pd[dppf]Cl₂ (29 mg, 0.04 mmol, 2.5 mol%), Cäsiumfluorid (355 mg, 2.33 mmol) und Benzyltriethylammoniumchlorid (9 mg, 0.04 mmol, 2.5 mol%) wurden unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt, dreimal evakuiert und mit Stickstoff geflutet. Es wurden 10.8 mL eines 1:1 Gemisches aus Toluol und Wasser hinzugegeben und 23 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit 10 mL deion. Wasser versetzt und dreimal mit je 25 mL EE extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden einmal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EE, EE: 17 % → 100 %) gereinigt. Es wurde ein brauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 144 mg (0.53 mmol, 76 %).

Smp.: 129 °C.

R_f: 0.16 (Cyclohexan/EE, 1:3).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.28 (d, ³J = 5.1 Hz, 1 H, H-11), 7.61 (s, 1 H, H-6), 7.39 (m_c, 2 H, H-3), 7.12 (dt, ³J = 5.1 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H, H-12), 6.96 (m_c, 2 H, H-2), 6.88 (bs, 1 H, H-9), 3.61 (s, 3 H, H-13) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.3$ (d, $^1J_{CF} = 240$ Hz, C-10), 162.4 (d, $^1J_{CF} = 247$ Hz, C-1), 148.7 (d, $^3J_{CF} = 15.7$ Hz, C-11), 144.0 (d, $^3J_{CF} = 9.2$ Hz, C-8), 140.3 (C-5), 139.3 (C-2), 129.9 (d, $^4J_{CF} = 4.2$ Hz, C-4), 129.2 (d, $^3J_{CF} = 8.1$ Hz, C-3), 124.8 (C-7), 122.7 (d, $^4J_{CF} = 3.1$ Hz, C-12), 115.6 (d, $^2J_{CF} = 21.5$ Hz, C-2), 110.6 (d, $^2J_{CF} = 37.7$ Hz, C-9), 33.9 (C-13) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3): $\delta = -66.1, -114.6$ ppm.

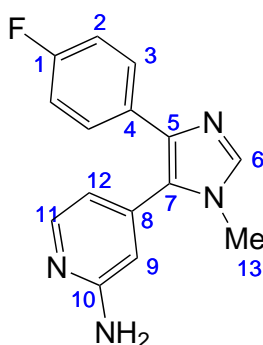
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 271 (100) $[\text{M}]^+$, 257 (10) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$.

MS (EI, HR, 70 eV): $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3$, $m/z = \text{ber.}: 271.0921$, $\text{gef.}: 271.0922$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3060$ (w), 1609 (s), 1541 (m), 1512 (s), 1473 (m), 1402 (s), 1320 (w), 1297 (w), 1221 (vs), 1154 (m), 1092 (m), 994 (w), 963 (w), 877 (s), 838 (vs), 816 (m), 742 (m), 730 (w), 710 (w) 688 (m), 657 (vs) cm^{-1} .

8.5.9 Synthese von

4-(4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)pyridin-2-amin (**86**)



Eine Suspension aus 2-Fluor-4-(4-(4-fluorphenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)pyridin (**85**) (399 mg, 1.47 mmol) in 6 mL wässr. Ammoniaklösung (25 proz.) wurde in einem Hochdruckreaktor unter Rühren auf 180 °C erhitzt. Nach 16 h wurde auf Raumtemp. abgekühlt und das Reaktionsgemisch mit deion. Wasser versetzt, abfiltriert,

mit deion. Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 360 mg (1.34 mmol, 91 %).

R_f: 0.09 (Cyclohexan/EE, 1:3).

Smp.: 194 °C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.00 (d, ³J = 4.2 Hz, 1 H, H-11), 7.78 (s, 1 H, H-6), 7.45 (m_c, 2 H, H-3), 7.10 (m_c, 2 H, H-2), 6.47 (d, ³J = 4.2 Hz, 1 H, H-12), 6.38 (s, 1 H, H-9), 6.05 (s, 2 H, NH₂), 3.49 (s, 3 H, H-13) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 161.3 (d, ¹J_{CF} = 242 Hz, C-1), 160.8 (C-10), 149.2 (C-11), 139.5 (C-8), 139.1 (C-6), 136.9 (C-5), 131.6 (C-4), 128.5 (d, ³J_{CF} = 7.8 Hz, C-3), 127.2 (C-7), 115.5 (d, ²J_{CF} = 21.0 Hz, C-2), 113.4 (C-12), 109.3 (C-9), 32.5 (C-13) ppm.

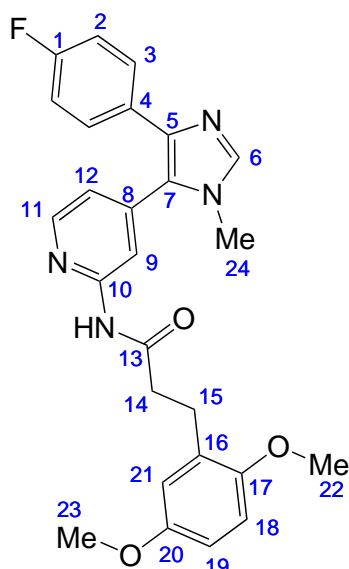
¹⁹F-NMR (470 MHz, DMSO-d₆): δ = -116.1 ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 268 (100) [M]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₁₅H₁₃FN₄, m/z = ber.: 268.1120, gef.: 268.1124.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3325 (w), 3156 (w), 2162 (w), 1650 (m), 1607 (m), 1571 (m), 1539 (m), 1514 (m), 1484 (m), 1439 (m), 1364 (w), 1240 (m), 1220 (m), 1190 (w), 1155 (w), 1093 (w), 1066 (w), 993 (w), 966 (w), 892 (w), 866 (w), 837 (s), 741 (w), 711 (w), 657 (m) cm⁻¹.

8.5.10 Synthese von 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-*N*-(4-(4-fluorphenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)pyridin-2-yl)propanamid (**4**)



4-(4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)pyridin-2-amin (**86**) (360 mg, 1.34 mmol) und 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)propansäure (**19**) (282 mg, 1.34 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 50 mL trockenem EE suspendiert. Das Reaktionsgemisch wurde mit DIPEA (0.94 mL, 5.42 mmol) und T3P (3.06 mL, 10.3 mmol, 50 proz. in EE) versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Nach 21 h wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemp. abgekühlt, dreimal mit je 30 mL deion. Wasser gewaschen und zweimal mit je 30 mL EE extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden zweimal mit je 20 mL mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Der im Filtrat ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Cyclohexan gewaschen. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie (Cyclohexan/EE, EE: 17 % → 100 %) an Kieselgel gereinigt. Der erhaltene Feststoff wurde aus Cyclohexan/EE (1:1) umkristallisiert. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 286 mg (0.62 mmol, 46 %).

R_f : 0.24 (Cyclohexan/EE, 1:3).

Smp.: 234 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.30 (s, 1 H, *H*-9), 8.25 (dd, ³*J* = 5.2 Hz, ⁵*J* = 0.8 Hz, 1 H, *H*-11), 8.19 (bs, 1 H, *NH*), 7.69 (s, 1 H, *H*-6), 7.44 (m_c, 2 H, *H*-3), 6.95 (m_c, 2 H, *H*-2), 6.91 (dd, ³*J* = 5.2 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1 H, *H*-12), 6.79 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 1 H, *H*-18), 6.77 (d, ⁴*J* = 3.0 Hz, 1 H, *H*-21), 6.73 (dd, ³*J* = 8.8 Hz, ⁴*J* = 3.0 Hz, 1 H, *H*-19), 3.82 (s, 3 H, *H*-22), 3.74 (s, 3 H, *H*-23), 3.65 (s, 3 H, *H*-24), 3.01 (m_c, 2 H, *H*-15), 2.71 (m_c, 2 H, *H*-14) ppm.

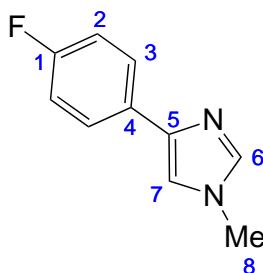
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 171.5 (*C*-13), 162.2 (d, ¹*J*_{CF} = 244 Hz, *C*-1), 153.5 (*C*-20), 152.1 (*C*-10), 151.6 (*C*-17), 148.4 (*C*-11), 140.5 (*C*-8), 138.9 (*C*-5), 138.6 (*C*-6), 129.7 (*C*-4), 129.6 (*C*-16), 129.1 (d, ³*J*_{CF} = 8.0 Hz, *C*-3), 126.1 (*C*-7), 121.1 (*C*-12), 116.5 (*C*-21), 115.3 (d, ²*J*_{CF} = 21.7 Hz, *C*-2), 114.5 (*C*-9), 111.8 (*C*-19), 111.2 (*C*-18), 55.8 (*C*-22), 55.7 (*C*-23), 37.9 (*C*-14), 32.9 (*C*-24), 26.6 (*C*-15) ppm.

¹⁹F-NMR (470 MHz, DMSO-d₆): δ = -114.7 ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 460 (19) [M]⁺, 267 (100) [M-C₁₅H₁₂FN₄]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₂₆H₂₅FN₄O₃, *m/z* = ber.: 460.1910, gef.: 460.1911.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3107 (w), 2835 (w), 1588 (m), 1608 (m), 1545 (m), 1509 (m), 1499 (m), 1421 (m), 1383 (m), 1278 (w), 1222 (s), 1182 (m), 1161 (m), 1123 (m), 1095 (w), 1052 (m), 1030 (w), 1003 (w), 970 (w), 890 (w), 854 (m), 836 (m), 801 (m), 750 (w), 709 (m), 699 (m), 656 (m) cm⁻¹.

8.5.11 Synthese von 4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol (**91**)

4-Fluorphenylboronsäure (**83**) (347 mg, 2.48 mmol), Pd[dppf]Cl₂ (36 mg, 0.05 mmol, 4 mol%), Cäsiumfluorid (283 mg, 1.86 mmol) und Benzyltriethylammoniumchlorid (23 mg, 0.10 mmol, 4 mol%) wurden unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und dreimal evakuiert und mit Stickstoff geflutet. Es wurde 4-Brom-1-methyl-1*H*-imidazol (**90**) (200 mg, 1.24 mmol), 10 mL eines 1:1 Gemisches aus Toluol und Wasser hinzugegeben und 24 h bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit 20 mL deion. Wasser versetzt und zweimal mit je 50 mL EE extrahiert. Die ver. org. Phase wurden einmal mit 50 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel (EE) filtriert und anschließend säulenchromatographisch mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EE, EE: 18 % → 100 %) gereinigt. Es wurde ein rosa-beige Feststoff erhalten.

Ausbeute: 183 mg (1.04 mmol, 84 %).

Smp.: 121 °C.

R_f: 0.25 (Cyclohexan/EE, 1:3).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (m_c, 2 H, *H*-3), 7.43 (s, 1 H, *H*-6), 7.08 (d, ⁴*J* = 1.29 Hz, 1 H, *H*-7), 7.04 (m_c, 2 H, *H*-2), 3.68 (s, 3 H, *H*-8) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 162.0 (d, ¹*J*_{CF} = 245 Hz, *C*-1), 141.7 (*C*-5), 138.1 (*C*-6), 130.6 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.1 Hz, *C*-4), 126.4 (d, ³*J*_{CF} = 7.9 Hz, *C*-3), 115.7

(C-7), 115.5 (d, $^2J_{CF} = 21.6$ Hz, C-2), 33.6 (C-8) ppm.

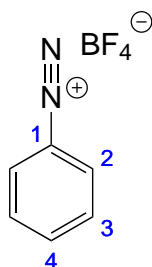
$^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3): $\delta = -116.1$ ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 176 (100) $[\text{M}]^+$, 161 (90) $[\text{M-CH}_3]^+$.

MS (EI, HR, 70 eV): $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FN}_2$, $m/z = \text{ber.}: 176.0750$, $\text{gef.}: 176.0748$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2949$ (w), 2364 (w), 1597 (w), 1558 (m), 1508 (m), 1489 (s), 1423 (w), 1356 (w), 1307 (w), 1291 (w), 1206 (s), 1154 (s), 1091 (m), 1062 (m), 1043 (w), 1013 (w), 942 (s), 837 (s), 825 (vs) 812 (s), 786 (m), 767 (s), 764 (s), 745 (s), 722 (w), 696 (s), 631 (m), 629 (w), 616 (s), 609 (s), 589 (s), 567 (m), 523 (m), 516 (m) cm^{-1} .

8.5.12 Synthese von Benzoldiazoniumtetrafluorborat (20)



Frisch destilliertes Anilin (**36**) (21.2 mL, 0.23 mol) wurde in 115 mL Tetrafluorbor-säure vorgelegt. Der dabei entstandene Feststoff wurde in 300 mL deion. Wasser gelöst. Das Gemisch wurde auf 0 °C gekühlt und langsam mit Natriumnitrit (18.0 g, 0.26 mol) in 40 mL deion. Wasser versetzt. Der dabei entstandene Feststoff wurde abfiltriert, einmal mit 40 mL Tetrafluorborsäure, zweimal mit je 40 mL Ethanol und fünfmal mit je 40 mL Diethylether gewaschen. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 33.1 g (0.17 mol, 74 %) (Lit.:^[159] 99 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3CN): $\delta = 8.49$ (m_c , 2 H, H-2), 8.26 (m_c , 1 H, H-4),

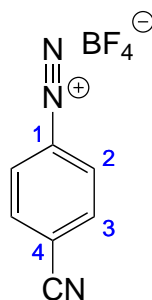
7.93 (m_c, 2 H, *H*-3) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃CN): δ = 143.0 (*C*-4), 133.4 (*C*-2), 132.8 (*C*-3), 130.1 (*C*-1) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3107 (w), 2295 (m), 1571 (m), 1462 (m), 1312 (m), 1290 (w), 1024 (vs), 989 (vs), 944 (s), 755 (vs), 665 (s), 531 (s), 521 (s) cm⁻¹.

Auf die Bestimmung des Schmelzpunktes und der Masse wurde aufgrund der Instabilität und des Explosionspotentials der Verbindung verzichtet.

8.5.13 Synthese von Cyanobenzoldiazoniumtetrafluorborat (**98**)



4-Aminobenzonitril (**159**) (1.11 g, 10.0 mmol) wurde in 4 mL deion. Wasser und 3.4 mL Tetrafluoroborsäure gelöst. Es wurde auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur Natriumnitrit (695 mg, 10.1 mmol) in 2 mL deion. Wasser langsam hinzugegeben. Es wurde 45 min unter Eiskühlung gerührt, anschließend wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und i. Vak. getrocknet. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.29 g (5.94 mol, 59 %) (Lit.:^[41] 86 %).

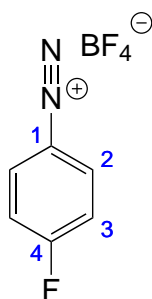
¹H-NMR (500 MHz, CD₃CN): δ = 8.66 (m_c, 2 H, *H*-3), 8.28 (m_c, 2 H, *H*-2) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃CN): δ = 133.8 (*C*-3), 136.3 (*C*-2), 125.0 (*C*-4), 116.5 (*C*-1) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3119 (m), 2290 (m), 2242 (w), 2006 (w), 1589 (m), 1416 (m), 1318 (w), 1298 (m), 1125 (m), 1035 (vs), 1015 (s), 973 (m), 843 (s), 807 (m), 701 (w) cm^{-1} .

Auf die Bestimmung des Schmelzpunktes und der Masse wurde aufgrund der Instabilität und des Explosionspotentials der Verbindung verzichtet.

8.5.14 Synthese von 4-Fluorbenzoldiazoniumtetrafluorborat (**97**)



4-Fluoranilin (**160**) (1.11 g, 10.0 mmol) wurde in 4 mL deion. Wasser und 3.4 mL Tetrafluorborsäure versetzt. Es wurde auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur Natriumnitrit (690 mg, 10.0 mmol) in 2 mL deion. Wasser langsam hinzuge tropft. Es wurde 45 min unter Eiskühlung gerührt, anschließend vom entstandenen Feststoff abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und i. Vak. getrocknet. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.17 g (5.58 mol, 56 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Aceton- d_6): δ = 9.05 (m_c , 2 H, H -2), 7.95 (m_c , 2 H, H -3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Aceton- d_6): δ = 169.6 (d, $^1J_{CF}$ = 270 Hz, C -4), 137.2 (d, $^3J_{CF}$ = 12.2 Hz, C -2), 119.8 (d, $^2J_{CF}$ = 25.5 Hz, C -3), 111.3 (d, $^4J_{CF}$ = 3.1 Hz, C -1) ppm.

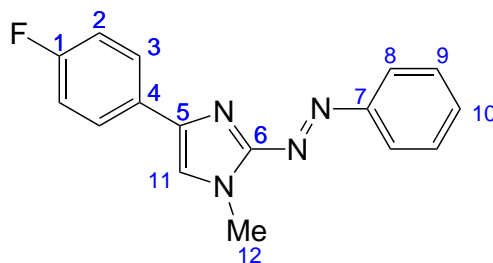
$^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, Aceton- d_6): δ = -86.8 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3120 (m), 2290 (m), 2242 (w), 2006 (w), 1589 (m), 1416 (m), 1318 (w), 1297 (m), 1125 (m), 1034 (vs), 1015 (s), 973 (m), 842 (s), 700 (w) cm^{-1} .

Auf die Bestimmung des Schmelzpunktes und der Masse wurde aufgrund der Instabilität und des Explosionspotentials der Verbindung verzichtet.

8.5.15 Synthese von

(*E*)-4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-2-(phenyldiazenyl)-1*H*-imidazol (**92**)



4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol (**91**) (206 mg, 1.17 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 6.5 mL trockenem Tetrahydrofuran gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ herunter gekühlt. Es wurde langsam *n*-BuLi (0.47 mL, 1.17 mmol, 2.5 M in *n*-Hexan) hinzugegeben und 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Im Anschluss wurde Benzoldiazoniumtetrafluorborat (**20**) (225 mg, 1.17 mmol) hinzugefügt. Nachdem das Reaktionsgemisch 19 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemp. erwärmt wurde, wurde die Reaktion mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) abgebrochen und die org. Phase dreimal mit je 10 mL mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Die wässr. Phase wurde zweimal mit je 10 mL Diethylether extrahiert und die ver. org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/ EE, EE: 30 % \rightarrow 50 %) an Kieselgel gereinigt. Es wurde ein braun-roter Feststoff erhalten. Ausbeute: 57 mg (0.20 mol, 17 %).

R_f: 0.19 (Cyclohexan/EE, 3:1).

Smp.: 167 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.02 (m_c, 2 H, *H*-8), 7.87 (m_c, 2 H, *H*-3), 7.53-7.47 (m, 2 H, *H*-9, *H*-10), 7.43 (s, 1 H, *H*-11), 7.08 (m_c, 2 H, *H*-2), 4.10 (s, 3 H, *H*-12) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 162.5 (d, ¹*J*_{CF} = 247 Hz, *C*-1), 153.3 (*C*-7), 152.4 (*C*-6), 142.2 (*C*-5), 131.5 (*C*-10), 129.4 (*C*-4), 129.1 (*C*-9), 127.1 (d, ³*J*_{CF} = 8.2 Hz, *C*-3), 123.2 (*C*-8), 119.4 (*C*-11), 115.5 (d, ²*J*_{CF} = 21.4 Hz, *C*-2), 33.1 (*C*-12) ppm.

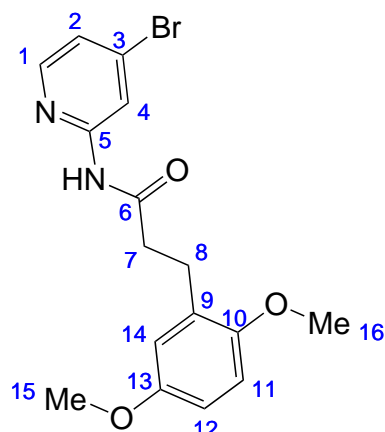
¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃): δ = -114.4 ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 280 (27) [M]⁺, 175 (5) [M-CH₁₀FN₂]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₁₆H₁₃FN₄, *m/z* = ber.: 280.1107, gef.: 280.1124.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1609 (w), 1552 (w), 1504 (m), 1427 (m), 1404 (m), 1306 (w), 1220 (s), 1152 (m), 1096 (w), 1057 (w), 1015 (w), 962 (w), 916 (w), 842 (s), 802 (m), 764 (s), 686 (s), 664 (w), 606 (w), 587 (m), 567 (m), 524 (s), 465 (m), 447 (w), 434 (w), 419 (w) cm⁻¹.

8.5.16 Synthese von

***N*-(4-Brompyridin-2-yl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)propanamid (95)**

4-Bromopyridin-2-amin (**94**) (412 mg, 2.38 mmol) und 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)propionsäure (**19**) (500 mg, 2.38 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und in 60 mL trockenem EE gelöst. Es wurde T3P (5.68 mL, 9.5 mmol, 50 proz. Lösung in EE) und DIPEA (1.75 mL, 10.3 mmol) hinzugefügt und 23 h bei 85 °C erhitzt. Nach Erkalten des Gemisches wurde auf 50 mL deion. Wasser gegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässr. Phase einmal mit 50 mL EE extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden einmal mit 100 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel filtriert (Cyclohexan/EE, 1:1) und anschließend aus Cyclohexan/Methanol (1:2) umkristallisiert. Es wurde ein farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 498 mg (1.36 mmol, 57 %).

R_f : 0.49 (Cyclohexan/EE, 1:1).

Smp.: 133 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.50 (bs, 1 H, *H*-4), 8.11 (bs, 1 H, NH), 8.05 (d, 3J = 5.3 Hz, 1 H, *H*-1), 7.18 (dd, 3J = 5.3 Hz, 4J = 1.5 Hz, 1 H, *H*-2), 6.79-6.75

(m, 2 H, *H*-11, *H*-14), 6.72 (dd, $^3J = 8.7$ Hz, $^4J = 3.1$ Hz, 1 H, *H*-12), 3.80 (s, 3 H, *H*-16), 3.74 (s, 3 H, *H*-15), 3.00 (m_c, 2 H, *H*-8), 2.68 (m_c, 2 H, *H*-7) ppm.

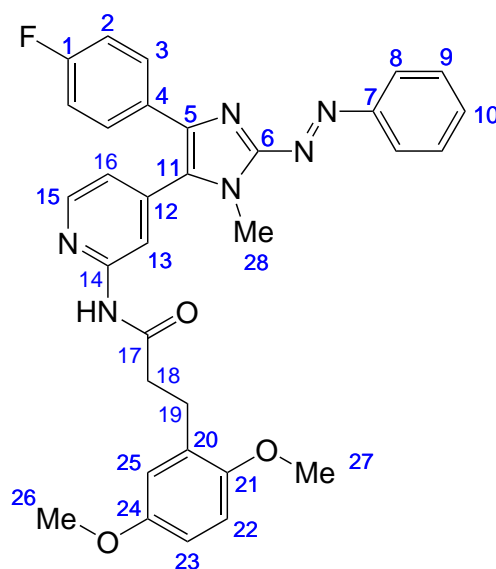
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.3$ (*C*-6), 153.6 (*C*-13), 152.0 (*C*-5), 151.6 (*C*-10), 148.1 (*C*-1), 134.7 (*C*-3), 129.6 (*C*-9), 123.0 (*C*-2), 117.1 (*C*-4), 116.4 (*C*-14), 111.9 (*C*-12), 111.2 (*C*-11), 55.8 (*C*-15), 55.7 (*C*-16), 37.9 (*C*-7), 26.6 (*C*-8) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 364 (37) $[\text{M}]^+$, 334 (88) $[\text{M-CH}_3\text{O}]^+$, 172 (74) $[\text{M-C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3]^+$.

MS (EI, HR, 70 eV): $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$, $m/z = \text{ber.}: 364.0423$, $\text{gef.}: 364.0434$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3237$ (w), 3199 (w), 3067 (w), 2996 (w), 2961 (w), 2837 (w), 1692 (s), 1575 (vs), 1520 (s), 1473 (w), 1463 (m), 1445 (m), 1427 (m), 1405 (s), 1366 (m), 1294 (m), 1278 (m), 1252 (m), 1221 (s), 1168 (s), 1125 (m), 1108 (w), 1094 (m), 1054 (m), 1030 (s), 1006 (m), 962 (w), 931 (m), 894 (w), 867 (m), 797 (s), 761 (m), 738 (m), 708 (m), 690 (vs) cm^{-1} .

8.5.17 Synthese von

(*E*)-3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-*N*-(4-(4-(4-fluorphenyl)-1-methyl-2-(phenyldiazenyl)-1*H*-imidazol-5-yl)pyridin-2-yl)propanamid (7)

(*E*)-4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-2-(phenyldiazenyl)-1*H*-imidazol (**92**) (56.9 mg, 0.20 mmol), *N*-(4-Bromopyridin-2-yl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)propanamid (**95**) (148 mg, 0.41 mmol), Pd(OAc)₂ (1.40 mg, 6.24 μmol, 3 mol%) und Kaliumcarbonat (84.2 mg, 0.61 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und mit 2.2 mL DMAc versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren auf 150 °C erhitzt. Nach 19 h wurde auf Raumtemp. abgekühlt und über Celite filtriert. Es wurde mit EE nachgewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie (Cyclohexan/EE, EE: 12% → 100%) an Kieselgel gereinigt. Der Rückstand wurde in Cyclohexan/EE (1:1) gelöst und mit *n*-Pentan überschichtet. Das Gemisch wurde 18 h bei 0 °C zur Kristallisation stehen gelassen. Der entstandene Feststoff wurde filtriert und aus MeCN umkristallisiert. Es wurde ein roter Feststoff erhalten.

Ausbeute: 12.5 mg (0.04 mmol, 11 %).

PSS (NMR, 300 MHz, DMSO-d₆): 73 % *cis*-Anteil nach Bestrahlung mit 420 nm.

Halbwertszeit (NMR, 300 MHz, DMSO-d₆): 3.2 h.

R_f: 0.46 (Cyclohexan/EE, 1:1).

Smp.: 213 °C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.7 (s, 1 H, NH), 8.50 (d, ³J = 5.1 Hz, 1 H, H-15), 8.21 (s, 1 H, H-13), 8.00 (m_c, 2 H, H-8), 7.64-7.59 (m, 3 H, H-9, H-10), 7.51 (m_c, 2 H, H-3), 7.25 (dd, ³J = 5.1 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, H-16), 7.17 (m_c, 2 H, H-2), 6.86 (d, ³J = 8.8 Hz, 1 H, H-22), 6.77 (d, ⁴J = 3.1 Hz, 1 H, H-25), 6.73 (dd, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 3.1 Hz, 1 H, H-23), 3.89 (s, 3 H, H-28), 3.72 (s, 3 H, H-27), 3.66 (s, 3 H, H-26), 2.81 (m_c, 2 H, H-19), 2.67 (m_c, 2 H, H-18) ppm

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 171.9 (C-17), 161.7 (d, ¹J_{CF} = 247 Hz, C-1), 154.3 (C-14), 153.0 (C-24), 152.8 (C-7), 151.9 (C-6), 151.2 (C-18), 149.0 (C-15), 139.0 (C-12), 138.4 (C-5), 131.9 (C-10), 130.3 (C-11), 129.9 (C-20), 129.7 (C-4), 129.6 (C-9), 129.0 (d, ³J_{CF} = 8.2 Hz, C-3), 122.8 (C-8), 120.4 (C-16), 115.9 (C-25), 115.4 (d, ²J_{CF} = 20.3 Hz, C-2), 114.3 (C-13), 111.5 (C-22), 111.2 (C-23), 55.7 (C-27), 55.3 (C-26), 36.0 (C-18), 31.4 (C-28), 25.2 (C-19) ppm.

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃): δ = -114.0 ppm.

MS (MALDI-MS-TOF): m/z = 565 [M+H]⁺.

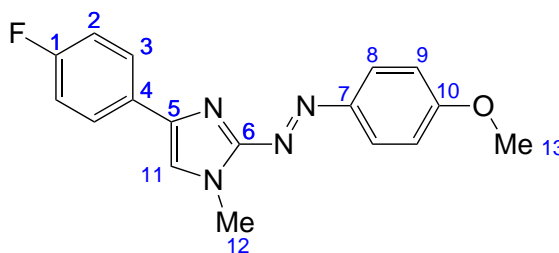
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 564 (42) [M]⁺, 533 (17) [M-C₃₁H₂₆FN₆]⁺, 371 (24) [M-C₂₁H₁₆FN₆]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₃₂H₂₉FN₆O₃, m/z = ber.: 564.2273, gef.: 564.2285.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2928 (w), 2325 (w), 2168 (w), 2050 (w), 1685 (m), 1560 (m),

1606 (m), 1500 (s), 1419 (m), 1221 (s), 1156 (m), 1124 (w), 1050 (m), 840 (m), 803 (m), 771 (m), 751 (m), 685 (m), 593 (w), 532 (w), 494 (w), 464 (w), 407 (w) cm^{-1} .

8.5.18 Synthese von (*E*)-4-(4-Fluorphenyl)-2-((4-methoxyphenyl)diazenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol (**100**)



4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol (**91**) (421 mg, 2.39 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und in 13 mL trockenem THF gelöst. Es wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und bei dieser Temperatur *n*-BuLi (0.96 mL, 2.39 mmol, 2.5 M in *n*-Hexan) langsam hinzuge tropft. Es wurde 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend 4-Methoxybenzoldiazoniumtetrafluorborat (**161**) (583 mg, 2.39 mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h gerührt. Dabei wurde das Trockenisbad zur langsamen Erwärmung nicht entfernt. Die Reaktion wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) abgebrochen und die org. Phase dreimal mit je 30 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Es wurde zweimal mit je 50 mL DCM extrahiert, die ver. org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/EE, 3:1) vorgereinigt und anschließend mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EE, EE: 12 % \rightarrow 100 %) gereinigt. Es wurde ein braun-roter Feststoff erhalten.

Ausbeute: 171 mg (0.55 mmol, 23 %).

R_f : 0.07 (Cyclohexan/EE, 3:1).

Smp.: Zersetzung ab $159\text{ }^{\circ}\text{C}$.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.03$ (m_c, 2 H, *H*-8), 7.87 (m_c, 2 H, *H*-3), 7.38 (s, 1 H, *H*-11), 7.08 (m_c, 2 H, *H*-2), 7.01 (m_c, 2 H, *H*-9), 4.06 (s, 3 H, *H*-12), 3.90 (s, 3 H, *H*-13) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 162.4$ (d, $^1J_{CF} = 245$ Hz, *C*-1), 162.6 (*C*-10), 152.6 (*C*-6), 147.7 (*C*-7), 141.7 (*C*-5), 129.6 (d, $^4J_{CF} = 3.1$ Hz, *C*-4), 127.0 (d, $^3J_{CF} = 8.1$ Hz, 3), 125.3 (*C*-8), 119.0 (*C*-11), 115.4 (d, $^2J_{CF} = 21.7$ Hz, *C*-2), 114.3 (*C*-9), 55.6 (*C*-13), 32.9 (*C*-12) ppm.

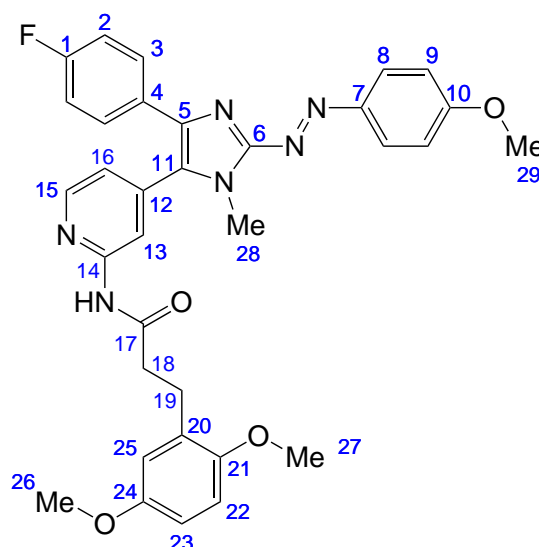
¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃): $\delta = -114.8$ ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 310 (19) [M]⁺, 281 (100) [M-CH₃O]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₁₇H₁₅FN₄O, $m/z = \text{ber.}: 310.1230$, $\text{gef.}: 310.1230$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2839$ (w), 1979 (w), 1598 (m), 1578 (m), 1550 (m), 1501 (s), 1426 (m), 1404 (m), 1316 (w), 1293 (w), 1248 (s), 1218 (s), 1143 (s), 1095 (m), 1054 (w), 1027 (s), 959 (m), 929 (w), 834 (vs), 809 (s), 770 (s), 730 (w), 688 (m), 669 (w) cm⁻¹.

8.5.19 Synthese von (*E*)-3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-*N*-(4-(4-(4-fluorphenyl)-2-((4-methoxyphenyl)diazenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)pyridin-2-yl)propanamid (104)



E)-4-(4-Fluorphenyl)-2-((4-methoxyphenyl)diazenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol (**100**) (107 mg, 0.34 mmol), *N*-(4-Brompyridin-2-yl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)propanamid (**95**) (248 mg, 0.68 mmol), Palladiumacetat (2.3 mg, 0.01 mmol, 3 mol%) und Kaliumcarbonat (141 mg, 1.02 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt, in 5 mL DMAc gelöst und 18 h bei 150 °C gerührt. Nach Erkalten wurde mit EE verdünnt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel (Cyclohexan/EE, 1:1) filtriert und anschließend mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EE, EE: 12 % → 100 %) gereinigt. Der Rückstand wurde in 2 mL Cyclohexan/EE (1:1) aufgenommen, mit 5 mL DCM überschichtet und zur Kristallisation 18 h bei 0 °C stehen gelassen. Es wurde vom entstandenen Feststoff abfiltriert und zweifach aus MeCN umkristallisiert. Es wurde ein roter, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 35 mg (0.06 mmol, 17 %).

PSS (NMR, 300 MHz, DMSO- d_6): 74 % *cis*-Anteil nach Bestrahlung mit 420 nm.

Halbwertszeit (NMR, 300 MHz, DMSO-d₆): 22.6 min.

R_f: 0.35 (Cyclohexan/EE, 1:1).

Smp.: 223 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 10.7 (bs, 1 H, NH), 8.48 (dd, ³J = 5.1 Hz, ⁵J = 0.7 Hz, 1 H, H-17), 8.19 (s, 1 H, H-15), 8.00 (m_c, 2 H, H-8), 7.49 (m_c, 2 H, H-3), 7.23 (dd, ³J = 5.1 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, H-18), 7.18-7.12 (m, 4 H, H-2, H-9), 6.86 (d, ³J = 8.9 Hz, 1 H, H-24), 6.77 (dd, ³J = 8.9 Hz, ⁴J = 3.1 Hz, 1 H, H-25), 3.89 (s, 3 H, H-11), 3.85 (s, 3 H, H-12), 3.72 (s, 3 H, H-29), 3.66 (s, 3 H, H-28), 2.80 (m_c, 2 H, H-21), 2.66 (m_c, 2 H, H-20) ppm.

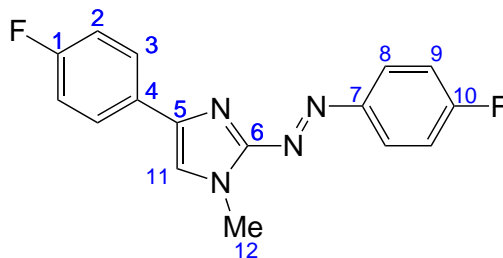
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 171.8 (C-19), 162.6 (C-10), 161.5 (d, ¹J_{CF} = 248 Hz, C-1), 153.0 (C-26), 152.8 (C-14), 152.0 (C-6), 151.2 (C-23), 149.0 (C-17), 147.2 (C-7), 139.2 (C-16), 138.0 (C-5), 129.9 (C-22), 129.5 (C-13), 128.9 (d, ³J_{CF} = 8.3 Hz, C-3), 124.9 (C-8), 120.4 (C-27), 115.4 (d, ²J_{CF} = 21.5 Hz, C-2), 114.8 (C-9), 114.3 (C-15), 111.5 (C-24), 111.2 (C-25), 55.8 (C-29, C-11), 55.2 (C-28), 36.0 (C-20), 31.2 (C-22), 25.2 (C-21) ppm.

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃): δ = -114.5 ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 594 (15) [M]⁺, 565 (100) [M-CH₃O]⁺.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3268 (w), 2950 (w), 2034 (w), 1689 (m), 1598 (s), 1546 (m), 1525 (m), 1502 (vs), 1418 (s), 1382 (m), 1310 (m), 1288 (m), 1257 (s), 1221 (vs), 1139 (s), 1044 (m), 1104 (w), 968 (m), 896 (m), 839 (vs), 739 (m), 698 (m), 671 (m) cm⁻¹.

8.5.20 Synthese von (*E*)-4-(4-Fluorphenyl)-2-((4-fluorphenyl)diazenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol (101)



4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol (**91**) (322 mg, 1.83 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 15 mL trockenem THF gelöst und auf -78 °C runtergekühlt. Es wurde langsam *n*-BuLi (0.73 mL, 1.83 mmol, 2.5 M in *n*-Hexan) hinzuge tropft und 30 min bei -78 °C gerührt. Im Anschluss wurde 4-Fluorbenzoldiazoniumtetrafluorborat (**97**) (419 mg, 2.18 mmol) hinzugefügt. Nachdem das Reaktionsgemisch 18 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemp. erwärmt wurde, wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) abgebrochen und die org. Phase dreimal mit je 20 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Es wurde dreimal mit je 30 mL DCM extrahiert und die ver. org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde zweifach mittels Flash-Säulenchromatographie (1. Cyclohexan/ EE, EE: 6 % → 50 %, 2. DCM/*n*-Pentan, DCM: 12 % → 100 %) an Kieselgel gereinigt. Es wurde ein orange, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 100 mg (0.34 mol, 19 %).

R_f : 0.16 (Cyclohexan/EE, 3:1).

Smp.: 208 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Aceton- d_6): δ = 8.05 (m_c , 2 H, *H*-8), 7.96 (m_c , 2 H, *H*-3), 7.93 (s, 1 H, *H*-11), 7.36 (m_c , 2 H, *H*-9), 7.18 (m_c , 2 H, *H*-2), 4.14 (s, 3 H, (m_c , 2 H, *H*-12) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 165.3$ (d, $^1J_{CF} = 251$ Hz, C-10), 163.2 (d, $^1J_{CF} = 244$ Hz, C-1), 153.1 (C-6), 151.2 (d, $^4J_{CF} = 3.1$ Hz, C-7), 142.3 (C-4), 131.5 (d, $^5J_{CF} = 3.1$ Hz, C-5), 127.7 (d, $^3J_{CF} = 8.0$ Hz, C-3), 125.8 (d, $^3J_{CF} = 9.0$ Hz, C-8), 122.0 (C-11), 117.1 (d, $^2J_{CF} = 22.9$ Hz, C-9), 116.2 (d, $^2J_{CF} = 21.9$ Hz, C-2), 33.6 (C-12) ppm.

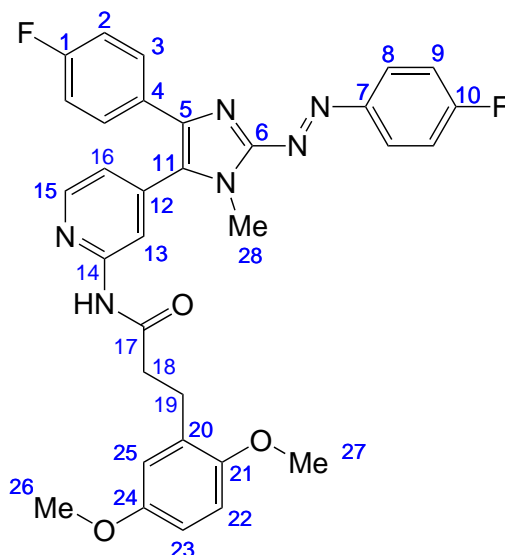
$^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3): $\delta = -110.8, -116.6$ ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 298 (19) $[\text{M}]^+$, 175 (3) $[\text{M-CH}_6\text{FN}_2]^+$, 95 (100) $[\text{M-C}_{10}\text{H}_8\text{FN}_4]^+$.

MS (EI, HR, 70 eV): $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_4$, $m/z = \text{ber.}: 298.1030$, $\text{gef.}: 298.1024$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2251$ (w), 2007 (w), 1900 (w), 1589 (m), 1551 (m), 1500 (m), 1425 (m), 1404 (m), 1307 (m), 1289 (m), 1274 (m), 1214 (s), 1155 (m), 1138 (m), 1091 (m), 1053 (m), 1006 (m), 958 (m), 929 (m), 840 (vs), 812 (m), 773 (s), 727 (m), 718 (m), 687 (m) cm^{-1} .

8.5.21 Synthese von (*E*)-3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-*N*-(4-(4-(4-fluorphenyl)-2-((4-fluorphenyl)diazenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)pyridin-2-yl)propanamid (105**)**



(*E*)-4-(4-Fluorphenyl)-2-((4-fluorphenyl)diazenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol (**101**) (98 mg, 0.33 mmol), *N*-(4-Brompyridin-2-yl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)propanamid (**95**) (242 mg, 0.66 mmol), Palladiumacetat (2.3 mg, 0.01 mmol, 3 mol%) und Kaliumcarbonat (134 mg, 0.99 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt, in 5 mL DMAc gelöst und 18 h bei 150 °C gerührt. Nach Erkalten wurde mit EE verdünnt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel (Cyclohexan/EE, 1:1) filtriert und anschließend mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EE, EE: 12 % → 100 %) gereinigt. Es wurde aus MeCN umkristallisiert. Es wurde ein roter, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 35 mg (589 μ mol, 18 %).

PSS (NMR, 300 MHz, DMSO- d_6): 85 % *cis*-Anteil nach Bestrahlung mit 420 nm.

Halbwertszeit (NMR, 300 MHz, DMSO- d_6): 2.4 h.

R_f: 0.18 (Cyclohexan/EE, 3:1).

Smp.: 218 °C.

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ = 9.48 (bs, 1 H, NH), 8.30 (dd, ³*J* = 5.0 Hz, ⁵*J* = 0.8 Hz, 1 H, H-15), 8.28 (bs, 1 H, H-13), 7.96 (m_c, 2 H, H-8), 7.48 (m_c, 2 H, H-3), 7.25 (m_c, 1 H, H-9), 7.06 (dd, ³*J* = 5.0 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1 H, H-16), 6.94 (m_c, 2 H, H-2), 6.73 (d, ³*J* = 8.8 Hz, H-22), 6.70 (d, ⁴*J* = 3.1 Hz, 1 H, H-25), 6.59 (dd, ³*J* = 8.8 Hz, ⁴*J* = 3.1 Hz, 1 H, H-23), 3.87 (s, 3 H, H-28), 3.65 (s, 3 H, H-27), 3.57 (s, 3 H, H-26), 2.83 (m_c, 2 H, H-19), 2.68 (m_c, 2 H, H-18) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): δ = 172.3 (C-17), 164.5 (d, ¹*J*_{CF} = 251 Hz, C-10), 162.1 (d, ¹*J*_{CF} = 240 Hz, C-1), 153.4 (C-24), 153.3 (C-12), 152.3 (C-6), 151.7 (C-21), 150.2 (d, ⁴*J*_{CF} = 2.9 Hz, C-7), 149.5 (C-15), 139.5 (C-14), 138.9 (C-5), 130.8 (C-11), 130.4 (C-20), 130.2 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.1 Hz, C-4), 129.5 (d, ³*J*_{CF} = 8.2 Hz, C-3), 125.7 (d, ³*J*_{CF} = 9.0 Hz, C-8), 120.9 (C-16), 117.1 (d, ²*J*_{CF} = 23.2 Hz, C-9), 116.4 (C-25), 115.9 (d, ²*J*_{CF} = 22.2 Hz, C-2), 114.8 (C-13), 112.0 (C-22), 111.7 (C-23), 55.2 (C-26), 55.7 (C-27), 36.5 (C-18), 31.9 (C-28), 25.7 (C-19) ppm.

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃): δ = -110.3, -116.2 ppm.

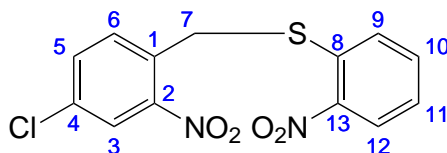
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 582 (22) [M]⁺, 553 (41) [M-CH₃HO]⁺, 521 (10) [M-C₂H₆O₂]⁺, 444 (3) [M-C₈H₁₀O₂]⁺, 389 (21) [M-C₁₁H₁₄O₃]⁺, 95 (100) [C₂₆H₂₄FN₆O₃]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₃₂H₂₈F₂N₆O₃, *m/z* = ber.: 582.2191, gef.: 582.2162.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3261 (w), 2942 (w), 2168 (w), 1974 (w), 1662 (m), 1604 (m), 1592 (m), 1544 (m), 1498 (s), 1451 (m), 1421 (m), 1399 (m), 1316 (m), 1284 (w), 1221 (vs), 1178 (m), 1155 (m), 1135 (m), 1092 (m), 1047 (m), 932 (w), 840 (s), 814 (m), 798 (m), 776 (m), 743 (m), 710 (m), 696 (m), 665 (m) cm⁻¹.

8.6 Diazocinvorstufen

8.6.1 Synthese von (4-Chlor-2-nitrobenzyl)(2-nitrophenyl)sulfan (**113**)



1,2-Bis(2-nitrophenyl)disulfan (**112**) (1.65 g, 5.34 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 60 mL trockenem THF gelöst, mit Natriumborhydrid (606 mg, 16.0 mmol) versetzt und 1 h bei 60 °C erhitzt. Dabei färbte sich die zunächst gelbe Lösung zügig von orange zu rot und schließlich zu schwarz-rot. Die Temperatur wurde auf 45 °C gesenkt und 4-Chlor-1-(chloromethyl)-2-nitrobenzol (**109**) (2.00 g, 9.70 mmol) hinzugefügt. Dabei entfärbte sich das Reaktionsgemisch zu hellgelb. es wurde 2.5 h bei 45 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegeben und nachdem dieses geschmolzen war, wurde auf deion. Wasser gegeben und dreimal mit je 60 mL DCM extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie (*n*-Pentan/DCM, DCM: 8 % → 66 %) gereinigt. Die Produktfraktion wurde in wenig DCM gelöst, mit der doppelten Menge *n*-Pentan überschichtet und zur Kristallisation bei 0 °C 18 h stehen gelassen. Der dabei entstandene Feststoff wurde abfiltriert und i. Vak. getrocknet. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.55 g (4.77 mmol, 49 %).

Smp.: 119 °C.

R_f: 0.32 (*n*-Pentan/DCM, 2:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.20 (dd, ³J = 8.16 Hz, ⁴J = 2.14 Hz, 1 H, *H*-5), 8.05 (d, ⁴J = 2.14 Hz, 1 H, *H*-3), 7.61-7.52 (m, 3 H, *H*-6, *H*-10, *H*-9), 7.35 (d, ³J = 8.16 Hz, 1 H, *H*-12), 7.32 (dt, ³J = 7.13 Hz, ⁴J = 1.21 Hz, 1 H, *H*-11), 4.55

(s, 1 H, *H*-7) ppm.

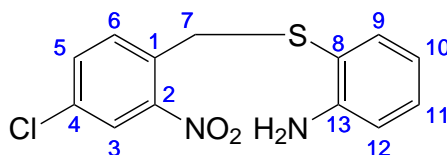
^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.2$ (*C*-8), 146.8 (*C*-4), 135.4 (*C*-9), 134.8 (*C*-1), 133.7 (*C*-6), 133.6 (*C*-10), 133.1 (*C*-13), 129.4 (*C*-2), 127.7 (*C*-12), 126.1 (*C*-5), 125.8 (*C*-11), 125.6 (*C*-3), 34.2 (*C*-7) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 323 (4) $[\text{M}]^+$, 170 (81) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{S}]^+$, 138 (55) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_6\text{ClNO}_2]^+$.

MS (EI, HR, 70 eV): $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$, $m/z = \text{ber.}: 323.9972$, $\text{gef.}: 323.9973$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3097$ (w), 1593 (m), 1565 (m), 1526 (m), 1506 (vs), 1456 (m), 1436 (m), 1332 (vs), 1305 (s), 1258 (m), 1159 (m), 1135 (m), 1107 (s), 1044 (m), 892 (m), 881 (m), 854 (m), 812 (m), 729 (vs), 680 (m), 652 (m), 551 (w), 532 (w) cm^{-1} .

8.6.2 Synthese von 2-((4-Chlor-2-nitrobenzyl)thio)anilin (**123**)



2,2'-Disulfandiyldianilin (**122**) (1.62 g, 6.51 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 40 mL trockenem THF gelöst, mit Natriumborhydrid (671 mg, 17.7 mmol) versetzt und 1 h bei 60 °C erhitzt. Anschließend wurde auf 45 °C abgekühlt und 4-Chlor-1-(chloromethyl)-2-nitrobenzol (**109**) (2.44 g, 11.8 mmol) hinzugefügt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde auf Raumtemp. abgekühlt, auf deion. Wasser gegeben und dreimal mit je 100 mL DCM extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EE, EE: 12 % → 100 %) gereinigt. Es wurde ein roter Feststoff erhal-

ten.

Ausbeute: 2.10 g (7.12 mmol, 60 %).

Smp.: 68 °C.

R_f: 0.62 (Cyclohexan/EE, 1:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.96 (d, 4J = 2.2 Hz, 1 H, *H*-3), 7.34 (dd, 3J = 8.3 Hz, 4J = 2.2 Hz, 1 H, *H*-5), 7.13 (m_c, 1 H, *H*-10), 7.04 (dd, 3J = 7.8 Hz, 4J = 1.5 Hz, 1 H, *H*-9), 6.91 (d, 3J = 8.3 Hz, 1 H, *H*-6), 6.70 (dd, 3J = 8.0 Hz, 4J = 1.3 Hz, 1 H, *H*-12), 6.57 (dt, 3J = 7.5 Hz, 4J = 1.3 Hz, 1 H, *H*-11), 4.31 (bs, 1 H, 2 H, NH₂), 4.21 (s, 2 H, *H*-7) ppm.

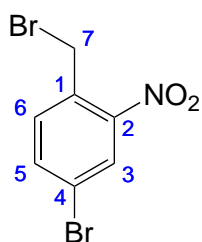
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 148.9 (*C*-8), 148.5 (*C*-4), 137.1 (*C*-9), 133.7 (*C*-1), 133.3 (*C*-5), 132.7 (*C*-6), 132.5 (*C*-13), 130.9 (*C*-10), 125.3 (*C*-3), 118.5 (*C*-11), 115.4 (*C*-2), 114.9 (*C*-12), 35.6 (*C*-7) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 294 (66) [M]⁺, 124 (100) [M-C₇H₆ClNO₂]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₁₃H₁₁ClN₂O₂S, m/z = ber.: 294.0230, gef.: 294.0231.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3474 (m), 3376 (m), 1611 (m), 1566 (m), 1522 (s), 1478 (s), 1451 (m), 1432 (m), 1339 (vs), 1306 (m), 1255 (w), 1216 (w), 1160 (m), 1123 (m), 884 (m), 839 (m), 807 (m), 758 (vs), 735 (m), 714 (m), 656 (m), 530 (m) cm⁻¹.

8.6.3 Synthese von 4-Brom-1-(brommethyl)-2-nitrobenzol (110)



4-Brom-1-methyl-2-nitrobenzol (**107**) (5.10 g, 23.6 mmol) wurde in 40 mL frisch destilliertem Tetrachlorkohlenstoff suspendiert, mit NBS (4.18 g, 23.6 mmol) und DPBO (83 mg, 0.37 mmol) versetzt und 24 h refluxiert. In den ersten drei Stunden wurde jeweils die gleiche Menge DPBO (83 mg, 0.47 mmol) erneut hinzugefügt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie an Kiesegel (Cyclohexan/Chloroform, Chloroform: 5 % → 29 %) gereinigt. Es wurde ein gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 3.91 g (11.4 mmol, 48 %).

Smp.: 73 °C.

R_f: 0.44 (Cyclohexan/Chloroform, 4:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.19 (d, 4J = 2.01 Hz, 1 H, *H*-3), 7.74 (dd, 3J = 8.30 Hz, 4J = 2.01 Hz, 1 H, *H*-5), 7.46 (d, 3J = 8.30 Hz, 1 H, *H*-6), 4.77 (s, 2 H, *H*-7) ppm.

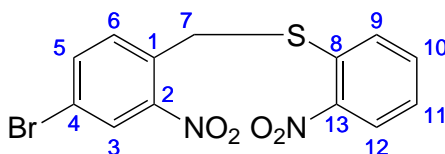
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 148.2 (*C*-2), 136.7 (*C*-5), 133.8 (*C*-1), 131.8 (*C*-6), 128.5 (*C*-3), 122.9 (*C*-4), 27.9 (*C*-7) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 292 (6) [M]⁺, 213 (100) [M-Br]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₇H₅Br₂NO₂, m/z = ber.: 292.8687, gef.: 292.8689.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3085$ (w), 3053 (8), 2864 (w), 1600 (w), 1562 (w), 1524 (vs), 1480 (m), 1435 (m), 1203 (w), 1225 (w), 123 (w), 1126 (w), 1088 (m), 972 (w), 890 (m), 875 (m), 840 (m), 805 (s), 763 (m), 686 (s), 613 (s), 638 (w), 567 (m) cm^{-1} .

8.6.4 Synthese von (4-Brom-2-nitrobenzyl)(2-nitrophenyl)sulfan (**114**)



1,2-Bis(2-nitrophenyl)disulfan (**112**) (432 mg, 1.40 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 15 mL trockenem THF gelöst, mit Natriumborhydrid (159 mg, 4.20 mmol) versetzt und 1 h bei 60 °C erhitzt. Dabei färbte sich die zunächst gelbe Lösung zügig von orange zu rot und schließlich zu schwarz-rot. Die Temperatur wurde auf 45 °C gesenkt und 4-Brom-1-(brommethyl)-2-nitrobenzol (**110**) (753 mg, 2.55 mmol) hinzugefügt. Dabei entfärbte sich das Reaktionsgemisch zu hellgelb. es wurde 1.5 h bei 45 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegeben und nachdem dieses geschmolzen war, wurde auf 100 mL deion. Wasser gegeben und dreimal mit je 30 mL DCM extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie (*n*-Pentan/DCM, DCM: 8 % → 66 %) gereinigt. Die Produktfraktion wurde in wenig DCM gelöst, mit der doppelten Menge *n*-Pentan überschichtet und zur Kristallisation bei 0 °C 18 h stehen gelassen. Der dabei entstandene Feststoff wurde abfiltriert und i. Vak. getrocknet. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 506 mg (1.37 mmol, 54 %).

Smp.: 134 °C.

R_f: 0.32 (*n*-Pentan/DCM, 2:1).

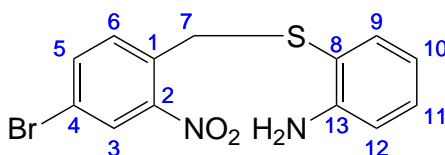
¹H-NMR (600 MHz, Aceton-d₆): $\delta = 8.24$ (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1 H, *H*-3), 8.18 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, *H*-9), 7.89 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, 1 H, *H*-5), 7.74-7.68 (m, 3 H, *H*-6, *H*-10, *H*-12), 7.46 (m_c, 1 H, *H*-11), 4.69 (bs, 2 H, *H*-7) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, Aceton-d₆): $\delta = 150.6$ (*C*-2), 137.3 (*C*-5), 135.7 (*C*-13), 134.9 (*C*-10), 134.8 (*C*-6), 131.3 (*C*-1), 129.4 (*C*-12), 128.9 (*C*-3), 127.0 (*C*-11), 126.6 (*C*-9), 122.2 (*C*-8), 34.7 (*C*-7) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 368 (2) [M]⁺, 214 (69) [M-C₆H₄NO₂S]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₁₃H₉BrN₂O₄S, $m/z = \text{ber.}: 367.9466$, $\text{gef.}: 367.9470$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3090$ (w), 1589 (w), 1563 (m), 1523 (s), 15001 (s), 1435 (m), 1325 (s), 1302 (s), 1256 (m), 1133 (w), 1104 (m), 1061 (m), 1045 (m), 880 (m), 851 (m), 810 (m), 783 (s), 737 (vs), 701 (m), 681 (m), 655 (m), 638 (m), 540 (w), 510 (m) cm⁻¹.

8.6.5 Synthese von 2-((4-Brom-2-nitrobenzyl)thio)anilin (**124**)

1,2-Bis(2-aminophenyl)disulfan (**122**) (2.20 g, 8.86 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 50 mL trockenem THF gelöst, mit Natriumborhydrid (919 mg, 24.2 mmol) versetzt und 1 h auf 60 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 45 °C abgekühlt und 1-(Brommethyl)-4-brom-2 nitrobenzol (**110**) (4.75 g, 16.1 mmol), gelöst in 50 mL trockenem THF, zugegeben. Die Lösung wurde für 1.5 h auf 45 °C erhitzt, wobei der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt wurde. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionslösung auf Eis gegeben und anschließend deion. Wasser zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dreimal mit jeweils 30 mL DCM extrahiert und die ver. org. Phasen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie (Cyclohexan/EE, EE: 6 % → 50 %) gereinigt. Es wurde ein roter Feststoff erhalten.

Ausbeute: 4.62 g (13.6 mmol, 84 %).

Smp.: 71 °C.

R_f: 0.36 (Cyclohexan/EE, 3:1).

¹H-NMR (600 MHz, Aceton-d₆): δ = 8.13 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H, H-3), 7.65 (dd, ³J = 8.3 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H, H-5), 7.06 (m_c, 1 H, H-11), 7.05 (d, ³J = 8.3 Hz, 1 H, H-6), 6.97 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, H-12), 6.45 (dt, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, H-10), 5.04 (bs, 1 H, NH₂), 4.24 (s, 2 H, H-7) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, Aceton-d₆): δ = 151.0 (C-13), 150.0 (C-2), 137.5 (C-9), 136.4 (C-5), 134.8 (C-6), 134.0 (C-1), 131.5 (C-11), 128.5 (C-3), 121.2 (C-4), 117.9 (C-

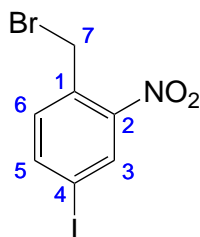
10), 115.5 (*C*-12), 115.0 (*C*-8), 35.6 (*C*-7) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 337 (10) $[M]^+$, 213 (3) $[M-C_6H_6NS]^+$, 124 (100) $[M-C_7H_6BrNO_2]^+$.

MS (EI, HR, 70 eV): $C_{13}H_{11}BrN_2O_2S$, m/z = ber.: 337.9725, gef.: 337.9728.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3475 (m), 3376 (m), 3107 (w), 1609 (s), 1561 (m), 1524 (vs), 1478 (s), 1450 (m), 1432 (m), 1337 (vs), 1306 (m), 1159 (w), 1216 (w), 1159 (m), 1112 (m), 1019 (w), 879 (m), 835 (m), 804 (m), 757 (vs), 734 (m), 699 (m), 638 (m), 523 (s), 356 (s), 418 (m), 406 (s) cm^{-1} .

8.6.6 Synthese von 4-Iod-1-(brommethyl)-2-nitrobenzol (**111**)



4-Iod-1-methyl-2-nitrobenzol (**108**) (3.69 g, 14.0 mmol) wurde in 55 mL frisch destilliertem Tetrachlorkohlenstoff suspendiert, mit NBS (2.77 g, 15.5 mmol) und AIBN (100 mg, 0.62 mmol) versetzt und 48 h refluxiert. In den ersten 8 h wurde erneut AIBN (100 mg, 0.62 mmol) stündlich hinzugefügt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Da die Verbindung auf Kieselgel nicht stabil ist, wurde die Ausbeute über das NMR bestimmt. 74 % des Eduktes wurden nicht umgesetzt.

Ausbeute: 1.16 g (3.39 mmol, 24 %).

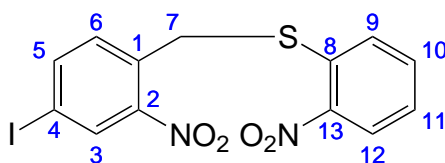
¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.35 (d, 4J = 1.77 Hz, 1 H, *H*-3), 7.93 (dd, 3J = 8.15 Hz, 4J = 1.7 Hz, 1 H, *H*-5), 7.30 (d, 3J = 8.15 Hz, *H*-6), 4.76 (s, 2 H, *H*-7) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 148.1$ (*C*-4), 134.1 (*C*-3), 132.6 (*C*-1), 142.6 (*C*-5), 133.8 (*C*-6), 28.0 (*C*-7) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 341 (11) $[\text{M}]^+$, 261 (100) $[\text{M-Br}]^+$, 246 (78) $[\text{M-BrO}]^+$.

MS (EI, HR, 70 eV): $\text{C}_7\text{H}_5\text{BrINO}_2$, $m/z = \text{ber.}: 340.8548$, $\text{gef.}: 340.8545$.

8.6.7 Synthese von (4-Iod-2-nitrobenzyl)(2-nitrophenyl)sulfan (**115**)



1,2-Bis(2-nitrophenyl)disulfan (**112**) (575 mg, 1.86 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 20 mL trockenem THF gelöst, mit Natriumborhydrid (211 mg, 5.58 mmol) versetzt und 1 h bei 60 °C erhitzt. Dabei färbte sich die zunächst gelbe Lösung zügig von orange zu rot und schließlich zu schwarz-rot. Die Temperatur wurde auf 45 °C gesenkt und 4-Iod-1-(brommethyl)-2-nitrobenzol (**111**) (1.16 g, 3.39 mmol) hinzugefügt. Dabei entfärbte sich das Reaktionsgemisch nach gelb. Es wurde 1.5 h bei 45 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegeben und nachdem dieses geschmolzen war, wurde auf 50 mL deion. Wasser gegeben und dreimal mit je 50 mL DCM extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie (Cyclohexan/EE, EE: 6 % → 50 %) gereinigt. Die Produktfraktion wurde in wenig DCM gelöst, mit der doppelten Menge *n*-Pentan überschichtet und zur Kristallisation bei 0 °C 18 h stehen gelassen. Der dabei entstandene Feststoff wurde filtriert und i. Vak. getrocknet. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 710 mg (1.71 mmol, 50 %).

Smp.: 147 °C.

R_f: 0.13 (Cyclohexan/EE, 3:1).

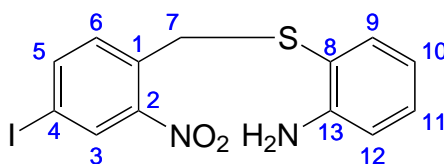
¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ = 8.39 (d, 4J = 1.8 Hz, 1 H, *H*-3), 8.21-8.18 (m, 1 H, *H*-12), 8.08 (dd, 3J = 8.2 Hz, 4J = 1.8 Hz, 1 H, *H*-5), 7.74-7.71 (m, 2 H, *H*-10, *H*-9), 7.57 (d, 3J = 8.2 Hz, 1 H, *H*-6), 7.47 (m_c, 1 H, *H*-11), 4.69 (s, 2 H, *H*-7) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): δ = 150.4 (*C*-2), 147.9 (*C*-13), 143.3 (*C*-5), 135.8 (*C*-8), 134.8 (*C*-10), 134.8 (*C*-6), 134.6 (*C*-3), 131.8 (*C*-1), 129.4 (*C*-9), 127.0 (*C*-12), 126.6 (*C*-11), 93.1 (*C*-4), 34.8 (*C*-7) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 262 (100) [M-C₇H₆INO₂]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₁₃H₉IN₂O₄S, m/z = ber.: 415.9328, gef.: 415.9335.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3084 (w), 1586 (w), 1562 (m), 1522 (s), 1501 (s), 1434 (m), 1885 (w), 1324 (vs), 1301 (s), 1255 (m), 1231 (m), 1170 (m), 1149 (m), 1129 (m), 1103 (s), 1060 (m), 1043 (m), 964 (w), 903 (w), 873 (m), 851 (s), 807 (m), 782 (s), 750 (w), 730 (vs), 693 (m), 680 (m), 654 cm⁻¹.

8.6.8 Synthese von 2-((4-Iod-2-nitrobenzyl)thio)anilin (**125**)

1,2-Bis(2-aminophenyl)disulfan (**122**) (281 mg, 1.13 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 15 mL trockenem THF gelöst, mit Natriumborhydrid (113 mg, 3.0 mmol) versetzt und für 1 h auf 60 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 45 °C abgekühlt und 1-(Brommethyl)-4-iod-2-nitrobenzol (**111**) (707 mg, 2.0 mmol), gelöst in 5 mL trockenem THF, zugegeben. Die zunächst violett und anschließend gelblich gefärbte Lösung wurde für 1.5 h auf 45 °C erhitzt. Nach Erkalten wurde die Reaktionslösung auf Eis gegeben und anschließend deion. Wasser (20 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dreimal mit jeweils 30 mL DCM extrahiert, die ver. org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde zweifach mittels Flash-Säulenchromatographie 1. (*n*-Pentan/DCM, DCM: 8 %→ 50 %, 2. Cyclohexan/EE: EE: 7 %→ 60 %) an Kieselgel gereinigt. Es wurde ein oranges Öl erhalten.

Ausbeute: 506 mg (1.31 mmol, 64 %).

R_f : 0.5 (Cyclohexan/EE, 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Aceton- d_6): δ = 8.29 (d, 4J = 1.9 Hz, 1 H, *H*-3), 7.84 (dd, 3J = 8.1 Hz, 4J = 1.9 Hz, 1 H, *H*-5), 7.06 (dt, 3J = 7.7 Hz, 4J = 1.6 Hz, 1 H, *H*-11), 6.97 (dd, 3J = 7.7 Hz, 4J = 1.5 Hz, 1 H, *H*-9), 6.90 (d, 3J = 8.1 Hz, 1 H, *H*-6), 6.76 (dd, 3J = 8.1 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1 H, *H*-12), 6.45 (dt, 3J = 7.5 Hz, 4J = 1.3 Hz, 1 H, *H*-10), 5.05 (bs, 2 H, NH_2), 4.22 (s, 2 H, *H*-7) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, Aceton- d_6): δ = 151.0 (*C*-13), 149.9 (*C*-2), 142.3 (*C*-5), 137.5 (*C*-9), 134.8 (*C*-6), 134.5 (*C*-1), 134.2 (*C*-3), 131.5 (*C*-11), 117.9 (*C*-10), 115.5 (*C*-12), 115.1 (*C*-8), 91.9 (*C*-4), 35.7 (*C*-7) ppm.

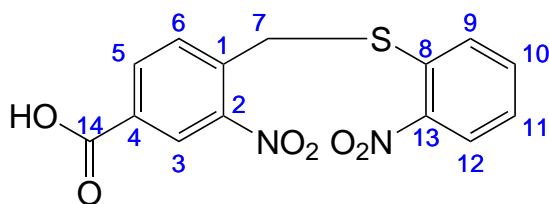
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 385 (16) $[M]^+$, 261 (3) $[M-C_6H_6NS]^+$, 124 (100) $[M-C_7H_6INO_2]^+$.

MS (EI, HR, 70 eV): $C_{13}H_{11}IN_2O_2S$, m/z = ber.: 385.9586, gef.: 385.9582.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3460 (w), 3358 (w), 3062 (w), 1604 (m), 15556 (w), 1520 (vs), 1476 (s), 1447 (m), 1426 (m), 1339 (s), 1308 (m), 12591 (w), 1199 (w), 1158 (m), 1137 (m), 1075 (m), 1023 (w), 872 (m), 829 (m), 803 (m), 747 (s), 715 (m), 680 (m), 619 (m), 554 (m), 500 (m), 455 (m), 418 (m) cm^{-1} .

8.6.9 Synthese von

3-Nitro-4-(((2-nitrophenyl)thio)methyl)benzoesäure (**136**)



1,2-Bis(2-nitrophenyl)disulfan (**112**) (2.37 g, 7.68 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 60 mL trockenem THF gelöst, mit Natriumborhydrid (581 mg, 15.4 mmol) versetzt und 1 h bei 60 °C erhitzt. Dabei färbte sich die zunächst gelbe Lösung zügig von orange zu rot und schließlich zu schwarz-rot. Es wurde auf 0 °C gekühlt und 4-(Brommethyl)-3-nitrobenzoesäure (**133**) (4.00 g, 15.4 mmol) hinzugefügt. Dabei entfärbte sich das Reaktionsgemisch langsam zu hellgelb. Es wurde 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend das Reaktionsgemisch auf Eis gegeben. Das Rohprodukt wurde auf Kieselgel gezogen und säulenchromatographisch an Kieselgel (EE/EtOH, EtOH: 0 % → 100 %) gereinigt. Die Produktfraktion wurde in Aceton gelöst, mit Cyclohexan versetzt und zur Kristallisation bei 0 °C stehen gelassen. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit Aceton gewaschen und i. Vak. getrocknet. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.78 g (5.32 mmol, 35 %).

Smp.: 189 °C.

R_f: 0.04 (DCM).

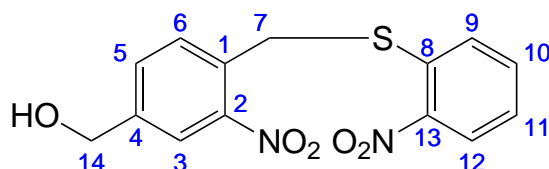
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.41 (d, ⁴J = 1.51 Hz, 1 H, H-3), 8.17 (dd, ³J = 7.15 Hz, ⁴J = 1.35 Hz, 1 H, H-9), 8.09 (dd, ³J = 7.83 Hz, ⁴J = 1.51 Hz, 1 H, H-5), 7.76-7.78 (m, 2 H, H-10, H-12), 7.64 (d, ³J = 7.83 Hz, 1 H, H-6), 7.43 (m_c, 1 H, H-11), 4.67 (s, 2 H, H-7) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 167.9 (C-4), 148.5 (C-2), 146.5 (C-8), 135.4 (C-13), 134.8 (C-10), 134.1 (C-5), 132.3 (C-6), 131.2 (C-1), 128.8 (C-12), 126.5 (C-11), 126.2 (C-9), 125.8 (C-3), 34.2 (C-7) ppm.

MS (HR-ESI): m/z (%) = [C₁₄H₉N₂O₆S]⁻, m/z = ber.: 333.0187, gef.: 333.0192.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2552 (w), 1683 (vs), 1620 (m), 1591 (m), 1568 (m), 1539 (m), 1504 (s), 1423 (m), 1337 (s), 1319 (s), 1299 (vs), 1272 (s), 1260 (s), 1175 (m), 1106 (m), 1059 (m), 1047 (m), 916 (m), 883 (m), 858 (m), 819 (m), 783 (m), 725 (vs), 702 (s), 681 (m), 631 (m), 533 (m) cm⁻¹.

Analytik des Nebenproduktes: (3-Nitro-4-(((2-nitrophenyl)thio)methyl)phenyl)methanol (137) :



Das Nebenprodukt **137** wurde erhalten, als in der Synthese 5 Äquivalente Natriumborhydrid eingesetzt wurden.

Ausbeute: 687 mg (2.15 mmol, 24 %).

Smp.: 117 °C.

R_f: 0.15 (DCM).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.18 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H, H-5), 7.98 (s, 1 H, H-3), 7.76-7.70 (m, 2 H, H-10, H-12), 7.68 (d, ³J = 8.0 Hz, 1 H, H-6), 7.61 (d, ³J = 8.0 Hz, 1 H, H-9), 7.43 (m_c, 1 H, H-11), 5.49 (t, ³J = 5.8 Hz, 1 H, OH), 4.65 (s, 2 H, H-7), 4.58 (d, ³J = 5.8 Hz, 2 H, H-14) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 149.0 (C-2), 146.3 (C-13), 145.1 (C-4), 135.6 (C-8), 134.8 (C-10), 132.8 (C-6), 131.8 (C-9), 129.1 (C-1), 128.6 (C-12), 126.5 (C-11), 126.3 (C-5), 123.1 (C-3), 61.9 (C-14), 33.9 (C-7) ppm.

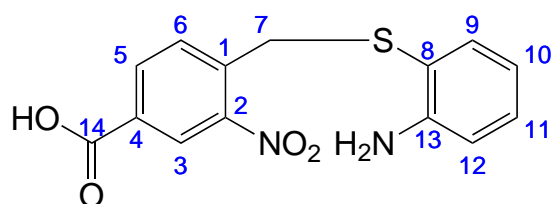
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 320 (1) [M]⁺.

MS (HR-ESI): m/z (%) = [C₁₄H₁₂N₂O₅S]⁺, m/z = ber.: 320.0467, gef.: 320.0458.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3225 (w), 1739 (w), 1594 (w), 1566 (w), 1525 (m), 1506 (s), 1457 (w), 1438 (w), 1332 (s), 1305 (s), 1258 (m), 1237 (m), 1154 (w), 1042 (m), 1022 (m), 934 (w), 881 (w), 855 (m), 815 (m), 780 (m), 752 (w), 729 (vs) cm⁻¹.

8.6.10 Synthese von

4-(((2-Aminophenyl)thio)methyl)-3-nitrobenzoesäure (140)



2,2'-Disulfanedioldianilin (**122**) (1.00 g, 4.03 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 25 mL trockenem THF gelöst, mit Natriumborhydrid (416 mg, 11.0 mmol) versetzt und 1 h bei 60 °C erhitzt. Dabei färbte sich die zunächst gelbe Lösung milchig trüb. Es wurde auf 45 °C abgekühlt und 4-(Brommethyl)-3-nitrobenzoesäure (**133**) (1.91 g, 7.33 mmol) hinzugefügt, wobei sich die Lösung sofort gelb färbte. Es wurde 2 h bei 45 °C gerührt und anschließend auf Raumtemp. abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegeben. Nachdem das Eis geschmolzen war, wurde auf 50 mL 1 M Salzsäurelösung gegeben und dreimal mit je 100 mL EE extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Kieselgel gezogen und mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EE, EE: 20 % → 100 %) gereinigt. Es wurde ein orangefarbener Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.90 g (6.24 mmol, 85 %).

Smp.: 185 °C.

R_f: 0.08 (Cyclohexan/EE, 1:1).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.39 (d, ³J = 1.59 Hz, 1 H, H-3), 7.99 (dd, ³J = 8.04 Hz, ⁴J = 1.59 Hz, 1 H, H-5), 7.25 (d, ³J = 8.04 Hz, 1 H, H-6), 7.02 (m_c, 1 H, H-11), 6.85 (dd, ³J = 7.74 Hz, ⁴J = 1.45 Hz, 1 H, H-9), 6.68 (dd, ³J = 8.10 Hz, ⁴J = 0.98 Hz, 1 H, H-12), 6.36 (dt, ³J = 6.43 Hz, ⁴J = 1.08 Hz, 1 H, H-10), 5.35 (bs, 2 H, NH₂), 4.26 (s, 2 H, H-7) ppm.

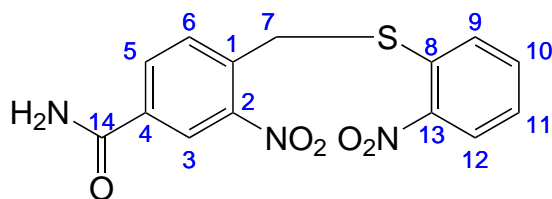
¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 165.3 (C-14), 150.0 (C-13), 148.0 (C-2), 137.9 (C-1), 136.0 (C-9), 133.1 (C-5), 132.8 (C-6), 130.9 (C-11), 130.33 (C-4), 125.5 (C-3), 116.2 (C-10), 114.4 (C-12), 113.1 (C-8), 34.6 (C-7) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 124 (100) [M-C₈H₇NO₄]⁺, 304 (15) [M]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₁₄H₁₂N₂O₄S, m/z = ber.: 304.0518, gef.: 304.0509.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3477 (w), 3378 (w), 2358 (w), 1693 (s), 1608 (m), 1527 (m), 1479 (s), 1447 (m), 1344 (m), 1298 (s), 1148 (m), 917 (m), 849 (m), 821 (m), 754 (m), 730 (m), 699 (m), 639 (m), 501 (m), 426 (s), 408 (vs) cm⁻¹.

8.6.11 Synthese von 3-Nitro-4-(((2-nitrophenyl)thio)methyl)benzamid (144)



3-Nitro-4-(((2-nitrophenyl)thio)methyl)benzoesäure (**136**) (1.05 g, 3.14 mmol) wurde in 15 mL trockenem EE suspendiert, mit Oxalylchlorid (0.30 mL, 3.45 mmol) und einem Tropfen DMF versetzt und 16 h unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch langsam zu einer auf 0 °C gekühlten 25 %igen, wässr. Ammoniaklösung hinzuge tropft. Es wurde 15 min bei 0 °C gerührt und anschließend der entstandene Feststoff abfiltriert. Es wurde mit deion. Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten. Ausbeute: 998 mg (3.00 mmol, 95 %).

Smp.: 186 °C.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.49 (d, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H, H-3), 8.26 (bs, 1 H, NH₂), 8.18 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, H-9), 8.13 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H, H-5), 7.81 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, H-6), 7.75-7.70 (m, 2 H, H-10, H-12), 7.69 (bs, 1 H, NH₂), 7.44 (m_c, 1 H, H-11), 4.72 (s, 2 H, H-7) ppm.

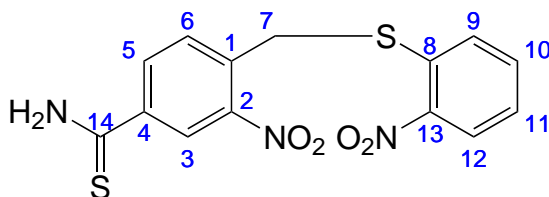
¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 165.4 (C-14), 148.5 (C-2), 146.2 (C-13), 135.1 (C-4), 134.5 (C-8), 134.3 (C-12), 133.6 (C-1), 132.6 (C-6), 132.2 (C-5), 128.4 (C-10), 126.3 (C-11), 125.9 (C-9), 124.2 (C-3), 33.5 (C-7) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 333 (1) $[M]^+$, 179 (56) $[M-C_6H_4NO_2S]^+$.

MS (EI, HR, 70 eV): $C_{14}H_{11}N_3O_5S$, m/z = ber.: 333.0419, gef.: 333.0413.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3444 (w), 3106 (w), 1673 (m), 1623 (w), 1592 (w), 1564 (w), 1529 (s), 1504 (s), 1439 (w), 1393 (m), 1334 (vs), 1307 (vs), 1252 (m), 1159 (w), 1125 (m), 1062 (w), 1046 (w), 908 (w), 866 (w), 817 (m), 779 (m), 731 (vs), 721 (vs), 690 (m), 679 (w), 655 (w), 625 (w), 542 (s) cm^{-1} .

8.6.12 Synthese von 3-Nitro-4-(((2-nitrophenyl)thio)methyl)thiobenzoessäure (145)



3-Nitro-4-(((2-nitrophenyl)thio)methyl)benzamid (**144**) (629 mg, 1.89 mmol) wurde in 27 mL trockenem THF gelöst, mit Lawessons Reagenz (386 mg, 0.95 mmol) versetzt und 3 h refluxiert. Das Reaktionsgemisch wurde auf Kieselgel gezogen und mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EE, EE: 12 % → 100 %) gereinigt. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 517 mg (1.48 mmol, 78 %).

Smp.: 173 °C.

R_f: 0.33 (Cyclohexan/EE, 1:1).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.2 (bs, 1 H, NH_2), 9.78 (bs, 1 H, NH_2), 8.51 (dd, 4J = 2.0 Hz, 1 H, $H-3$), 8.18 (dd, 3J = 8.0 Hz, 4J = 1.6 Hz, 1 H, $H-9$), 8.11 (dd, 3J = 8.1 Hz, 4J = 2.0 Hz, 1 H, $H-5$), 7.77 (d, 3J = 8.1 Hz, 1 H, $H-6$),

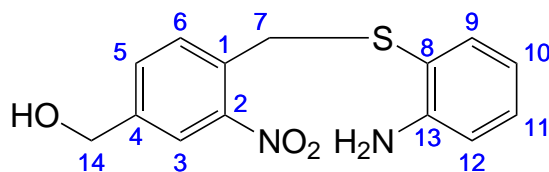
7.75-7.70 (m, 2 H, *H*-10, *H*-12), 7.44 (m_c, 1 H, *H*-11), 4.71 (s, 2 H, *H*-7) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 197.2 (*C*-14), 148.4 (*C*-13), 146.4 (*C*-2), 140.3 (*C*-4), 135.1 (*C*-8), 134.8 (*C*-10), 133.7 (*C*-1), 132.7 (*C*-6), 132.0 (*C*-5), 128.6 (*C*-12), 126.6 (*C*-9), 126.3 (*C*-11), 124.6 (*C*-3), 25.6 (*C*-7) ppm.

MS (HR-ESI): m/z (%) = [C₁₄H₁₀N₃O₄S₂]⁻, m/z = ber.: 348.0118, gef.: 348.0116.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3388 (w), 3123 (w), 1594 (w), 15664 (w), 1528 (s), 1505 (vs), 1443 (m), 1418 (m), 1334 (vs), 1307 (vs), 1252 (s), 1106 (m), 1062 (m), 942 (s), 898 (m), 814 (m), 731 (vs), 691 (s), 654 (m), 641 (m), 528 (m), 491 (m), 463 (m), 448 (m), 420 (m) cm⁻¹.

8.6.13 Synthese von

(4-(((2-Aminophenyl)thio)methyl)-3-nitrophenyl)methanol (**141**)

4-(((2-Aminophenyl)thio)methyl)-3-nitrobenzoesäure (**140**) (2.03 g, 6.68 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 90 mL abs. THF gelöst und langsam Boran-THF-Komplex (19.3 mL, 1 M in THF) hinzutropft. Es wurde 22 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend mit 2 M Salzsäure abgebrochen. Die org. Phase wurde abgetrennt, zweimal mit je 40 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und zweimal mit je 40 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein oranger Feststoff erhalten, der aufgrund seiner Instabilität ohne weitere Aufreinigung direkt weiter eingesetzt wurde. Das NMR weist noch geringe Verunreinigungen auf.

Ausbeute: 1.22 g (4.16 mmol, 62 %).

Smp.: 97 °C.

R_f: 0.11 (Cyclohexan/EE, 1:1).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.91 (m_c, 1 H, H-3), 7.45 (m_c, 1 H, H-5), 7.13 (d, ³J = 7.9 Hz, 1 H, H-6), 7.02 (m_c, 1 H, H-11), 6.89 (dd, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, H-9), 6.69 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 h, H-12), 6.38 (dt, ³J = 7.4 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, H-10), 5.46 (t, ³J = 5.8 Hz, 1 H, OH), 5.34 (bs, 2 H, NH₂), 4.54 (d, ³J = 5.8 Hz, 2 H, H-14), 4.19 (s, 2 H, H-7) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 149.7 (C-13), 147.9 (C-2), 143.5 (C-4), 135.6 (C-9), 132.0 (C-6), 131.3 (C-1), 130.6 (C-5), 130.0 (C-11), 122.2 (C-3), 116.1 (C-

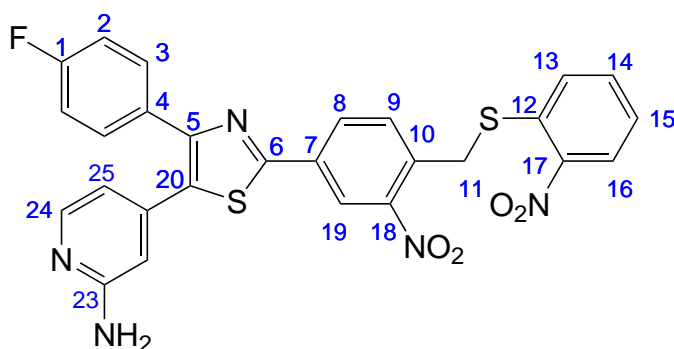
10), 114.3 (C-12), 113.9 (C-8), 61.4 (C-14), 34.5 (C-7) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 124 (100) $[M-C_8H_7NO_4]^+$, 290 (12) $[M]^+$.

MS (EI, HR, 70 eV): $C_{14}H_{14}N_2O_3S$, m/z = ber.: 290.0725, gef.: 290.0733.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3374 (w), 3314 (w), 2865 (w), 1608 (m), 1568 (w), 1522 (s), 1496 (m), 1475 (s), 1444 (m), 1327 (s), 1201 (w), 1151 (w), 1103 (w), 1045 (m), 935 (w), 891 (w), 832 (m), 815 (m), 747 (vs), 676 (m), 588 (m), 503 (m), 447 (m), 404 (m) cm^{-1} .

8.6.14 Synthese von 4-(4-(4-Fluorphenyl)-2-(3-nitro-4-(((2-nitrophenyl)thio)methyl)phenyl)thiazol-5-yl)pyridin-2-amin (146)



tert-Butyl 4-(1-brom-2-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl)pyridin-2-yl)carbammat (**47**) (625 mg, 2.02 mmol) und 3-Nitro-4-(((2-nitrophenyl)thio)methyl)thiobenzoessäure (**145**) (705 mg, 2.02 mmol) wurden in 20 mL MeCN suspendiert und 14 h bei 80 °C erhitzt. Nach Erkalten des Reaktionsgemisches wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, mit MeCN gewaschen und i. Vak. getrocknet. Das Rohprodukt wurde in 60 mL Eisessig suspendiert, mit 6 mL einer 6 molaren wässr. Salzsäurelösung versetzt und 7 h bei 80 °C erhitzt. Es wurde auf Raumtemp. abgekühlt und auf deion. Wasser gegeben. Es wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, dreimal mit je 100 mL EE extrahiert, die ver. org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. auf ca 50 mL eingengt. Der Rückstand wurde mit 200 mL eines 1:1-Gemisches aus deion. Wasser und *n*-Pentan versetzt und 18 h

zur Kristallisation stehen gelassen. Es wurde vom entstandenen Feststoff filtriert, mit deion. Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 403 mg (0.72 mmol, 36 %).

Smp.: 186 °C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.59 (d, ⁴*J* = 1.9 Hz, 1 H, *H*-19), 8.27 (dd, ³*J* = 8.1 Hz, ⁴*J* = 1.9 Hz, 1 H, *H*-8), 8.19 (dd, ³*J* = 8.3 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1 H, *H*-16), 7.92 (d, ³*J* = 5.3 Hz, 1 H, *H*-24), 7.87 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 1 H, *H*-9), 7.78-7.70 (m, 2 H, *H*-13, *H*-14), 7.63 (m_c, 2 H, *H*-3), 7.45 (m_c, 1 H, *H*-15), 7.26 (m_c, 2 H, *H*-2), 6.46 (bs, 1 H, *H*-22), 6.41 (dd, ³*J* = 5.3 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1 H, *H*-25), 6.15 (bs, 1 H, *NH*₂), 4.74 (bs, 2 H, *H*-11) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 162.6 (d, ¹*J*_{CF} = 247 Hz, *C*-1), 162.7 (*C*-6), 160.8 (*C*-21), 150.8 (*C*-5), 149.7 (*C*-18), 149.3 (*C*-24), 146.7 (*C*-17), 139.7 (*C*-23), 134.9 (*C*-12), 134.8 (*C*-14), 134.0 (*C*-9), 133.6 (*C*-7), 133.0 (*C*-10), 132.9 (*C*-20), 131.4 (d, ³*J*_{CF} = 8.3 Hz, *C*-3), 131.3 (*C*-8), 130.7 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.4 Hz, *C*-4), 128.9 (*C*-13), 126.8 (*C*-15), 126.3 (*C*-16), 122.7 (*C*-19), 116.0 (d, ²*J*_{CF} = 22.3 Hz, *C*-2), 112.1 (*C*-25), 107.8 (*C*-22), 34.0 (*C*-11) ppm.

¹⁹F-NMR (470 MHz, DMSO-d₆): δ = -112.8 ppm.

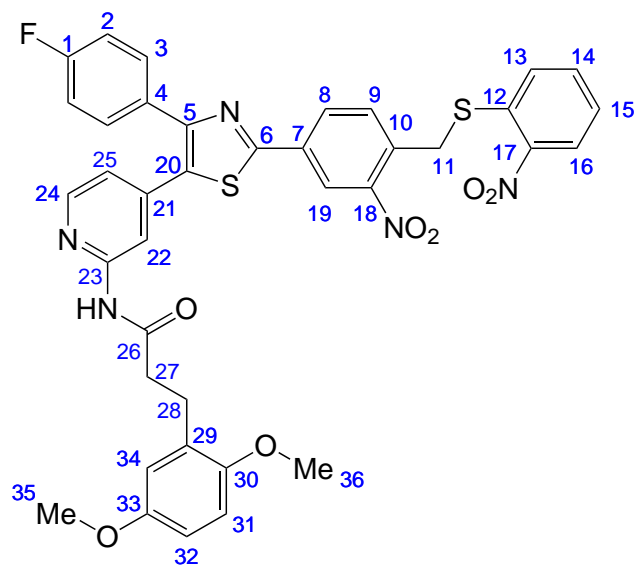
MS (MALDI-MS-TOF): *m/z* = 560 [M+H]⁺.

MS (HR-ESI): *m/z* (%) = [C₂₇H₁₉FN₅O₄S₂]⁺, *m/z* = ber.: 560.0857, gef.: 560.0852.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3322 (w), 3181 (w), 1593 (m), 1567 (w), 1542 (m), 1512 (vs), 1422 (m), 1407 (m), 1336 (vs), 1305 (m), 1226 (m), 1156 (m), 1128 (w), 1045 (w), 1014 (w), 886 (m), 853 (m), 837 (m), 816 (m), 784 (m), 734 (s), 650 (m), 578 (m),

540 (m), 506 (m), 459 (m), 431 (m), 408 (m) cm^{-1} .

8.6.15 Synthese von 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-*N*-(4-(4-(4-fluorphenyl)-2-(3-nitro-4-(((2-nitrophenyl)thio)methyl)phenyl)thiazol-5-yl)pyridin-2-yl)propanamid (148)



4-(4-(4-Fluorphenyl)-2-(3-nitro-4-(((2-nitrophenyl)thio)methyl)phenyl)thiazol-5-yl)pyridin-2-amin (**146**) (67 mg, 0.12 mmol) und 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)propansäure (**19**) (29 mg, 0.14 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 5 mL trockenem EE suspendiert. Das Reaktionsgemisch wurde mit DIPEA (0.09 mL, 5.42 mmol) und T3P (0.27 mL, 10.3 mmol, 50% ig in EE) versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Nach 24 h wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemp. abgekühlt, einmal mit 20 mL deion. Wasser gewaschen und zweimal mit je 20 mL EE extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden zweimal mit jeweils 20 mL mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde zunächst über Kieselgel (Cyclohexan/EE, 1:1) filtriert und anschließend mittels Flash-Säulenchromatographie (DCM/EE, EE: 0 % → 10 %) an Kieselgel gereinigt. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten.
Ausbeute: 33 mg (0.04 mmol, 37 %).

Smp.: Zersetzung ab 86 °C.

R_f: 0.34 (DCM/EE, EE: 3 %).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.68 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 1 H, *H*-19), 8.40 (s, 1 H, *H*-22), 8.20 (dd, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H, *H*-16), 8.16 (d, ³J = 5.2 Hz, 1 H, *H*-24), 8.14 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 1 H, *H*-8), 8.07 (bs, 1 H, NH), 7.73 (d, ³J = 8.4 Hz, 1 H, *H*-9), 7.60-7.52 (m, 3 H, *H*-3, *H*-14), 7.38 (dd, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 0.6 Hz, 1 H, *H*-13), 7.33 (t, ³J = 7.8 Hz, 1 H, *H*-15), 7.06 (m_c, 2 H, *H*-2), 6.89 (dd, ³J = 5.2 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, *H*-25), 6.81-6.77 (m, 2 H, *H*-34, *H*-31), 6.73 (dd, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 3.1 Hz, 1 H, *H*-32), 4.62 (s, 2 H, *H*-11), 3.81 (s, 3 H, *H*-36), 3.75 (s, 3 H, *H*-35), 3.01 (m_c, 2 H, *H*-28), 2.69 (m_c, 2 H, *H*-27) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 171.3 (*C*-26), 163.0 (d, ¹J_{CF} = 249 Hz, *C*-1), 163.2 (*C*-6), 153.3 (*C*-33), 152.3 (d, ⁵J_{CF} = 26.5 Hz, *C*-5), 151.8 (*C*-23), 151.6 (*C*-30), 149.5 (*C*-18), 148.3 (*C*-24), 146.9 (*C*-17), 141.6 (*C*-21), 135.4 (*C*-12), 134.2 (*C*-7), 133.7 (*C*-14), 132.8 (*C*-9), 132.4 (*C*-10), 131.6 (*C*-20), 131.1 (d, ³J_{CF} = 8.4 Hz, *C*-3), 130.7 (*C*-8), 129.9 (*C*-4), 129.6 (*C*-29), 127.9 (*C*-13), 126.1 (*C*-16), 125.9 (*C*-15), 123.1 (*C*-19), 119.4 (*C*-25), 116.5 (*C*-34), 115.7 (d, ²J_{CF} = 22.3 Hz, *C*-2), 113.8 (*C*-22), 111.8 (*C*-32), 111.2 (*C*-31), 55.8 (*C*-36), 55.7 (*C*-35), 37.9 (*C*-28), 34.7 (*C*-11), 26.6 (*C*-27) ppm.

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃): δ = -112.3 ppm.

MS (MALDI-MS-TOF): m/z = 752 [M+H]⁺.

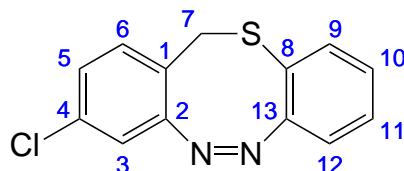
MS (HR-ESI): m/z (%) = [C₃₉H₃₁FN₅O₇S₂]⁺, m/z = ber.: 752.1643, gef.: 752.1637.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2935 (w), 2834 (w), 2251 (w), 2037 (w), 1696 (m), 1597 (m), 1554 (m), 1500 (s), 1457 (m), 1401 (s), 1338 (s), 1305 (m), 1221 (vs), 1157 (m),

1107 (m), 1045 (m), 840 (s), 806 (m), 780 (m), 732 (s), 710 (m) cm^{-1} .

8.7 Diazocine

8.7.1 Synthese von (Z)-3-Chlor-12H-dibenzo[b,f][1,4,5]thiadiazocin (116)



Synthesemethode A:

(4-Chlor-2-nitrobenzyl)-(2-nitrophenyl)sulfan (**113**) (456 mg, 1.40 mmol) wurde in 33.7 mL eines Gemisches aus Methanol (58 %), Triethylamin (25 %), deion. Wasser (16 %) und Ameisensäure (1 %) suspendiert, mit Bleipulver (1.34 g, 6.47 mmol) versetzt und 24 h bei Raumtemp. stark gerührt. Es wurde erneut Bleipulver (1.34 g, 6.47 mmol) hinzugefügt und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und auf deion. Wasser gegeben. Es wurde zweimal mit je 100 mL DCM extrahiert, die ver. org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel filtriert (EE) und anschließend mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EE, EE: 4 % → 33 %) gereinigt. Es wurde ein gelber, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 17 mg (65.2 μmol , 5 %).

Synthesemethode B:

(4-Chlor-2-nitrobenzyl)-(2-nitrophenyl)sulfan (**113**) (456 mg, 1.40 mmol) wurde in 14.9 mL eines Gemisches aus Methanol (58 %), Triethylamin (25 %), deion. Wasser (16 %) und Ameisensäure (1 %) suspendiert, mit Bleipulver (593 mg, 2.86 mmol) versetzt und 3 h im Ultraschallbad behandelt. Nach jeder Stunde wurde erneut Blei-

pulver (593 mg, 2.86 mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und auf deion. Wasser gegeben. Es wurde zweimal mit je 100 mL DCM extrahiert, die ver. org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel (EE) filtriert und anschließend mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EE, EE: 3 % → 23 %) gereinigt. Es wurde ein gelber, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 16 mg (61.4 μ mol, 10 %).

Synthesemethode C:

2-((4-Chlor-2-nitrobenzyl)thio)anilin (**123**) (1.46 g, 4.95 mmol) wurde in 99 mL Ethanol gelöst und mit 25 mL deion. Wasser und 7.7 mL einer 2 molaren Ammoniumchloridlösung versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 65 °C erhitzt und nach Zugabe von Zinkpulver (1.23 g, 18.8 mmol) wurde für 1 h bei 65 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde heiß filtriert, das Filtrat mit 41 mL Ethanol verdünnt und auf 0 °C gekühlt. Das gekühlte Gemisch wurde zu einer Mischung aus Eisen(III)-chlorid-hexahydrat (2.32 g, 8.58 mmol) in 8.3 mL deion. Wasser, welche mit 4.3 g Eis versetzt und auf 0 °C gekühlt wurde, getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend mit 65 mL Eisessig versetzt. Nach 18 h Rühren bei Raumtemp. wurde zweimal mit je 50 mL DCM extrahiert, die ver. org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel (EE) filtriert und anschließend mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EE, EE: 7 % → 100 %) gereinigt. Es wurde ein gelber, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 168 mg (0.64 mmol, 13 %).

Smp.: 178 °C.

R_f: 0.63 (Cyclohexan/EE, 5:1).

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): $\delta = 7.30$ (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, *H*-6), 7.28 (dt, $^3J = 6.5$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, *H*-10), 7.17 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, *H*-9), 7.14 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, *H*-5), 7.04 (dt, $^3J = 6.5$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, *H*-11), 6.91 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, *H*-3), 6.82 (dd, $^3J = 6.5$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, *H*-12), 3.97 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, *H*-7), 3.88 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1 H, *H*-7) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): $\delta = 159.2$ (*C*-8), 158.6 (*C*-4), 134.4 (*C*-1), 134.2 (*C*-9), 132.0 (*C*-6), 129.1 (*C*-10), 128.3 (*C*-5), 128.2 (*C*-11), 124.3 (*C*-2), 122.6 (*C*-13), 120.2 (*C*-12), 118.0 (*C*-3), 24.5 (*C*-7) ppm.

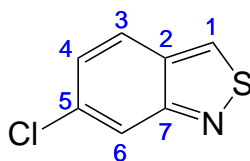
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 260 (100) [M]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₁₃H₉ClN₂S, $m/z = \text{ber.}: 260.0175$, $\text{gef.}: 260.0171$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3049$ (w), 2253 (w), 1591 (m), 1458 (m), 1243 (w), 1162 (w), 1104 (m), 953 (w), 923 (w), 896 (m), 879 (m), 864 (m), 847 (m), 826 (s), 755 (vs), 731 (vs), 702 (m), 667 (m), 650 (m), 603 (m), 581 (w), 526 (m) cm⁻¹.

Analytik des Nebenprodukts 6-Chlorbenzo[*c*]isothiazol 121:

Bei der Synthese der Halogendiazocine **116**, **117** und **118** *via* reduktiver Azokupplung mit Blei wurde als Nebenprodukt das entsprechend 6-halogenierte Benzo[*c*]isothiazol**121** erhalten. Dieses konnte aus der Synthese des Chlor-Diazocins **116** durch Sublimation isoliert und vollständig charakterisiert werden.



Smp.: 68 °C.

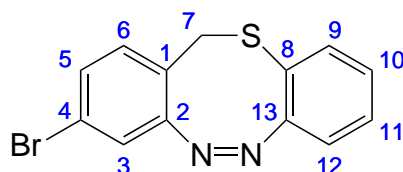
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 9.12 (d, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1 H, *H*-1), 7.64 (m, 1 H, *H*-6), 7.54 (dd, ³*J* = 9.2 Hz, ⁵*J* = 0.8 Hz, 1 H, *H*-3), 6.97 (dd, ³*J* = 9.2 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1 H, *H*-4) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 156.2 (*C*-1), 155.1 (*C*-7), 137.2 (*C*-5), 126.0 (*C*-4), 121.0 (*C*-3), 116.7 (*C*-2), 113.7 (*C*-6) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 169 (16) [M+1]⁺, 135 (49) [M-Cl]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₇H₄ClNS, *m/z* = ber.: 169.9747, gef.: 169.9743.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3109 (w), 1639 (m), 1547 (w), 1506 (w), 1459 (m), 1375 (m), 1290 (w), 1231 (w), 1112 (m), 1042 (m), 917 (m), 853 (m), 842 (m), 827 (m), 777 (s), 751 (w), 733 (m), 690 (w), 602 (w), 576 (s), 428 (vs), 402 (m) cm⁻¹.

8.7.2 Synthese von (Z)-3-Brom-12H-dibenzo[b,f][1,4,5]thiadiazocin (117)**Synthesemethode A:**

(4-Brom-2-nitrobenzyl)-(2-nitrophenyl)sulfan (**114**) (1.30 g, 4.41 mmol) wurden in 100 mL eines Gemisches aus Methanol (58 %), Triethylamin (25 %), deion. Wasser (16 %) und Ameisensäure (1 %) suspendiert, mit Bleipulver (4.23 g, 20.4 mmol) versetzt und 24 h bei Raumtemp. stark gerührt. Es wurde erneut Bleipulver (4.23 g, 20.4 mmol) hinzugefügt und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und auf deion. Wasser gegeben. Es wurde zweimal mit je 100 mL DCM extrahiert, die ver. org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel filtriert (EE) und anschließend mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EE, EE: 6 % → 50 %) gereinigt. Es wurde ein gelber, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 175 mg (0.57 mmol, 13 %).

Synthesemethode B:

(4-Brom-2-nitrobenzyl)-(2-nitrophenyl)sulfan (**114**) (157 mg, 0.43 mmol) wurden in 10.4 mL eines Gemisches aus Methanol (58 %), Triethylamin (25 %), deion. Wasser (16 %) und Ameisensäure (1 %) suspendiert, mit Bleipulver (411 mg, 1.99 mmol) versetzt und 4 h im Ultraschallbad behandelt. Nach jeder Stunde wurde erneut Bleipulver (411 mg, 1.99 mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und auf deion. Wasser gegeben. Es wurde zweimal mit je 100 mL DCM extrahiert, die ver. org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel filtriert (EE) und anschlie-

ßend mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EE, EE: 3 % → 23 %) gereinigt. Es wurde ein gelber, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 9 mg (29.5 μ mol, 7 %).

Synthesemethode C:

2-((4-Brom-2-nitrobenzyl)thio)anilin (**124**) (3.93 g, 9.99 mmol) wurde in 200 mL Ethanol gelöst und mit 50 mL deion. Wasser und 15 mL einer 2 molaren Ammoniumchloridlösung versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 65 °C erhitzt und nach Zugabe von Zinkpulver (2.48 g, 38.0 mmol) wurde für 45 min bei 65 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde heiß filtriert und auf 0 °C gekühlt. Zu der Reaktionsmischung wurde eine Lösung von Eisen(III)-chlorid-hexahydrat (5.40 g, 20.0 mmol) in 20 mL deion. Wasser, welche mit 10 g Eis versetzt und auf 0 °C gekühlt wurde, getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend mit 150 mL Eisessig versetzt. Nach 17 h Rühren bei Raumtemp. wurde dreimal mit je 40 mL DCM extrahiert, die ver. org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel (EE) filtriert und anschließend mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EE, EE: 5 % → 50 %) gereinigt. Es wurde ein gelber, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 520 mg (1.68 mmol, 17 %).

Smp.: 174 °C.

R_f: 0.61 (Cyclohexan/EE, 5:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.20 (dt, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, H-10), 7.12 (dd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, H-12), 7.08-7.04 (m, 2 H, H-5, H-3), 6.98 (dt, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H, H-11), 6.74-6.70 (m, 2 H, H-6, H-9), 4.05 (d, ²J = 11.8 Hz, 1 H, H-7), 3.64 (d, ²J = 11.8 Hz, 1 H, H-7) ppm.

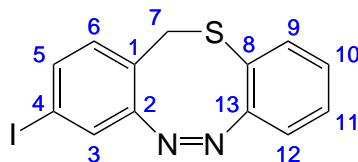
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.9$ (*C*-2), 157.4 (*C*-8), 133.8 (*C*-1), 133.7 (*C*-12), 130.5 (*C*-5), 128.1 (*C*-10), 127.6 (*C*-3), 127.3 (*C*-11), 122.9 (*C*-13), 121.7 (*C*-4), 119.2 (*C*-6), 117.2 (*C*-9), 34.3 (*C*-7) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 303 (100) $[\text{M}]^+$, 225 (36) $[\text{M-Br}]^+$.

MS (EI, HR, 70 eV): $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{S}$, $m/z = \text{ber.}: 303.9670$, $\text{gef.}: 303.9665$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3050$ (w), 2359 (w), 1586 (m), 1562 (m), 1471 (m), 1458 (m), 1391 (m), 1242 (w), 1160 (w), 1099 (m), 1074 (m), 1031 (w), 952 (w), 922 (w), 896 (m), 841 (m), 823 (s), 754 (s), 731 (vs), 699 (m), 661 (m), 644 (m), 599 (m), 496 (s), 463 (s), 426 (s), 408 (vs) cm^{-1} .

8.7.3 Synthese von (*Z*)-3-Iod-12*H*-dibenzo[*b,f*][1,4,5]thiadiazocin (**118**)



Synthesemethode A:

(4-Iod-2-nitrobenzyl)-(2-nitrophenyl)sulfan (**115**) (157 mg, 0.43 mmol) wurden in 14.9 mL eines Gemisches aus Methanol (58 %), Triethylamin (25 %), deion. Wasser (16 %) und Ameisensäure (1 %) suspendiert, mit Bleipulver (300 mg, 1.45 mmol) versetzt und 4 h im Ultraschallbad behandelt. Nach jeder Stunde wurde erneut Bleipulver (300 mg, 1.45 mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und auf deion. Wasser gegeben. Es wurde zweimal mit je 100 mL DCM extrahiert, die ver. org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel filtriert (EE) und anschließend mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EE, EE: 4 %

→ 25 %) gereinigt. Es wurde ein gelber, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.5 mg (4.26 μ mol, 2 %).

Synthesemethode B:

2-((4-Iod-2-nitrobenzyl)thio)anilin (**125**) (759 mg, 2.00 mmol) wurde in 40 mL Ethanol gelöst und mit 15 mL deion. Wasser und 9.3 mL einer 2 molaren Ammoniumchloridlösung versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 65 °C erhitzt und nach Zugabe von Zinkpulver (488 mg, 7.46 mmol) wurde für 50 min bei 65 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde heiß filtriert, das Filtrat mit 16.3 mL Ethanol verdünnt und auf 0 °C gekühlt. Das gekühlte Gemisch wurde zu einer Lösung von Eisen(III)-chloridhexahydrat (903 mg, 3.34 mmol) in 3.3 mL deion. Wasser, welche mit 1.7 g Eis versetzt und auf 0 °C gekühlt wurde, getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 25 min bei 0 °C gerührt und anschließend mit 25.6 mL Eisessig versetzt. Nach 17 h Rühren bei Raumtemp. wurde zweimal mit je 30 mL DCM extrahiert, die ver. org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel (EE) filtriert und anschließend mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EE, EE: 7 %→ 60 %) gereinigt. Es wurde ein gelber, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 187 mg (0.52 mmol, 27 %).

Smp.: 157 °C.

R_f: 0.57 (Cyclohexan/EE, 3:1).

¹H-NMR (600 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.52 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H, H-5), 7.28 (dt, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, H-10), 7.21 (d, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H, H-3), 7.14 (dd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1 H, H-12), 7.09 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, H-6), 7.64 (dt, ³J = 6.4 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H, H-11), 6.83 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, H-9), 3.95 (d, ²J = 11.8 Hz, 1 H, H-7), 3.86 (d, ²J = 11.8 Hz, 1 H,

H-7) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 159.4$ (C-2), 158.6 (C-8), 137.4 (C-5), 134.4 (C-12), 132.2 (C-6), 129.1 (C-10), 128.3 (C-11), 126.5 (C-3), 125.3 (C-1), 122.6 (C-13), 120.3 (C-9), 93.2 (C-4), 34.7 (C-7) ppm.

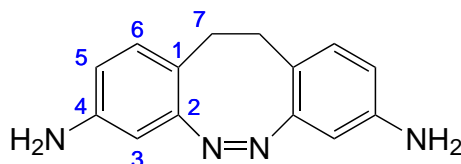
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 351 (100) $[\text{M}]^+$, 225 (55) $[\text{M-I}]^+$.

MS (EI, HR, 70 eV): $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{IN}_2\text{S}$, $m/z = \text{ber.}: 351.9531$, $\text{gef.}: 351.9526$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3041$ (w), 2252 (w), 2179 (w), 1578 (m), 1457 (m); 1378 (m), 1095 (m), 1064 (m), 864 (m), 836 (m), 820 (vs), 756 (s), 733 (s), 696 (m), 642 (m), 663 (w), 574 (w), 521 (w), 498 (m), 460 (s), 443 (m) cm^{-1} .

8.7.4 Synthese von

(Z)-11,12-Dihydrodibenzo[c,g][1,2]diazocin-3,8-diamin (**8**)



4,4'-(Ethan-1,2-diyl)bis(3-nitroanilin) (**162**) (2.12 g, 7.01 mmol) wurde in 280 mL Ethanol gelöst, mit Natriumhydroxid (13.0 g, 72.2 mmol) gelöst in 40 mL deion. Wasser versetzt und auf 70 °C erhitzt. Bei dieser Temperatur wurde D-Glucose (17.6 g, 440 mmol), gelöst in 70 mL deion. Wasser, hinzugegeben und 22 h bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde mit 700 mL deion. Wasser verdünnt und viermal mit je 150 mL DCM extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/EE, 1:1) gereinigt. Es wurde ein gelber, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 266 mg (1.12 mmol, 16 %). (Lit.:^[62] 30 %).

Smp.: 196 °C.

R_f: 0.08 (Cyclohexan/EE, 1:1).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 6.74 (d, ³J = 8.2 Hz, 2 H, *H*-6), 6.34 (dd, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 2 H, *H*-5), 6.15 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 2 H, *H*-3), 3.57 (bs, 4 H, NH₂), 2.70 (m_c, 4 H, *H*-7) ppm.

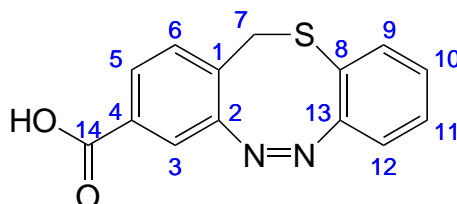
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 156.4 (*C*-2), 144.9 (*C*-4), 130.7 (*C*-6), 118.6 (*C*-1), 114.2 (*C*-5), 105.3 (*C*-3), 31.2 (*C*-7) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 238 (40) [M]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₁₄H₁₄N₄, m/z = ber.: 238.1219, gef.: 238.1213.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3465 (m), 3427 (m), 3373 (m), 3342 (m), 2925 (w), 2165 (w), 2012 (w), 1619 (vs), 1562 (m), 1496 (s), 1309 (m), 1276 (m), 1174 (m), 1140 (m), 1102 (w), 987 (w), 897 (m), 850 (s), 828 (s), 811 (s) cm⁻¹.

8.7.5 Synthese von

(Z)-12*H*-dibenzo[*b,f*][1,4,5]thiadiazocin-3-carbonsäure (138)

2-((4-Carboxyl-2-nitrobenzyl)thio)anilin (**140**) (2.20 g, 7.23 mmol) wurde in 117 mL Ethanol gelöst und mit 59 mL deion. Wasser sowie 12 mL einer 2 molaren Ammoniumchloridlösung versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 65 °C erhitzt. Es wurde Zinkpulver (1.79 g, 27.4 mmol) hinzugefügt und für 60 min bei 65 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde heiß filtriert, das Filtrat mit 20 mL Ethanol verdünnt und auf 0 °C gekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung zu einer Lösung von Eisen(III)chlorid-Hexahydrat (3.86 g, 14.3 mmol) in 12 mL deion. Wasser, welche auf 0 °C gekühlt und mit 3 g Eis versetzt wurde, zugetropft. Das dunkelbraune Reaktionsgemisch wurde für 30 min gerührt und anschließend mit 87 mL Eisessig versetzt. Nachdem für 23 h bei Raumtemp. gerührt wurde, wurde das Reaktionsgemisch dreimal mit jeweils 80 mL DCM extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel filtriert (EE) und anschließend mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat, EE: 7 % →100 %) gereinigt. Es wurde ein gelber, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 383 mg (1.42 mmol, 20 %).

Smp.: 220 °C.

R_f: 0.38 (Cyclohexan/EE, 3:1).

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.81 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H, *H*-5), 7.44 (d, ³J = 8.0 Hz, 1 H, *H*-6), 7.41 (d, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H, *H*-3), 7.27 (dt, ³J

= 7.8 Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, *H*-11), 7.14 (dd, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, *H*-9), 7.02 (dt, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, *H*-10), 6.88 (dd, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, *H*-12), 4.01 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1 H, *H*-7), 3.98 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1 H, *H*-7) ppm.

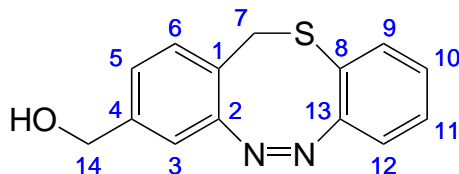
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 165.5$ (*C*-14), 157.7 (*C*-13), 157.4 (*C*-2), 133.4 (*C*-9), 130.7 (*C*-4), 129.8 (*C*-6), 129.5 (*C*-1), 128.6 (*C*-5), 128.3 (*C*-11), 127.3 (*C*-10), 121.5 (*C*-8), 119.4 (*C*-12), 118.2 (*C*-3), 34.0 (*C*-7) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 270 (100) $[\text{M}]^+$, 225 (26) $[\text{M-CHO}_2]^+$.

MS (EI, HR, 70 eV): $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, $m/z = \text{ber.}: 270.0463$, $\text{gef.}: 270.0460$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 1688$ (s), 1609 (w), 1570 (w), 1429 (m), 1305 (s), 1270 (m), 1237 (w), 1210 (w), 1084 (w), 1065 (w), 1034 (w), 944 (m), 913 (w), 877 (w), 847 (m), 794 (w), 757 (vs), 727 (m), 697 (m), 647 (w), 599 (w), 552 (m), 505 (m), 457 (w), 439 (w) cm^{-1} .

8.7.6 Synthese von

((*Z*)-(12*H*-Dibenzo[*b,f*][1,4,5]thiadiazocin-3-yl)methanol (139)

(4-(((2-Aminophenyl)thio)methyl)-3-nitrophenyl)methanol (**141**) (1.20 g, 4.14 mmol) wurde in 67 mL Ethanol gelöst und mit 36 mL deion. Wasser sowie 7.2 mL einer 2 molaren Ammoniumchloridlösung versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 65 °C erhitzt. Es wurde Zinkpulver (1.79 g, 27.4 mmol) hinzugefügt und für 10 min bei 65 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde heiß filtriert, das Filtrat mit 10 mL Ethanol verdünnt und auf 0 °C gekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung zu einer Lösung von Eisen(III)chlorid-Hexahydrat (2.21 g, 8.16 mmol) in 13 mL deion. Wasser, welche auf 0 °C gekühlt und mit 2 g Eis versetzt wurde, zutropft. Das dunkelbraune Reaktionsgemisch wurde für 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend mit 50 mL Eisessig versetzt. Nachdem für 23 h bei Raumtemp. gerührt wurde, wurde das Reaktionsgemisch dreimal mit jeweils 70 mL DCM extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel filtriert (EE) und anschließend zunächst mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat, EE: 12 % → 100 %) und anschließend mittels reversed phase Flash-Säulenchromatographie an C-18 Kieselgel (Wasser/Acetonitril, Acetonitril: 8 % → 66 %) gereinigt. Es wurde ein gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 60 mg (234 μ mol, 6 %).

R_f : 0.44 (Cyclohexan/EE, 1:1).

R_f : 0.57 (RP, Wasser/Acetonitril, 1:2).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Aceton- d_6): δ = 7.25-7.18 (m, 2 H, *H*-6, *H*-11), 7.13-7.08 (m, 2 H, *H*-5, *H*-12), 7.00 (dt, 3J = 7.6 Hz, 4J = 1.4 Hz, 1 H, *H*-10), 6.80 (s, 1 H,

$H-3$), 6.76 (dd, ${}^3J = 7.9$ Hz, ${}^4J = 1.3$ Hz, 1 H, $H-9$), 4.53 (bs, 2 H, $H-14$), 4.28 (bs, 1 H, OH), 3.97 (d, ${}^2J = 11.8$ Hz, 1 H, $H-7$), 3.83 (d, ${}^2J = 11.8$ Hz, 1 H, $H-7$) ppm.

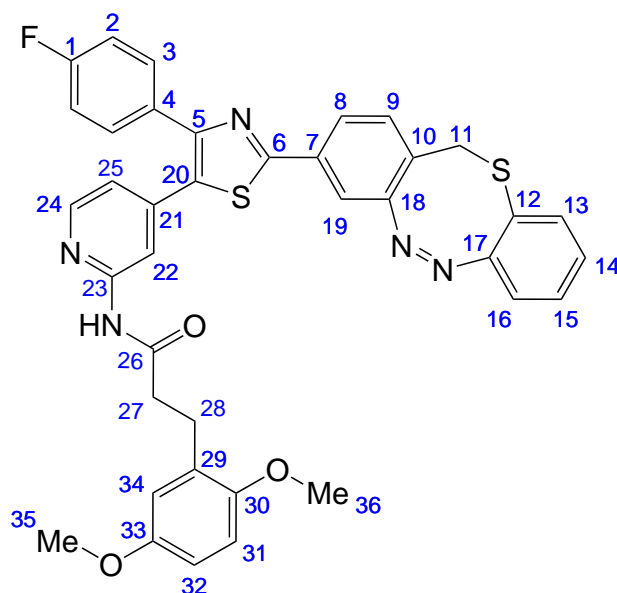
${}^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 158.7$ ($C-13$), 158.5 ($C-2$), 144.4 ($C-1$), 134.1 ($C-12$), 130.1 ($C-6$), 128.7 ($C-11$), 127.9 ($C-10$), 126.1 ($C-5$), 123.1 ($C-4$), 123.0 ($C-8$), 120.3 ($C-9$), 115.5 ($C-3$), 63.7 ($C-14$), 34.9 ($C-7$) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 256 (50) $[M]^+$.

MS (EI, HR, 70 eV): $C_{14}H_{12}N_2OS$, $m/z = \text{ber.}: 256.0670$, $\text{gef.}: 256.0666$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3362$ (w), 3053 (w), 2931 (w), 2867 (w), 1708 (w), 1609 (w), 1565 (w), 1525 (w), 1491 (w), 1456 (m), 1428 (m), 113 (m), 1358 (w), 1241 (w), 1200 (w), 1152 (w), 1124 (w), 1091 (w), 1031 (m), 904 (w), 873 (w), 789 (w), 828 (m), 758 (vs), 735 (vs), 692 (m), 673 (m), 656 (m), 630 (m), 550 (m), 528 (m), 495 (m), 463 (m), 444 (m), 406 (m) cm^{-1} .

8.7.7 Synthese von (*Z*)-*N*-(4-(2-(12*H*-Dibenzo[*b,f*][1,4,5]thiadiazocin-3-yl)-4-(4-fluorphenyl)thiazol-5-yl)pyridin-2-yl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)propanamid (**106**)



3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-*N*-(4-(4-(4-fluorphenyl)-2-(3-nitro-4-(((2-nitrophenyl)thio)methyl)phenyl)thiazol-5-yl)pyridin-2-yl)propanamid (**148**) (707 mg, 0.94 mmol) wurde in 34 mL DCM gelöst, mit 91 mL eines Gemisches aus Methanol (58 %), Triethylamin (25 %), Wasser (16 %) und Ameisensäure (1 %) versetzt und Bleipulver (2.92 g, 14.1 mmol) hinzugefügt. Es wurde 24 h bei Raumtemp. stark gerührt. Es wurde weiteres Bleipulver (2.92 g, 14.1 mmol) hinzugefügt und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und wurde i. Vak. auf ca. 20 mL eingengt. Es wurde auf deion. Wasser gegeben und dreimal mit je 100 mL DCM extrahiert. Die ver. org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel filtriert (EE) und anschließend mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EE, EE: 12 % → 100 %) gereinigt. Die Produktfraktion wurde erneut mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Machery-Nagel, 15 μm Durchmesser der Partikel) (Cyclohexan/EE, EE: 6 % → 66 %) gereinigt. Es wurden 17 mg sauberes Produkt erhalten.

In der isolierten Hauptfraktion nach der ersten säulenchromatographischen Auftrennung konnte mittels Massenspektrometrie die Azoxyverbindung (*E*)-3-(5-(2-(3-(2,5-Dimethoxyphenyl)propanamido)pyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)thiazol-2-yl)-12*H*dibenzo(*b,f*)(1,4,5)thiadiazocin-5-oxid (**149**) nachgewiesen werden. Diese Fraktion wurde ohne weitere Aufreinigung zum Diazocin reduziert: Die Rohfraktion (486 mg) wurde in 50 mL Methanol, 22 mL Triethylamin, 14 mL deion. Wasser und 1 mL Ameisensäure suspendiert, mit Bleipulver (2.10 g, 10.1 mmol) versetzt und 1 h unter Eiskühlung mit einem Ultraschallfinger behandelt. Es wurde nach 1 h Reaktionszeit erneut Bleipulver (2.10 g, 10.1 mmol) hinzugefügt und mit Ultraschall behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, i. Vak. auf ca. 20 mL eingengt und auf deion. Wasser gegeben. Es wurde dreimal mit je 100 mL DCM extrahiert, die ver. org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. auf ca. 30 mL eingengt. Der Rückstand wurde mit 40 mL einer 0.1 molaren methanolischen Natriumhydroxidlösung versetzt, Kupfer(II)chlorid (55.0 mg, 0.56 mmol) hinzugefügt und 18 h unter Druckluftleitung gerührt. Der Rückstand wurde in DCM aufgenommen und einmal mit deion. Wasser gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel (EE) filtriert und anschließend mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EE, EE: 6 % → 66 % gereinigt. Es wurde ein gelber, kristalliner Feststoff erhalten.

Gesamtausbeute: 79 mg (0.11 mmol, 12 %).

PSS (NMR, 300 MHz, DMSO- d_6): 47 % *cis*-Anteil nach Bestrahlung mit 405 nm.

Halbwertszeit (NMR, 300 MHz, DMSO- d_6): 3.2 d.

Halbwertszeit (UV, 25 °C, DMSO- d_6): 19 h.

Smp.: 219 °C.

R_f: 0.49 (Cyclohexan/EE, 1:1).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.6 (s, 1 H, NH), 8.27 (dd, ³J = 5.2 Hz, ⁵J = 0.6 Hz, 1 H, H-24), 8.22 (bs, 1 H, H-22), 7.79 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 1 H, H-8), 7.55 (m_c, 2 H, H-3), 7.52 (d, ⁴J = 1.9 Hz, 1 H, H-19), 7.45 (d, ³J = 8.0 Hz, 1 H, H-9), 7.26 (dt, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, H-15), 7.23 (m_c, 2 H, H-2), 7.16 (dd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 1 H, H-13), 6.94-6.90 (m, 2 H, H-25, H-16), 6.86 (d, ³J = 8.8 Hz, 1 H, H-31), 6.77 (d, ⁴J = 3.0 Hz, 1 H, H-34), 6.73 (dd, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 3.0 Hz, 1 H, H-32), 4.05 (d, ²J = 11.7 Hz, 1 H, H-11), 3.97 (d, ²J = 11.7 Hz, 1 H, H-11), 3.72 (s, 3 H, H-36), 3.66 (s, 3 H, H-35), 2.80 (m_c, 2 H, H-28), 2.64 (m_c, 2 H, H-27) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 171.7 (C-26), 164.3 (C-6), 162.1 (d, ¹J_{CF} = 246.2 Hz, C-1), 157.4 (C-18), 157.0 (C-17), 152.8 (C-23), 152.7 (C-33), 151.1 (C-30), 150.9 (C-5), 148.6 (C-24), 140.4 (C-21), 133.2 (C-13), 132.2 (C-7), 131.0 (d, ³J_{CF} = 8.3 Hz, C-3), 130.7 (C-20), 130.7 (C-9), 130.0 (d, ⁴J_{CF} = 3.2 Hz, C-4), 129.8 (C-29), 128.3 (C-15), 127.4 (C-14), 126.6 (C-10), 125.4 (C-8), 121.0 (C-12), 119.3 (C-16), 118.6 (C-25), 115.7 (C-34), 115.5 (d, ²J_{CF} = 21.5 Hz, C-2), 114.2 (C-19), 112.8 (C-22), 111.4 (C-31), 111.1 (C-32), 55.6 (C-36), 55.1 (C-35), 35.8 (C-28), 33.6 (C-11), 25.1 (C-27) ppm.

¹⁹F-NMR (470 MHz, Aceton-d₆): δ = -112.2 ppm.

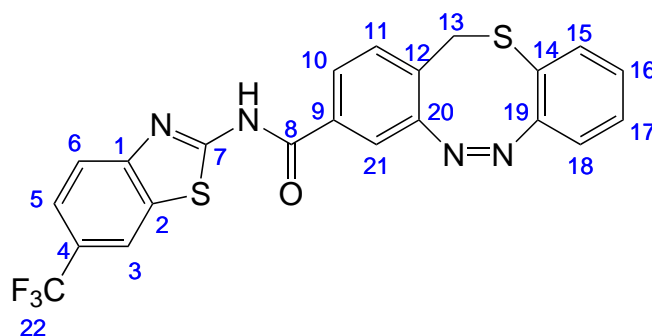
MS (MALDI-MS-TOF): m/z = 688 [M-H]⁺.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 688 (7) [M]⁺, 655 (36) [M-CH₃O]⁺, 495 (39) [M-C₁₁H₁₄O₃]⁺, 463 (100) [M-C₁₃H₁₆N₂S]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₃₈H₃₀FN₅O₃S₂, m/z = ber.: 687.1774, gef.: 687.1752.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3291 (w), 2252 (w), 1737 (w), 1675 (m), 1603 (m), 1556 (m), 1502 (m), 1457 (m), 1418 (m), 1225 (vs), 1176 (m), 1113 (m), 1046 (m), 867 (w), 846 (m), 825 (m), 805 (m), 761 (m), 737 (m), 697 (m), 637 (w), 573 (w), 525 (w), 435 (w) cm^{-1} .

8.7.8 Synthese von (*Z*)-*N*-(6-(Trifluormethyl)benzo[*d*]thiazol-2-yl)-12*H*-dibenzo[*b,f*][1,4,5]thiadiazocin-3-carbonsäure (**151**)



(*Z*)-12*H*-dibenzo[*b,f*][1,4,5]thiadiazocin-3-carbonsäure (**138**) (108 mg, 0.40 mmol) und 6-(Trifluormethyl)benzo[*d*]thiazol-2-amin (**150**) (78 mg, 0.36 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und in 13 mL trockenem EE gelöst. Anschließend wurde T3P (0.78 mL, 29.8 mmol, 50 proz. Lösung in EE) und DIPEA (0.24 mL, 14.5 mmol) und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Es wurde auf deion. Wasser gegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässr. Phase einmal mit 30 mL EE extrahiert. Die ver. org Phasen wurden zweimal mit je 20 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel (Cyclohexan/EE, 1:1) filtriert und anschließend mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EE, EE: 6 % → 50 %) gereinigt. Anschließend wurde aus Cyclohexan/EE (1:1) umkristallisiert. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 62 mg (0.13 mmol, 39 %).

PSS (NMR, 300 MHz, DMSO- d_6): 57 % *cis*-Anteil nach Bestrahlung mit 405 nm.

Halbwertszeit (NMR, 300 MHz, DMSO-d₆): 3.4 d.

Halbwertszeit (UV, 25 °C, DMSO-d₆): 17.5 h.

Smp.: 164 °C.

R_f: 0.18 (Cyclohexan/EE, 3:1).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13.2$ (bs, 1 H, NH), 8.54 (bs, 1 H, H-3), 8.00-7.87 (m, 2 H, H-11, H-6), 7.78 (dd, $^3J = 8.6$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 1 H, H-5), 7.61 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 1 H, H-22), 7.50 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, H-12), 7.28 (dt, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, H-18), 7.16 (dd, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, H-17), 6.89 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, H-19), 4.07 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1 H, H-14), 3.98 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1 H, H-14) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 164.9$ (C-8), 162.2 (C-7), 157.0 (C-19), 156.8 (C-20), 151.4 (C-1), 133.2 (C-15), 132.2 (C-2), 130.1 (C-11), 129.2 (C-12), 128.5 (C-17), 127.7 (C-10), 127.6 (C-16), 124.1 (d, $^1J_{CF} = 272$ Hz, C-22), 124.0 (d, $^2J_{CF} = 32$ Hz, C-4), 123.1 (d, $^3J_{CF} = 3.7$ Hz, C-5), 121.1 (C-6), 120.9 (C-14), 120.0 (d, $^3J_{CF} = 3.3$ Hz, C-3), 119.5 (C-18), 117.2 (C-21), 34.6 (C-7) ppm.

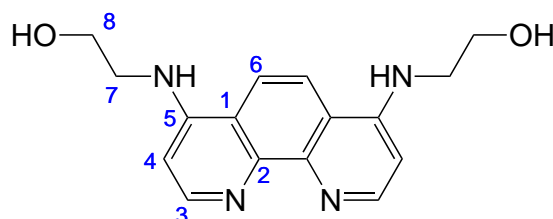
¹⁹F-NMR (470 MHz, DMSO-d₆): $\delta = -59.5$ ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 470 (100) [M]⁺, 253 (100) [M-C₈H₄F₃N₂S]⁺.

MS (EI, HR, 70 eV): C₂₂H₁₃F₃N₄OS₂, m/z = ber.: 470.0483, gef.: 470.0475.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3517$ (w), 1639 (m), 1608 (w), 1542 (s), 1458 (m), 1412 (w), 1320 (vs), 1282 (vs), 1244 (m), 1165 (s), 1114 (vs), 1077 (s), 1049 (m), 924 (m), 882 (m), 834 (s), 796 (m), 750 (vs), 728 (s), 703 (m); 681 (m), 648 (m), 502 (m); 438 (m), 423 (m) cm⁻¹.

8.7.9 Synthese von

2,2'-((1,10-Phenanthrolin-4,7-diyl)bis(azandiyl))diethanol (**154**)

4,7-Dichlor-1,10-phenanthrolin (**152**) (100 mg, 0.40 mmol) und 2-Aminoethanol (**153**) (0.24 mL, 3.98 mmol) wurden in einem 10 mL Mikrowellenvial vorgelegt, in 2 mL abs. EtOH suspendiert und 3 h bei 140 °C in der Mikrowelle mit 200 W bestrahlt (Initialpower, Durchschnittswerte: 33 W, 5.9 bar). Nach Erkalten wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, mit deion. Wasser, Ethanol und Ether gewaschen und i. Vak. getrocknet. Es wurde ein blassgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 100 mg (0.34 mmol, 84 %) (Lit.^[145]: 89 %).

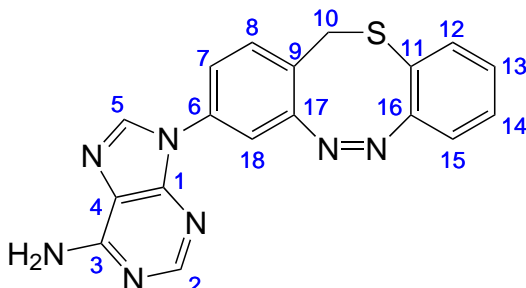
Smp.: 231 °C.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.49 (d, ³J = 6.0 Hz, 2 H, H-4), 8.31 (s, 2 H, H-6), 7.96 (bs, 2 H, NH), 6.85 (d, ³J = 6.0 Hz, 2 H, H-3), 5.02 (bs, 2 H, OH), 3.72 (t, ³J = 6.0 Hz, 4 H, H-8), 3.47 (m_c, 4 H, H-7) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 152.6 (C-1), 147.6 (C-4), 141.4 (C-2), 118.4 (C-6), 117.8 (C-5), 101.7 (C-3), 59.3 (C-7), 46.1 (C-8) ppm.

MS (HR-ESI): m/z (%) = [C₁₆H₁₉N₄O₂]⁺, m/z = ber.: 299.1503, gef.: 299.1501.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3246 (w), 2971 (w), 1981 (w), 1739 (s), 1581 (s), 1434 (m), 1341 (s), 1304 (m), 1217 (s), 1058 (m), 887 (m), 843 (m), 800 (m), 750 (s), 490 (vs), 463 (m), 421 (vs), 412 (vs) cm⁻¹.

8.7.10 Synthese von (Z)-9-(12H-Dibenzo[b,f][1,4,5]thiadiazocin-3-yl)-9H-purin-6-amin (156)

Adenin (**155**) (25 mg, 0.19 mmol), (*Z*)-3-Iod-12*H*-dibenzo[b,f][1,4,5]thiadiazocin (**118**) (100 mg, 0.28 mmol), Natriumascorbat (3.8 mg, 19 μ M), Kupfer(I)bromid (1.36 mg, 9.5 μ M), 2,2'-((1,10-Phenanthrolin-4,7-diyl)bis(azandiyl))diethanol (**154**) (5.7 mg, 19 μ M) und frisch gemörsertes KOH (21.3 mg, 0.38 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und dreimal evakuiert und mit Stickstoff belüftet. Es wurden 0.5 mL DMF/deion. Wasser (4:1) hinzugefügt und mit einem auf 120 °C vorgeheiztem Ölbad 24 h erhitzt. Es wurde mit EE verdünnt und über Kieselgel (EE) filtriert. Es wurde auf ca. 5 mL eingengt und zur Kristallisation bei Raumtemp. stehen gelassen. Es wurde vom entstandenen Feststoff filtriert und aus Methanol umkristallisiert. Es wurde ein blassbeiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 8.3 mg (23 μ mol, 12 %).

PSS (NMR, 300 MHz, DMSO- d_6): 60 % *cis*-Anteil nach Bestrahlung mit 405 nm.

Halbwertszeit (NMR, 300 MHz, DMSO- d_6): 4 d.

Halbwertszeit (UV, 25 °C, DMSO- d_6): 21 h.

Smp.: 258 °C.

R_f: 0.26 (DCM/MeOH, MeOH: 5 %).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.58 (s, 1 H, *H*-5), 8.19 (s, 1 H, *H*-2), 7.80 (dd, ³*J* = 8.4 Hz, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1 H, *H*-7), 7.59 (d, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1 H, *H*-18), 7.49 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 1 H, *H*-8), 7.41 (bs, 2 H, NH₂), 7.24 (dt, ³*J* = 7.7 Hz, 1 H, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1 H, *H*-14), 7.17 (dd, ³*J* = 7.8 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1 H, *H*-12), 7.04 (dt, ³*J* = 7.7 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1 H, *H*-13), 6.86 (dd, ³*J* = 7.8 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1 H, *H*-15), 4.03 (d, ²*J* = 11.9 Hz, 1 H, *H*-10), 3.97 (d, ²*J* = 11.9 Hz, 1 H, *H*-10) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 157.4 (*C*-17), 157.0 (*C*-16), 156.3 (*C*-4), 153.3 (*C*-2), 148.9 (*C*-1), 139.1 (*C*-5), 134.9 (*C*-6), 133.2 (*C*-12), 130.8 (*C*-8), 128.3 (*C*-14), 127.6 (*C*-13), 122.5 (*C*-9), 121.2 (*C*-15), 121.0 (*C*-7), 119.4 (*C*-11), 119.3 (*C*-3), 110.5 (*C*-18), 33.4 (*C*-10) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 359 (100) [M]⁺, 225 (100) [M-C₅H₄N₅]⁺.

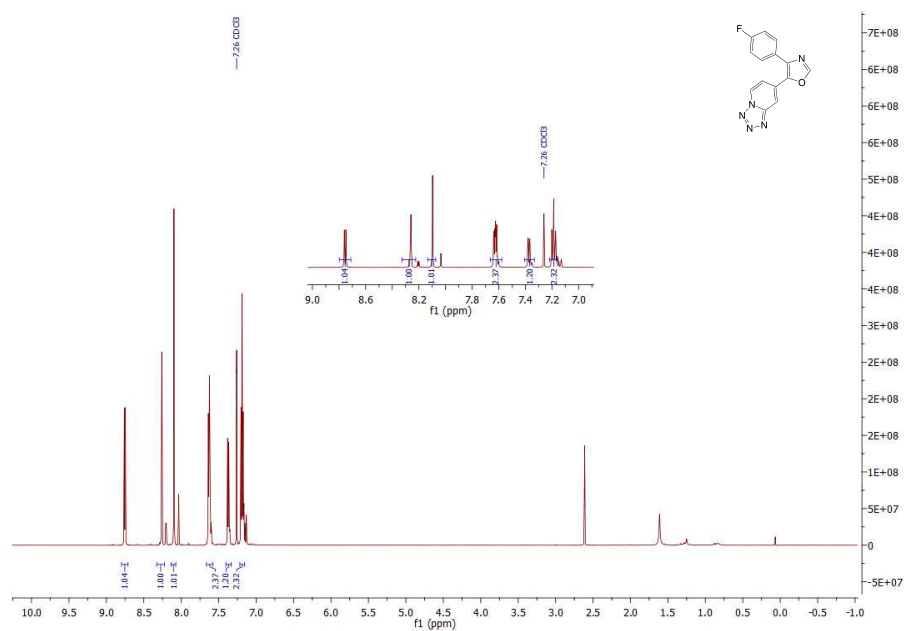
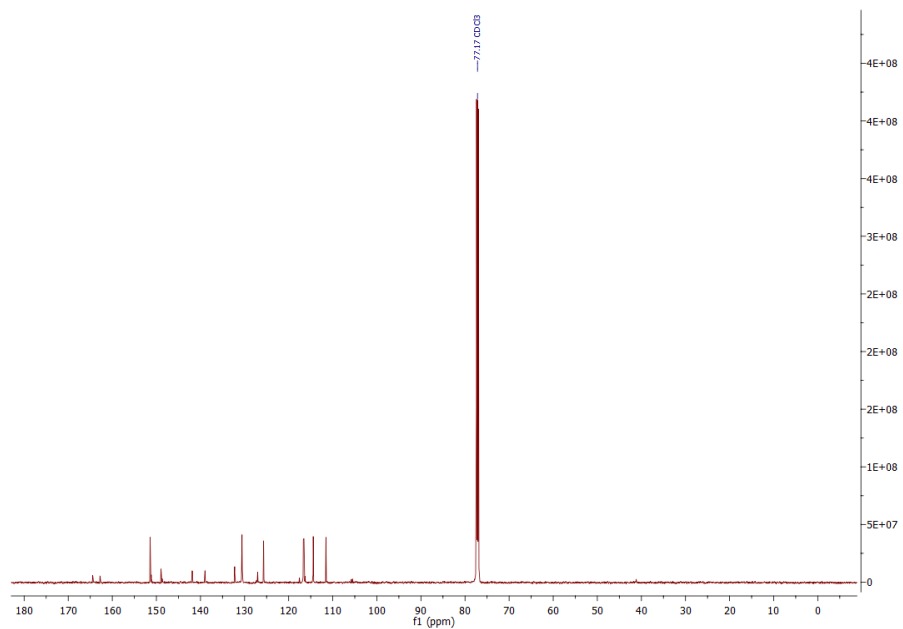
MS (EI, HR, 70 eV): C₁₈H₁₃N₇S, *m/z* = ber.: 359.0953, gef.: 359.0948.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3125 (m), 2357 (w), 1982 (w), 1676 (s), 1609 (s), 1510 (m), 1474 (m), 1419 (m), 1378 (m), 1331 (m), 1305 (m), 1263 (m), 1186 (s), 1089 (w), 1029 (w), 991 (m), 873 (w), 842 (w), 820 (m), 794 (m), 758 (m), 727 (m), 671 (s), 644 (vs), 615 (m), 543 (m), 498 (m), 469 (w), 450 (m), 428 (w) cm⁻¹.

9 Anhang

9.1 NMR-Spektren literatur-unbekannter Verbindungen

9.1.1 Oxazolsysteme

Abb. 9.1: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung 15 gemessen in deuteriertem Chloroform.Abb. 9.2: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung 15 gemessen in deuteriertem Chloroform.

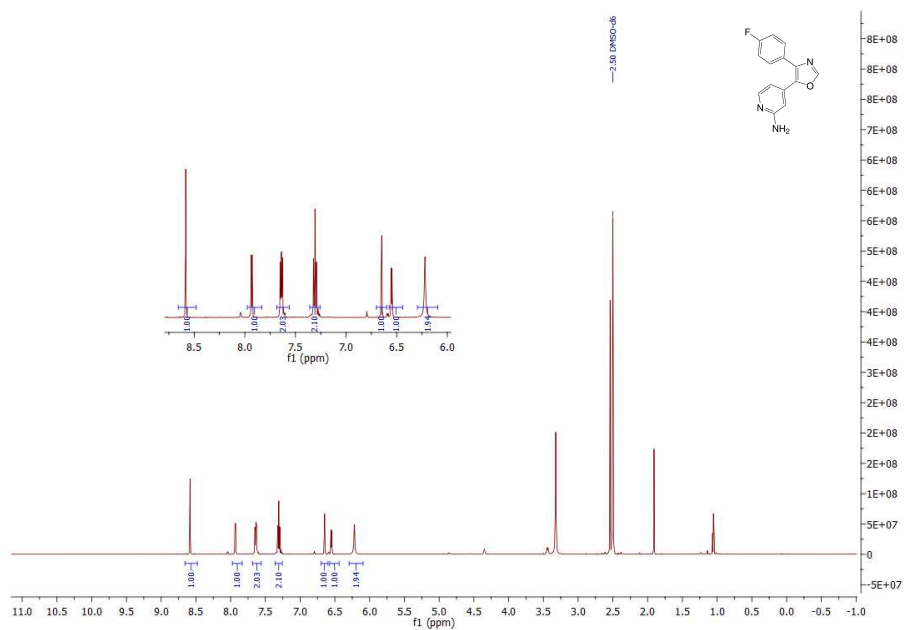


Abb. 9.3: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **16** gemessen in deuteriertem DMSO.

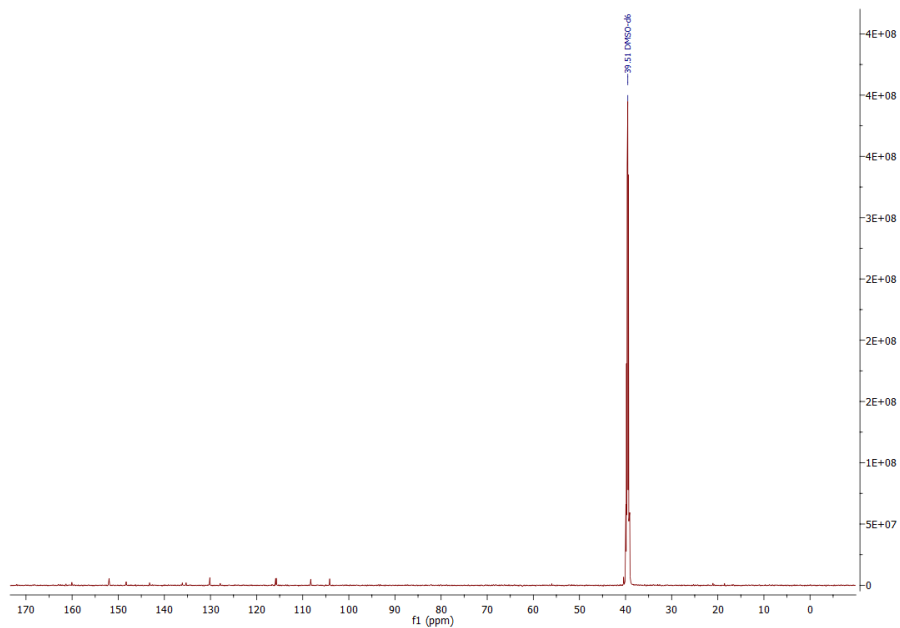


Abb. 9.4: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung **16** gemessen in deuteriertem DMSO.

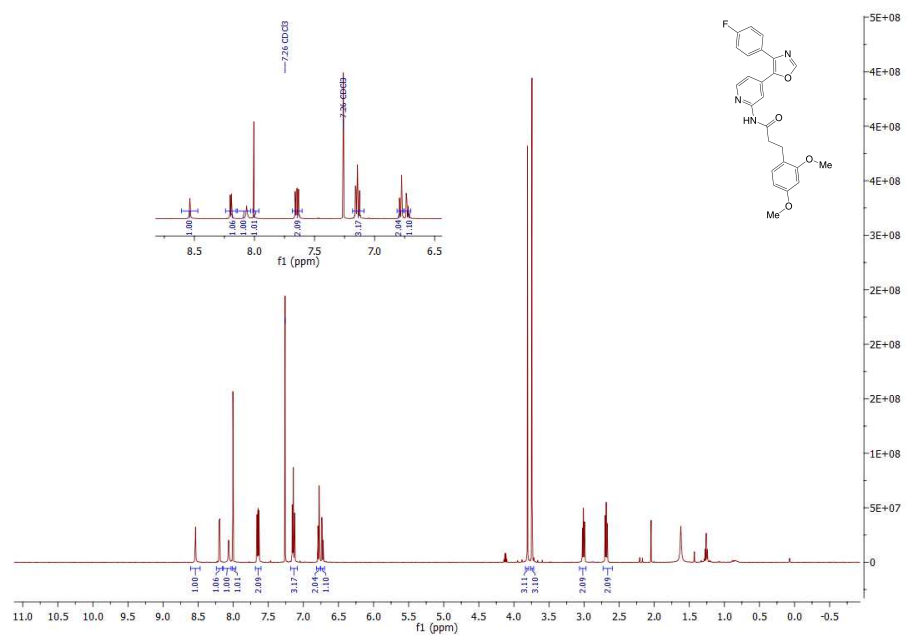


Abb. 9.5: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **2** gemessen in deuteriertem Chloroform.

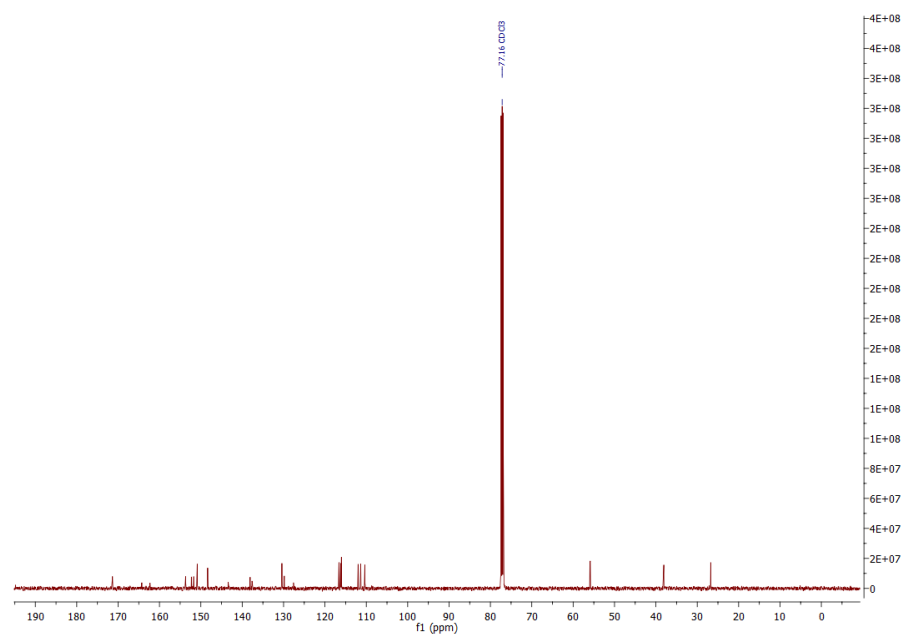


Abb. 9.6: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung **2** gemessen in deuteriertem Chloroform.

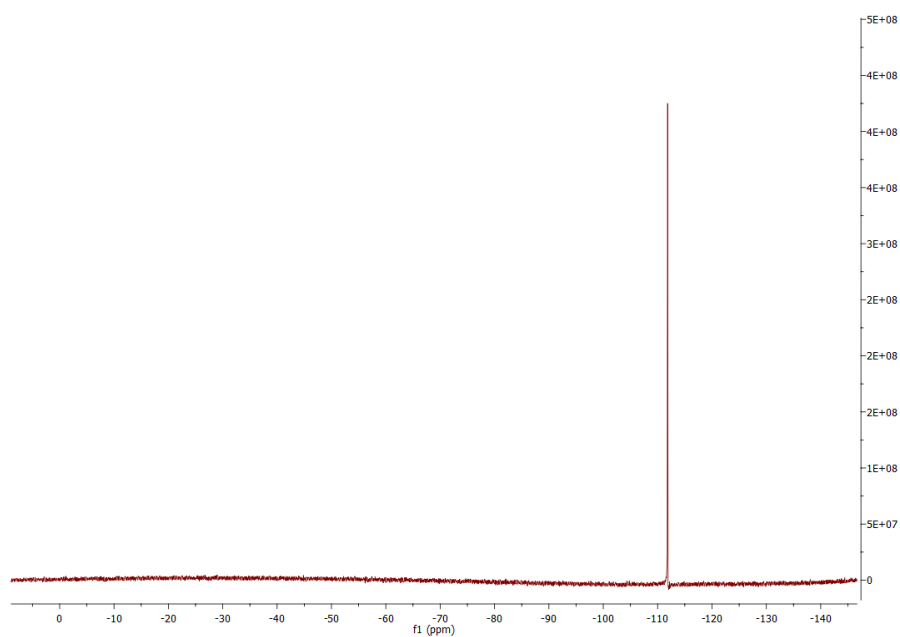


Abb. 9.7: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **2** gemessen in deuteriertem Chloroform.

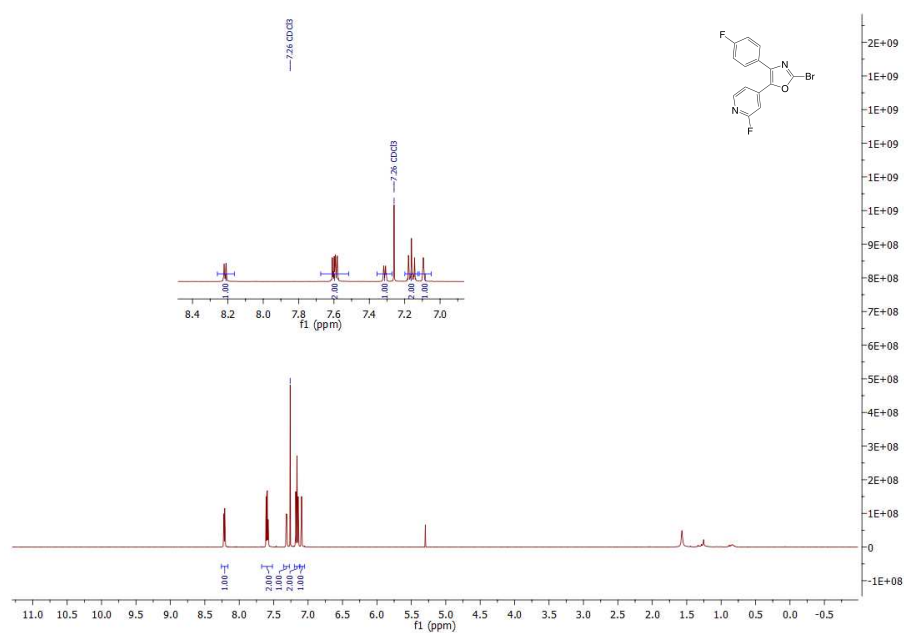


Abb. 9.8: ¹H-NMR Spektrum der Verbindung **28** gemessen in deuteriertem Chloroform.

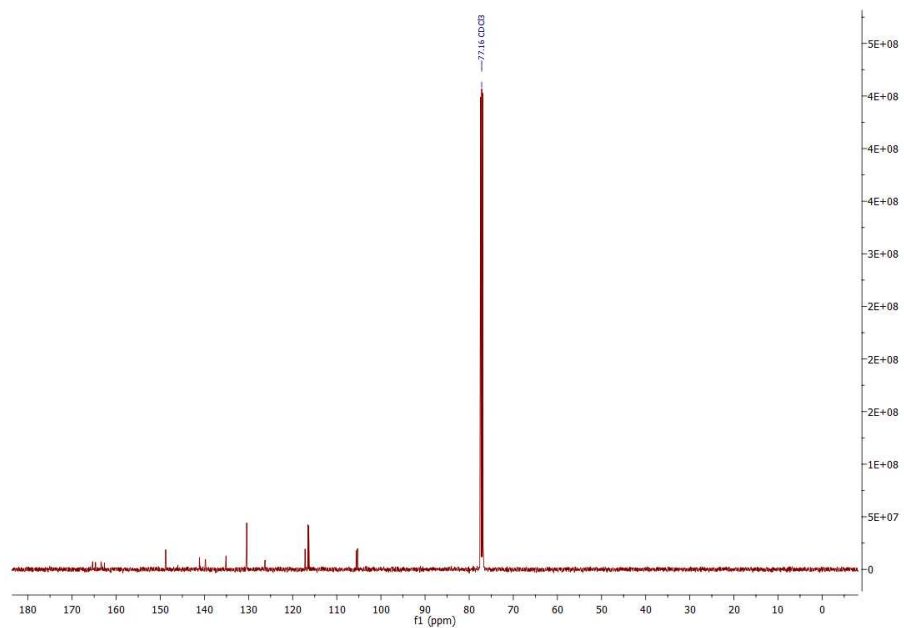


Abb. 9.9: ¹³C-NMR Spektrum der Verbindung **28** gemessen in deuteriertem Chloroform.

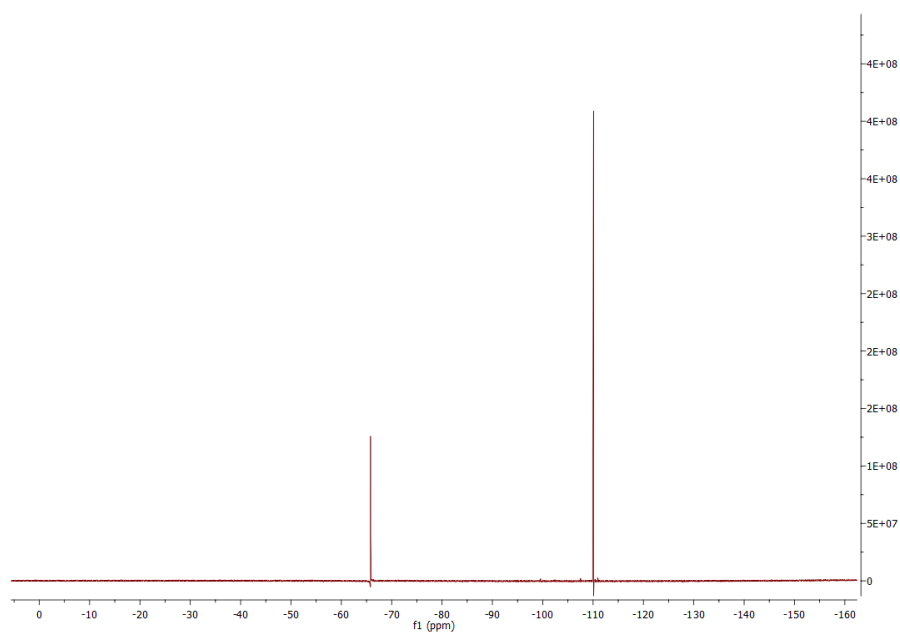


Abb. 9.10: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **28** gemessen in deuteriertem Chloroform.

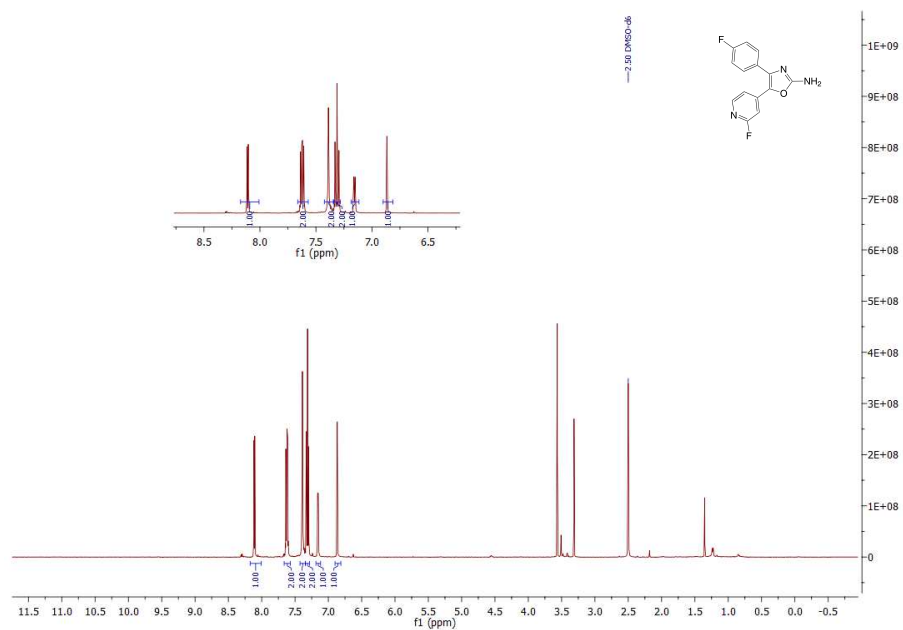


Abb. 9.11: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **33** gemessen in deuteriertem DMSO.

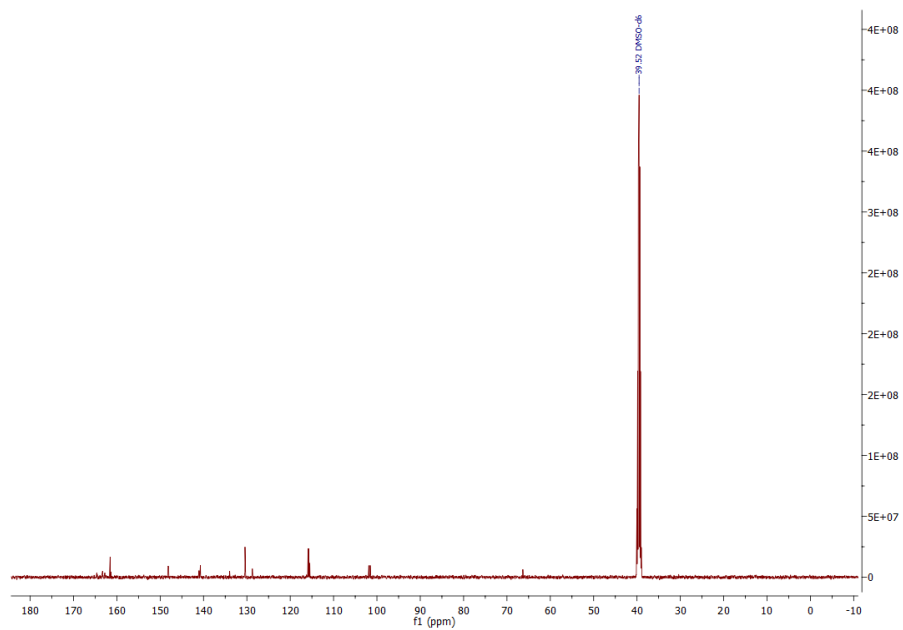


Abb. 9.12: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung **33** gemessen in deuteriertem DMSO.

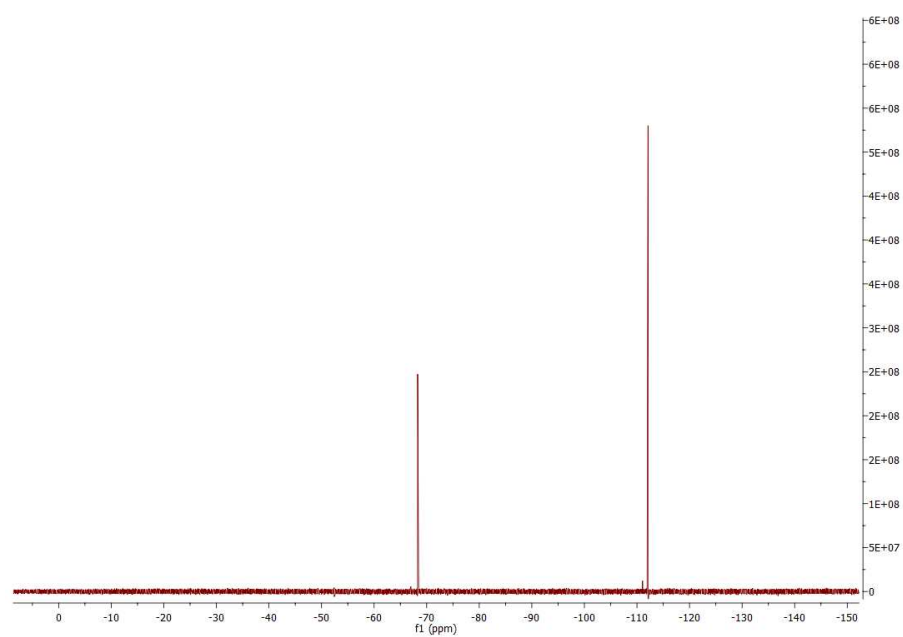
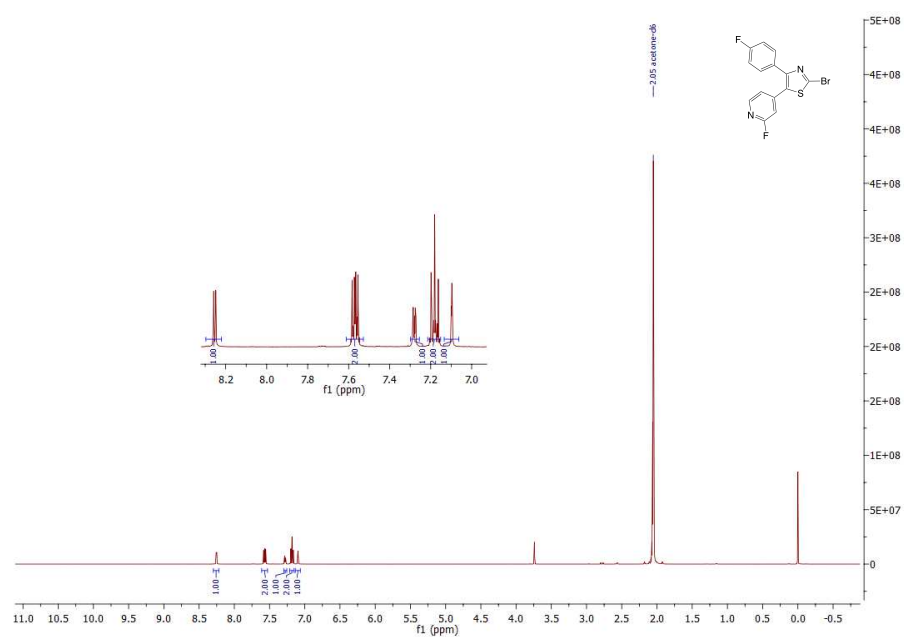
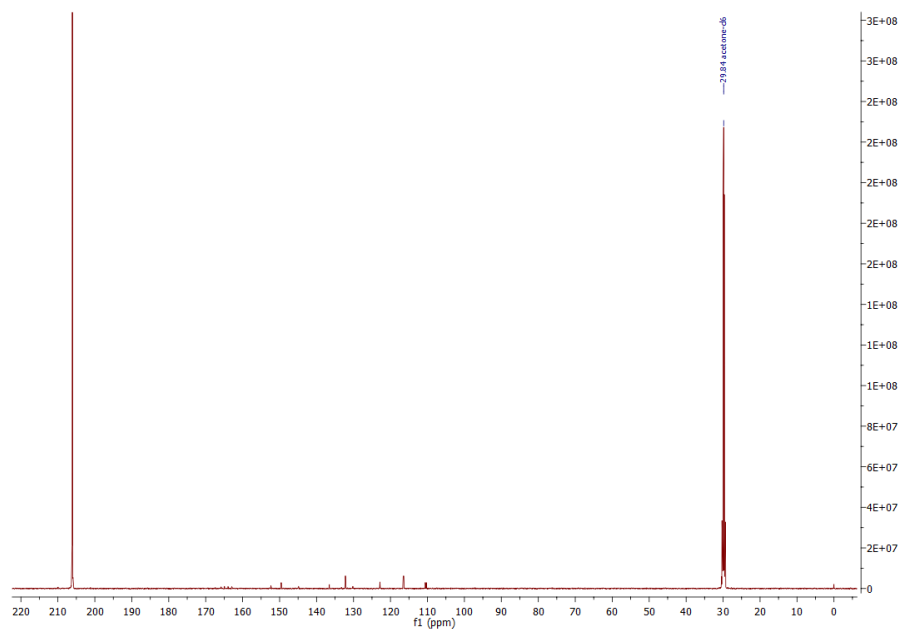


Abb. 9.13: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **33** gemessen in deuteriertem DMSO.

9.1.2 Thiazolsysteme

Abb. 9.14: ^1H -NMR Spektrum der Verbindung **56** gemessen in deuteriertem Aceton.Abb. 9.15: ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **56** gemessen in deuteriertem Aceton.

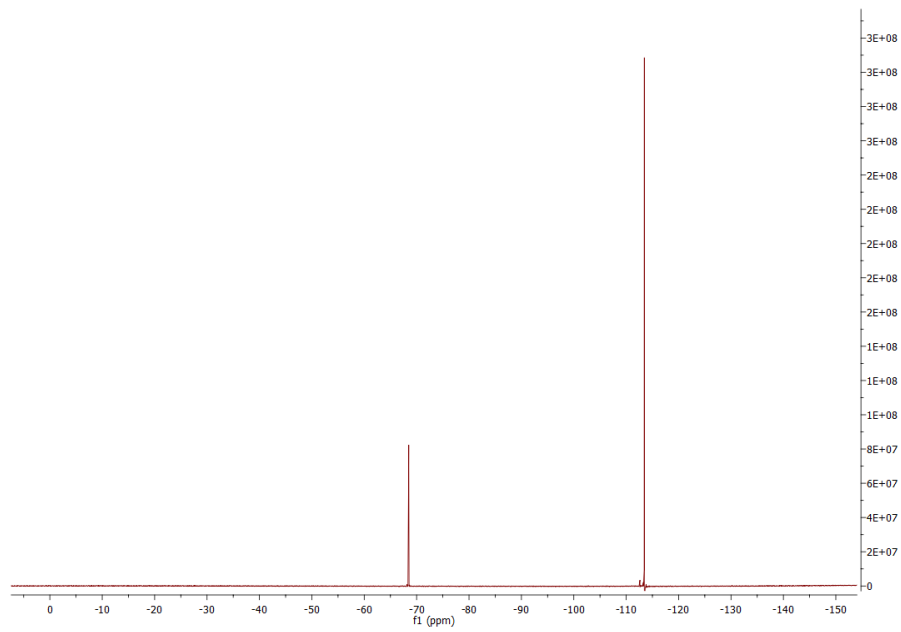


Abb. 9.16: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **56** gemessen in deuteriertem Aceton.

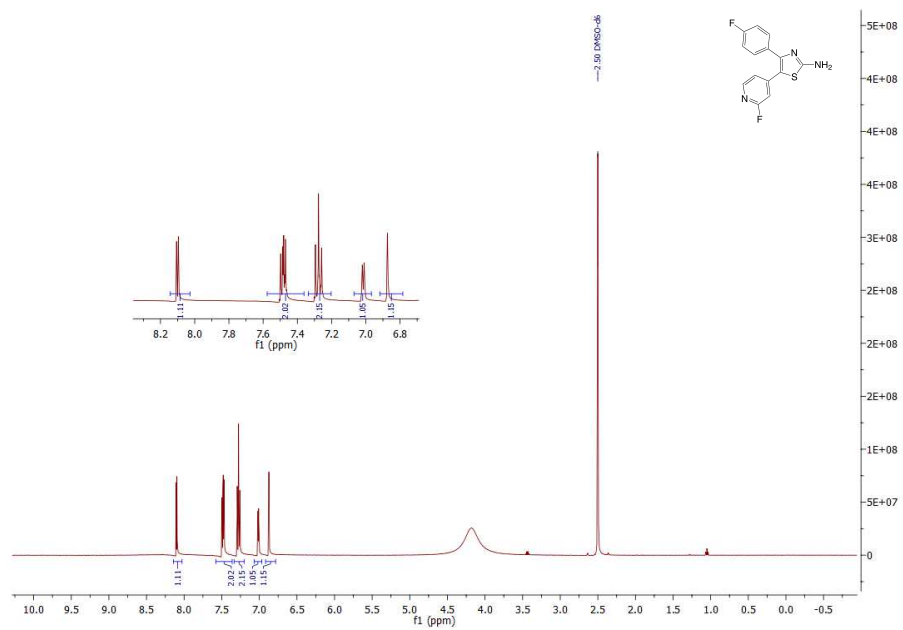


Abb. 9.17: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **60** gemessen in deuteriertem DMSO.

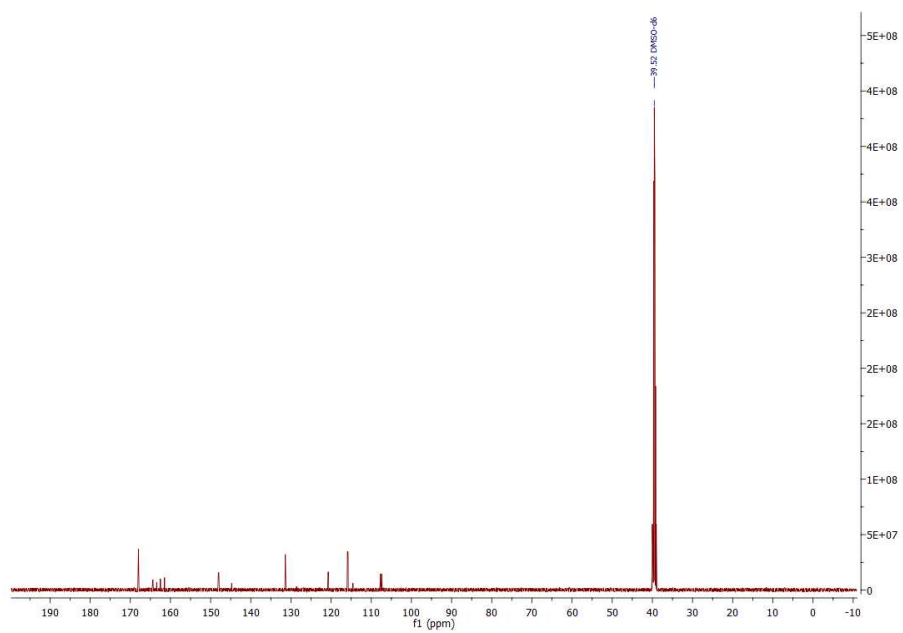


Abb. 9.18: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung **60** gemessen in deuteriertem DMSO.

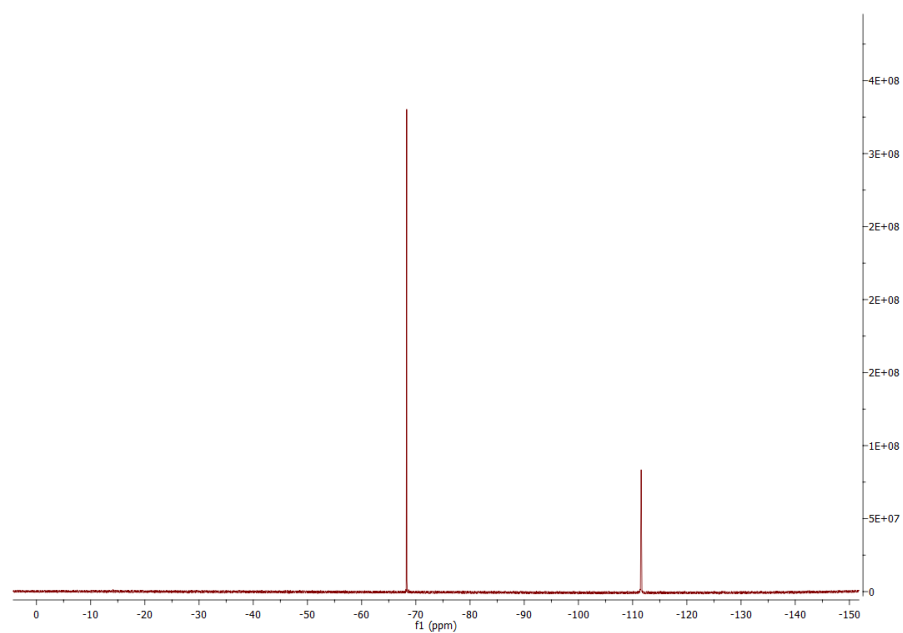


Abb. 9.19: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **60** gemessen in deuteriertem DMSO.

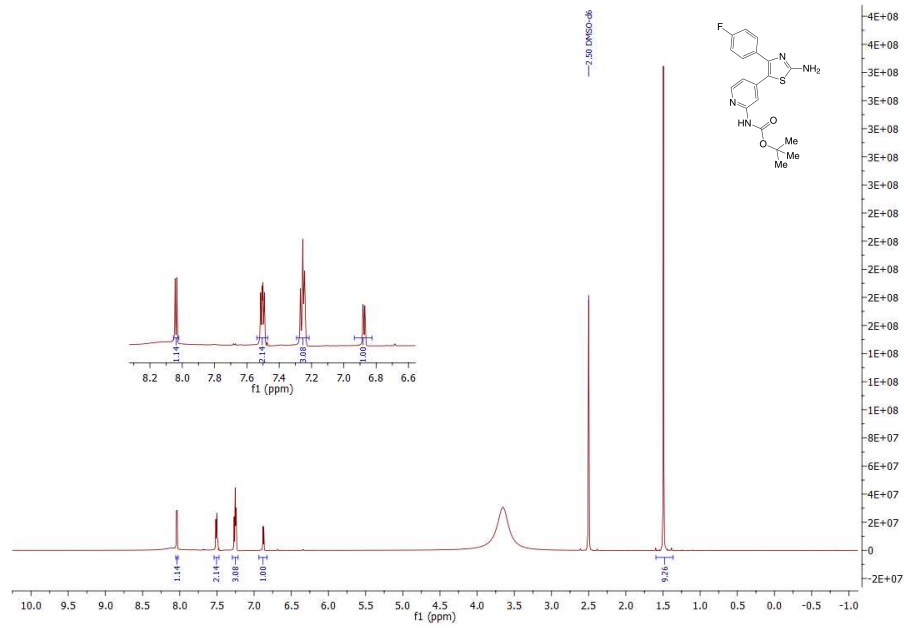


Abb. 9.20: ^1H -NMR Spektrum der Verbindung **62** gemessen in deuteriertem DMSO.

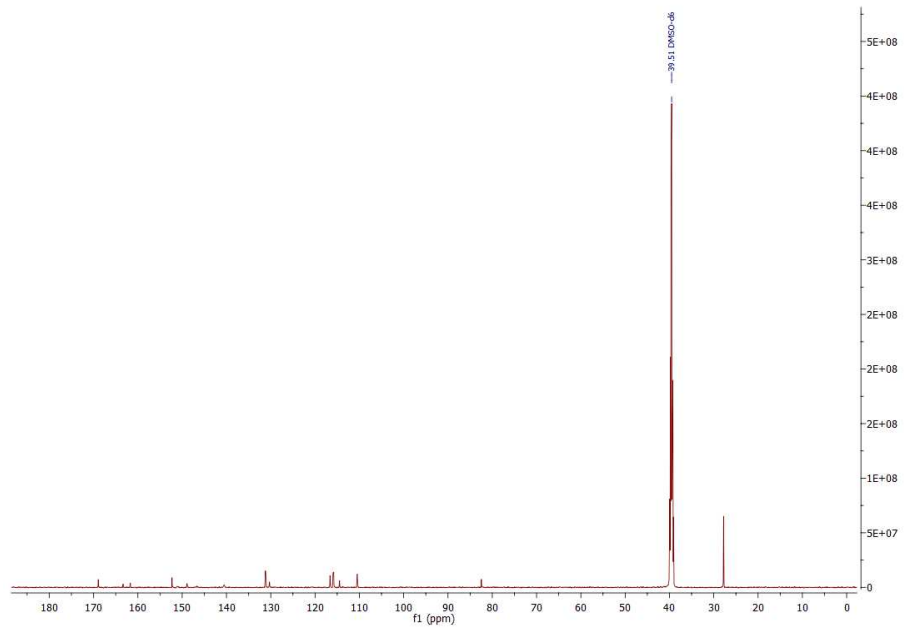


Abb. 9.21: ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **62** gemessen in deuteriertem DMSO.

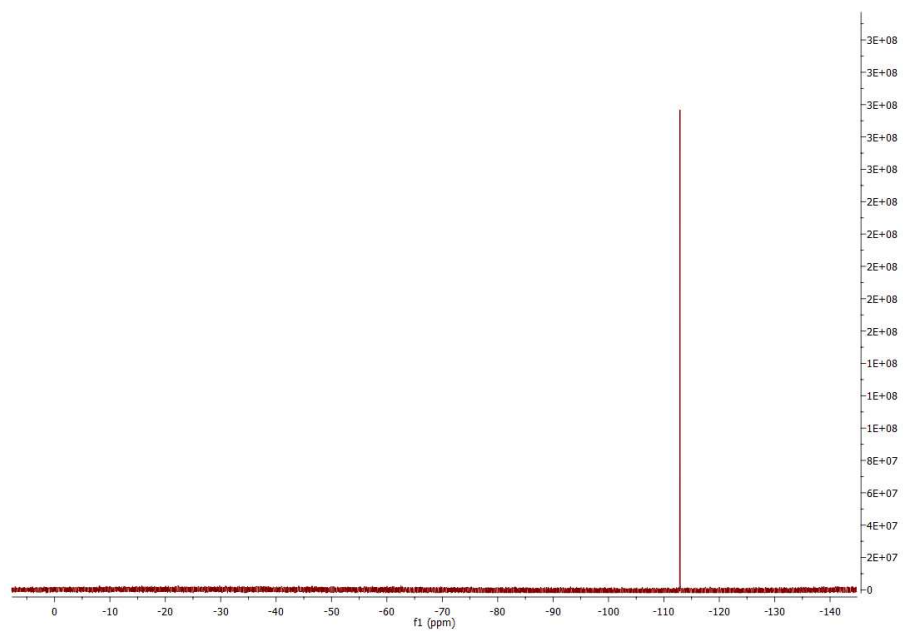


Abb. 9.24: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **53** gemessen in deuteriertem Chloroform.

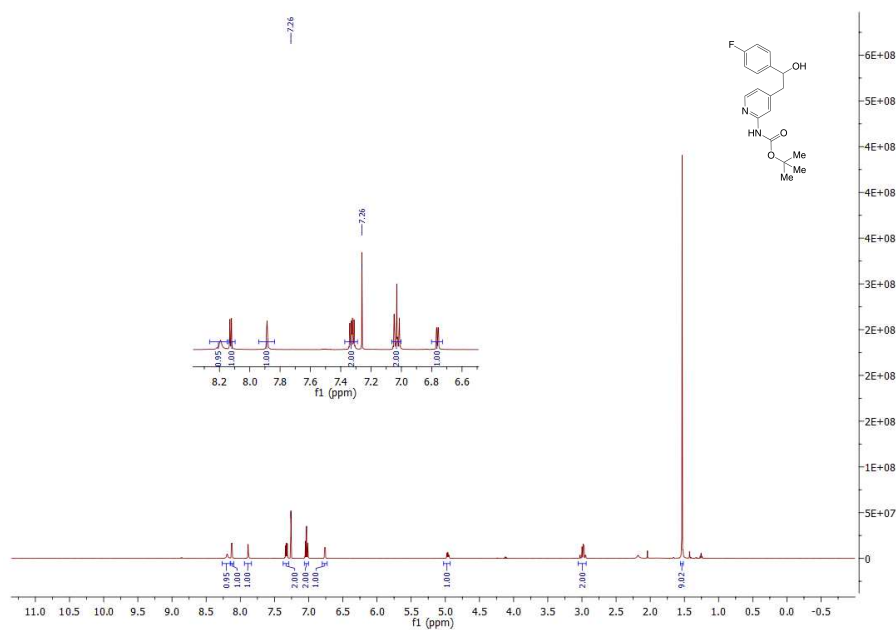


Abb. 9.25: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **54** gemessen in deuteriertem Chloroform.

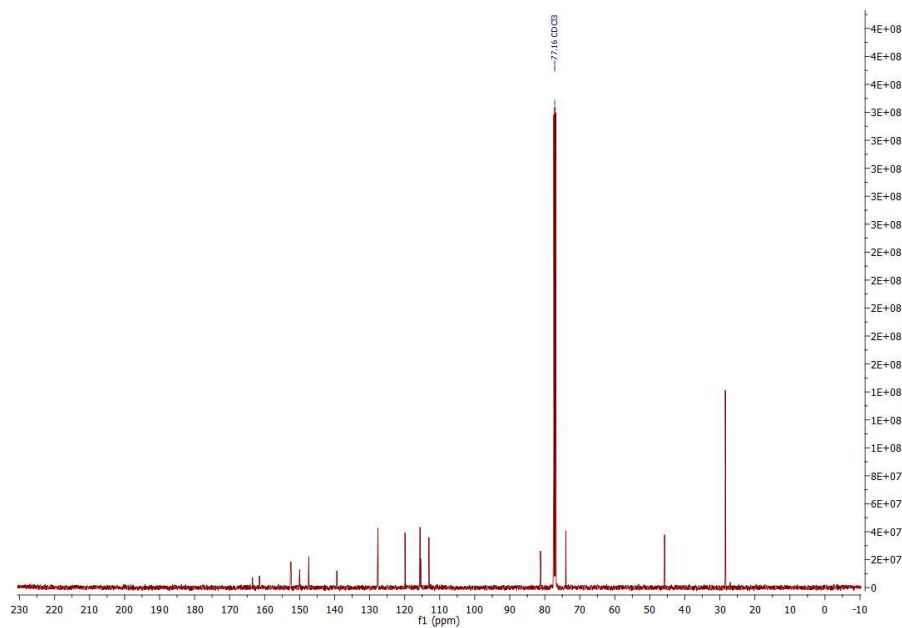


Abb. 9.26: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung **54** gemessen in deuteriertem Chloroform.

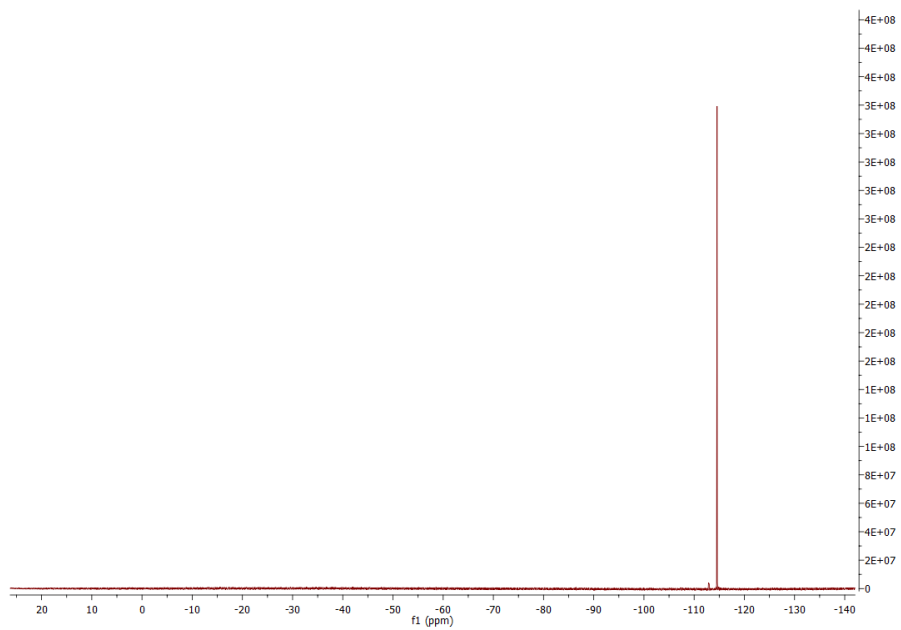


Abb. 9.27: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **54** gemessen in deuteriertem Chloroform.

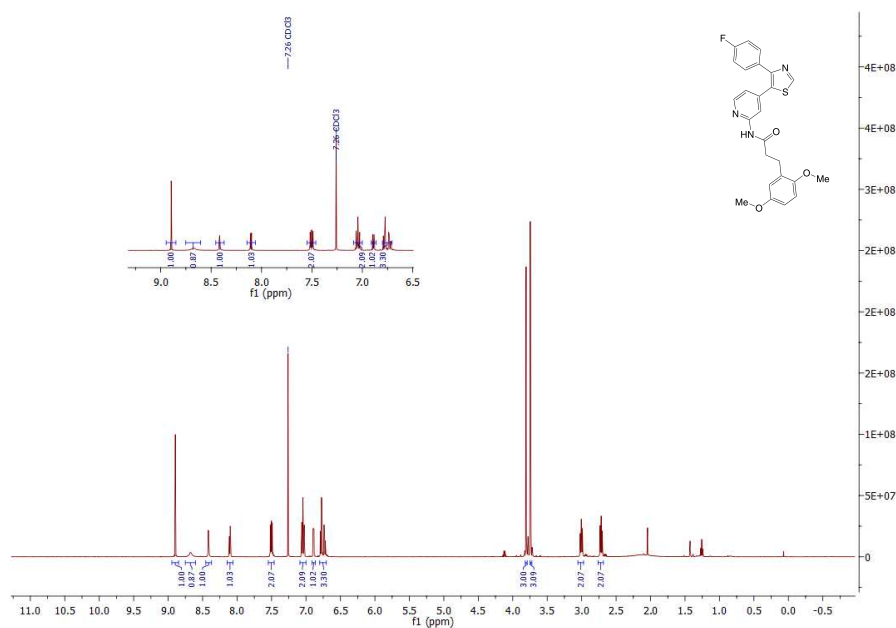


Abb. 9.28: ^1H -NMR Spektrum der Verbindung **3** gemessen in deuteriertem Chloroform.

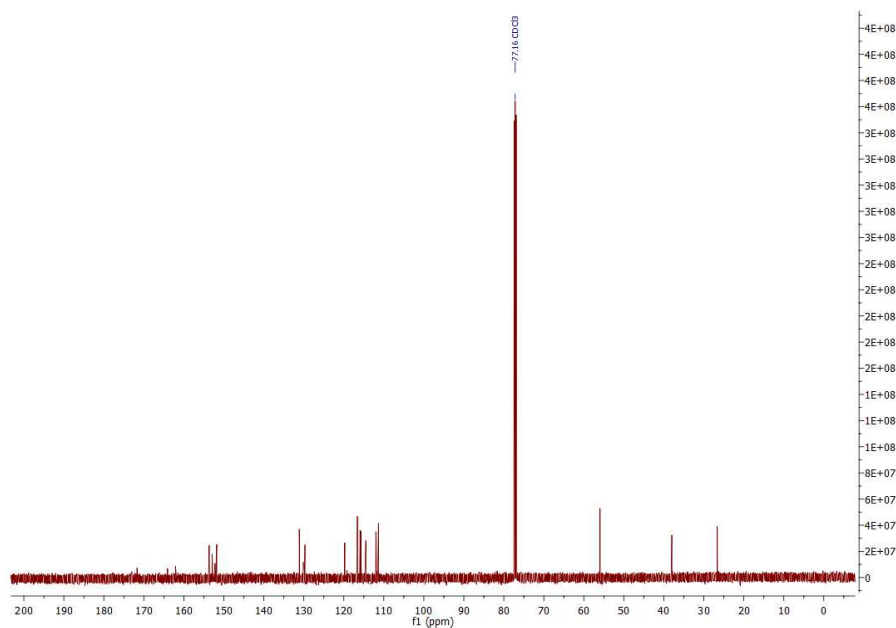


Abb. 9.29: ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **3** gemessen in deuteriertem Chloroform.

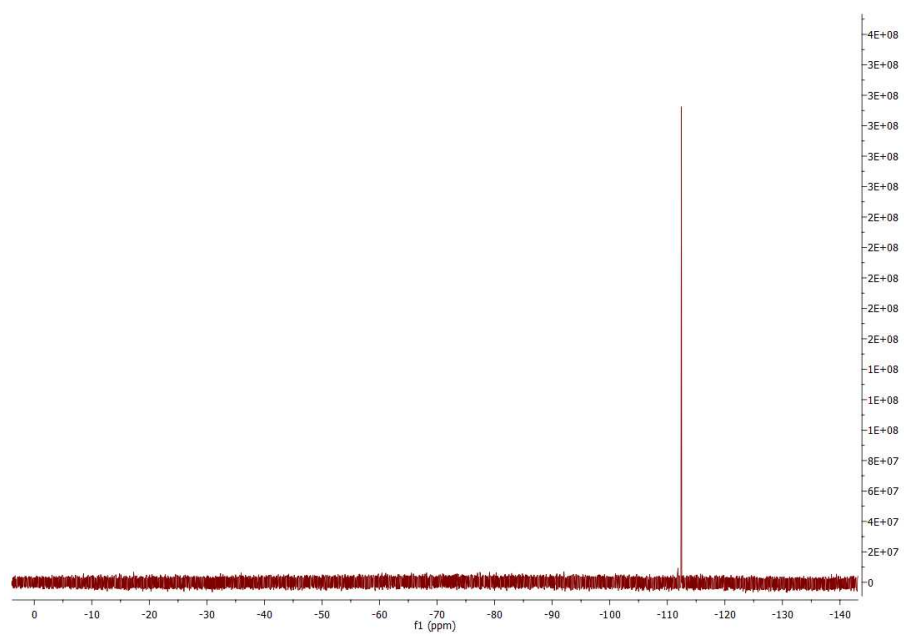


Abb. 9.30: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **3** gemessen in deuteriertem Chloroform.

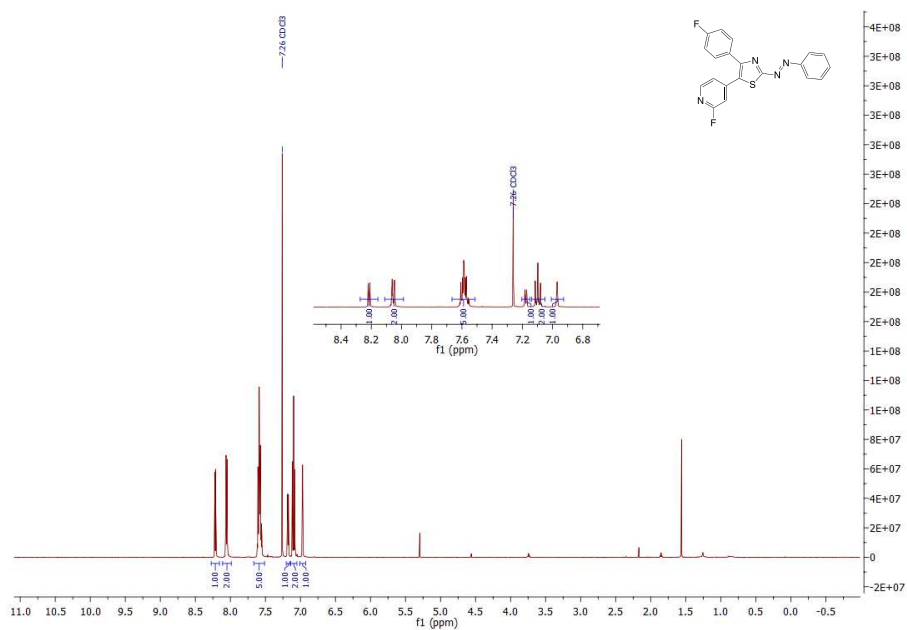


Abb. 9.31: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **39** gemessen in deuteriertem Chloroform.

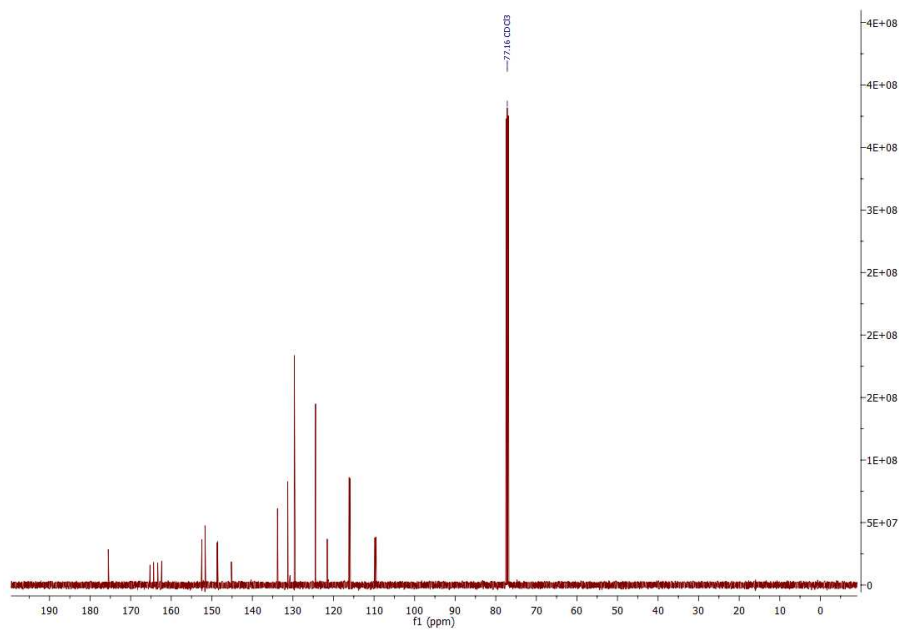


Abb. 9.32: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung **39** gemessen in deuteriertem Chloroform.

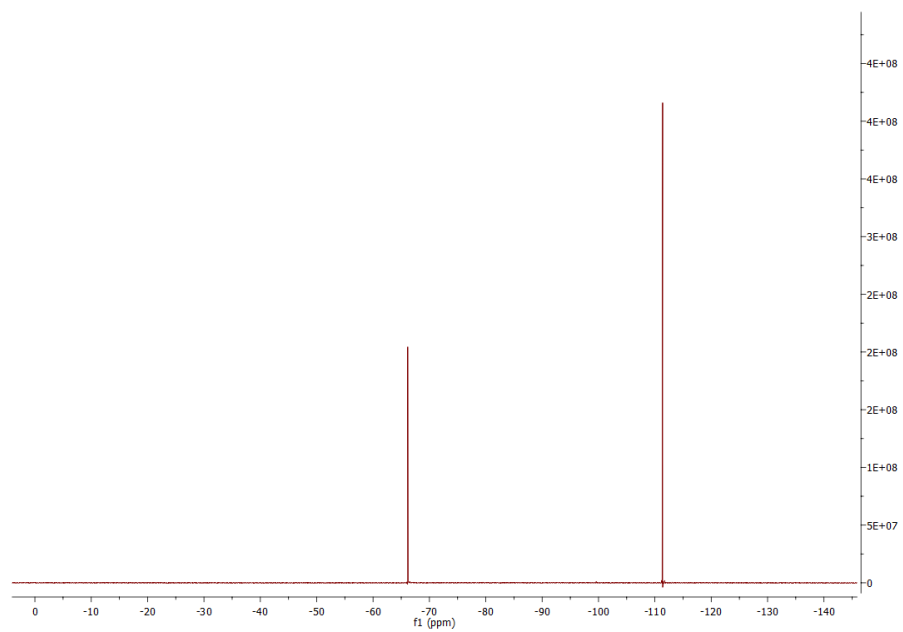


Abb. 9.33: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **39** gemessen in deuteriertem Chloroform.

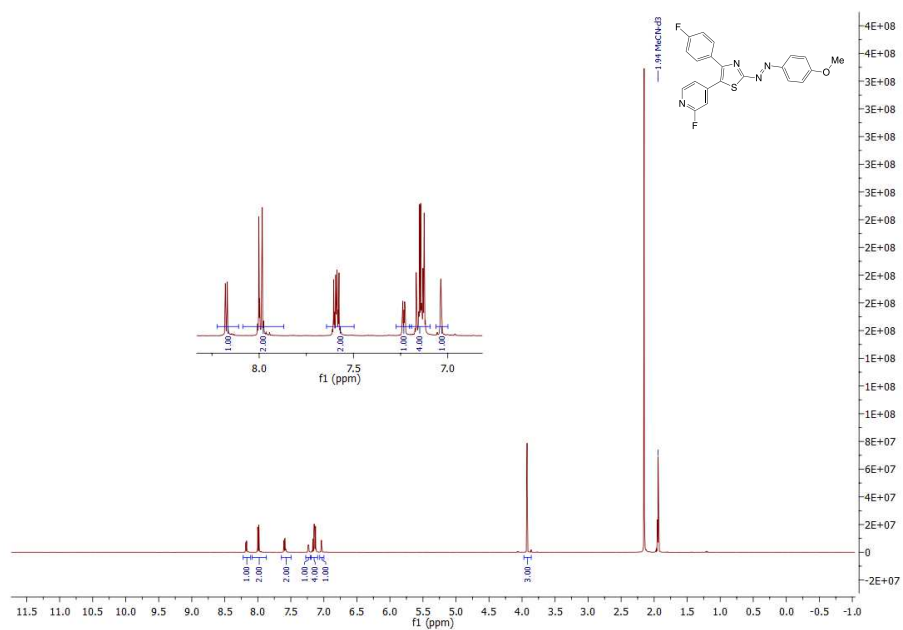


Abb. 9.34: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **66** gemessen in deuteriertem Acetonitril.

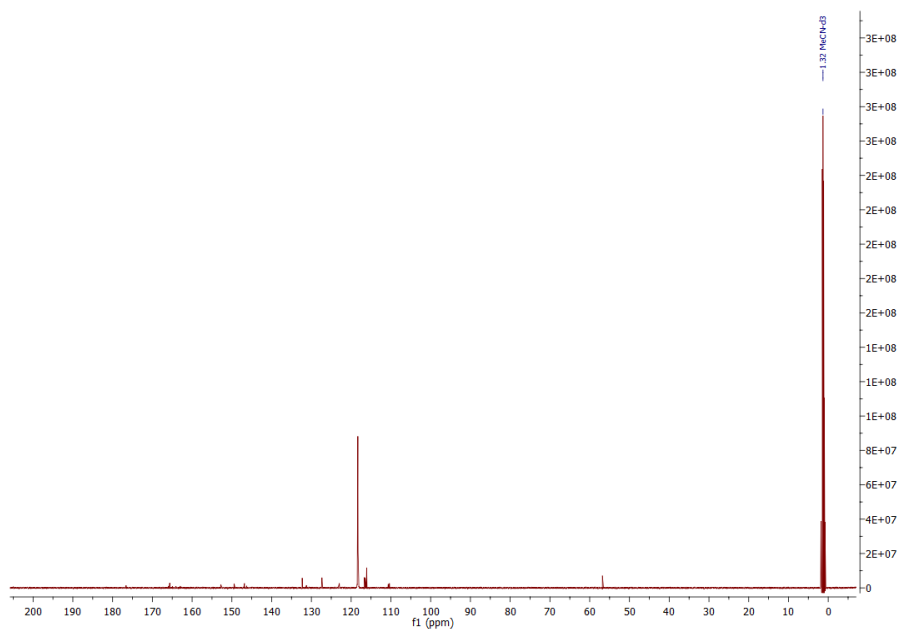


Abb. 9.35: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung **66** gemessen in deuteriertem Acetonitril.

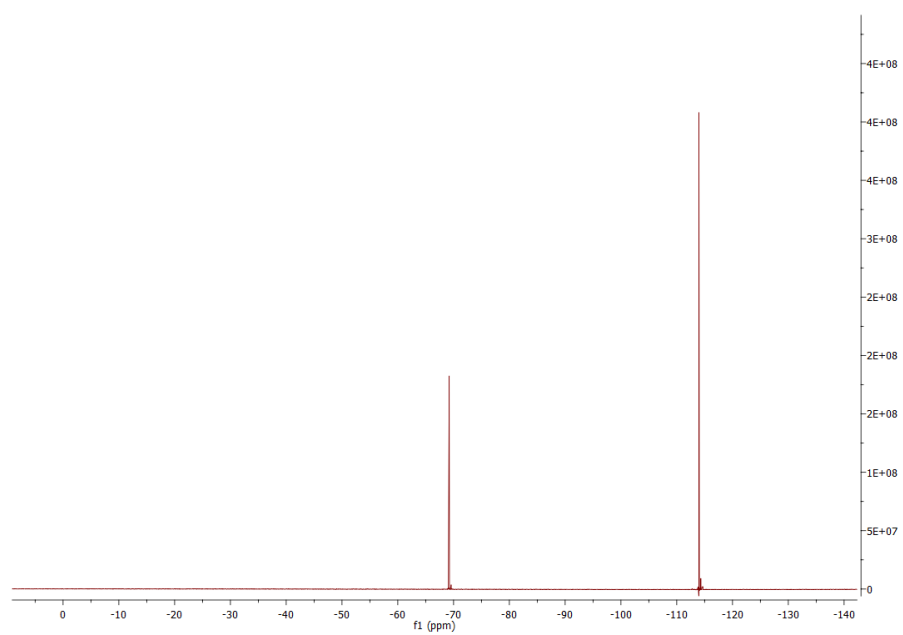


Abb. 9.36: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **66** gemessen in deuteriertem Acetonitril.

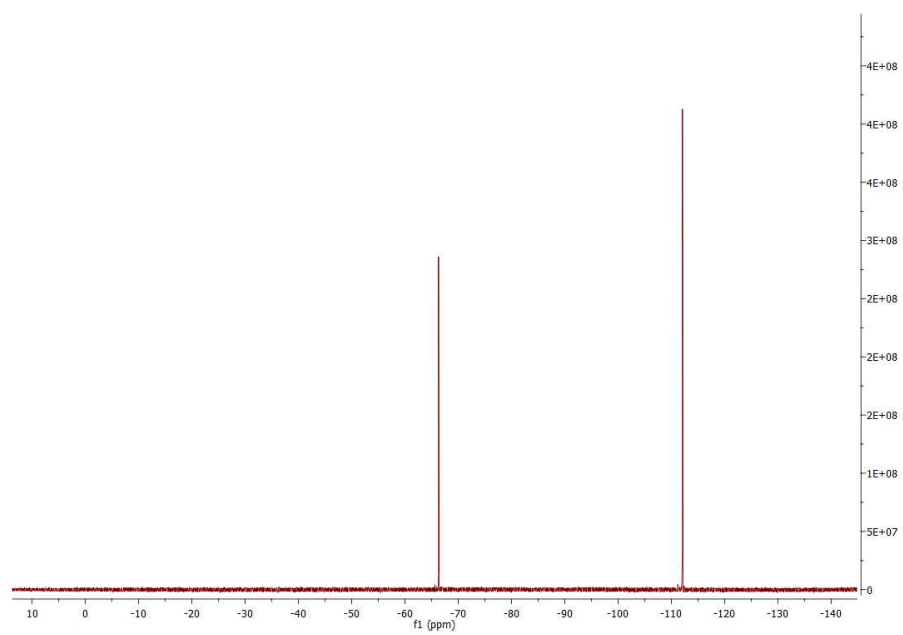


Abb. 9.39: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **65** gemessen in deuteriertem Benzol.

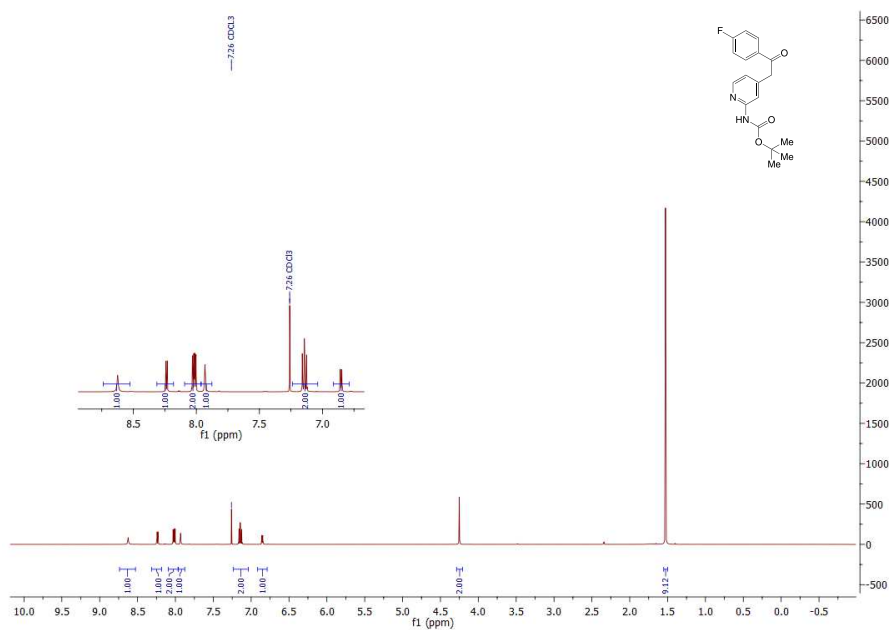


Abb. 9.40: ^1H -NMR Spektrum der Verbindung 44 gemessen in deuteriertem Chloroform.

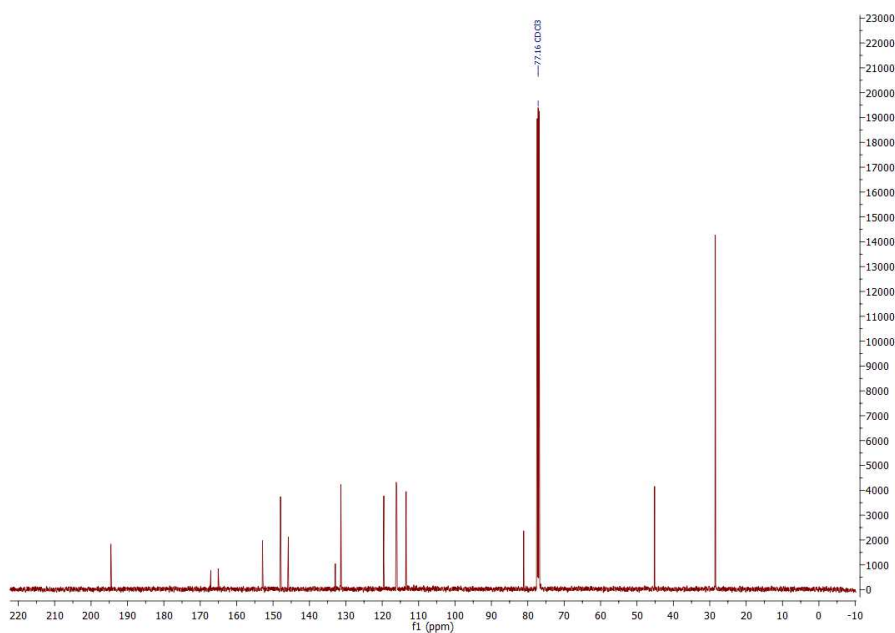


Abb. 9.41: ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 44 gemessen in deuteriertem Chloroform.

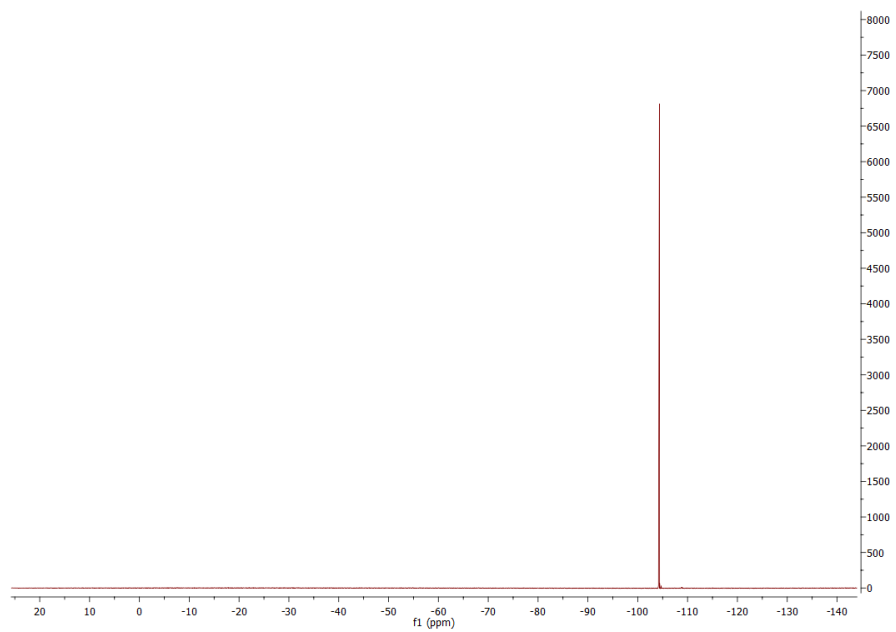


Abb. 9.42: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **44** gemessen in deuteriertem Chloroform.

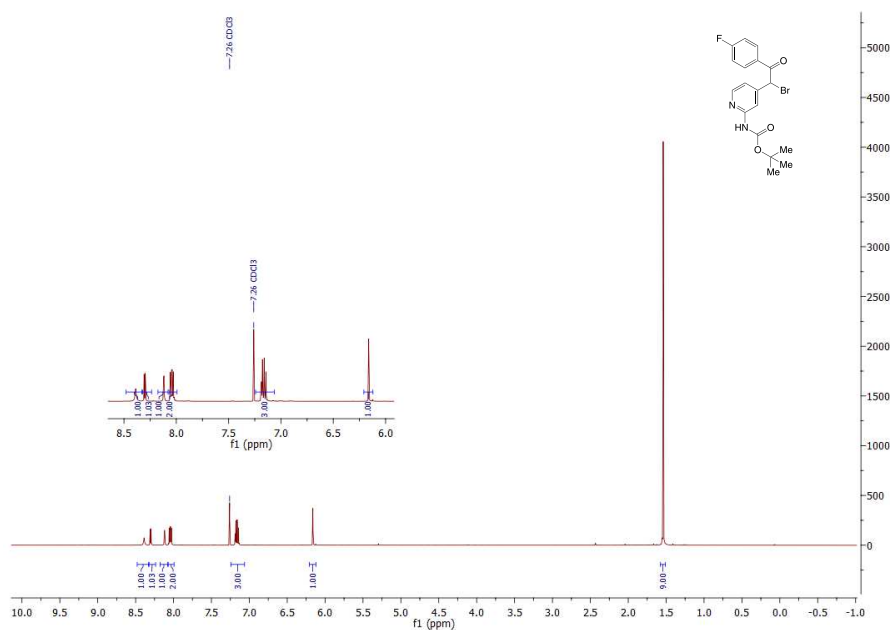


Abb. 9.43: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung 47 gemessen in deuteriertem Chloroform.

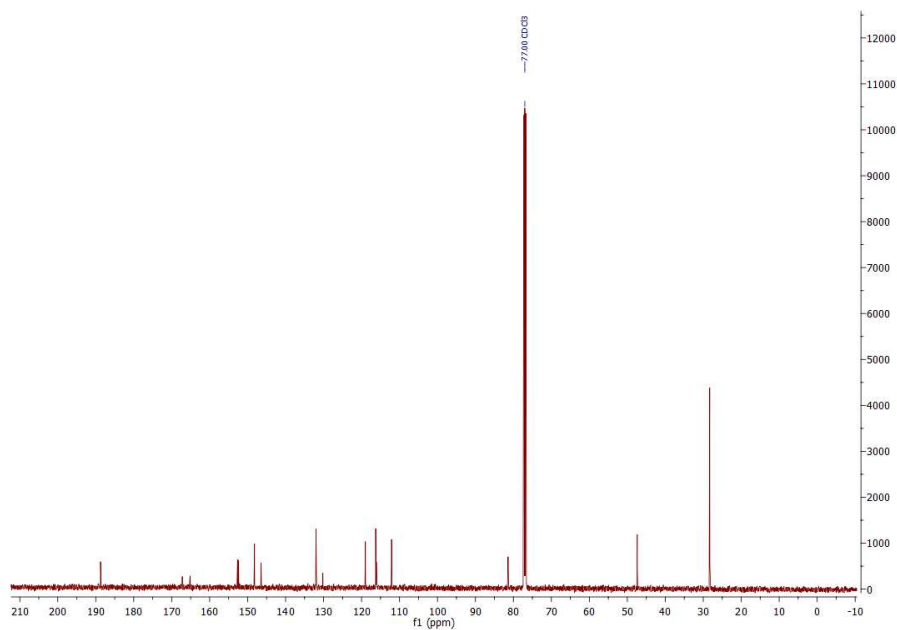


Abb. 9.44: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung 47 gemessen in deuteriertem Chloroform.

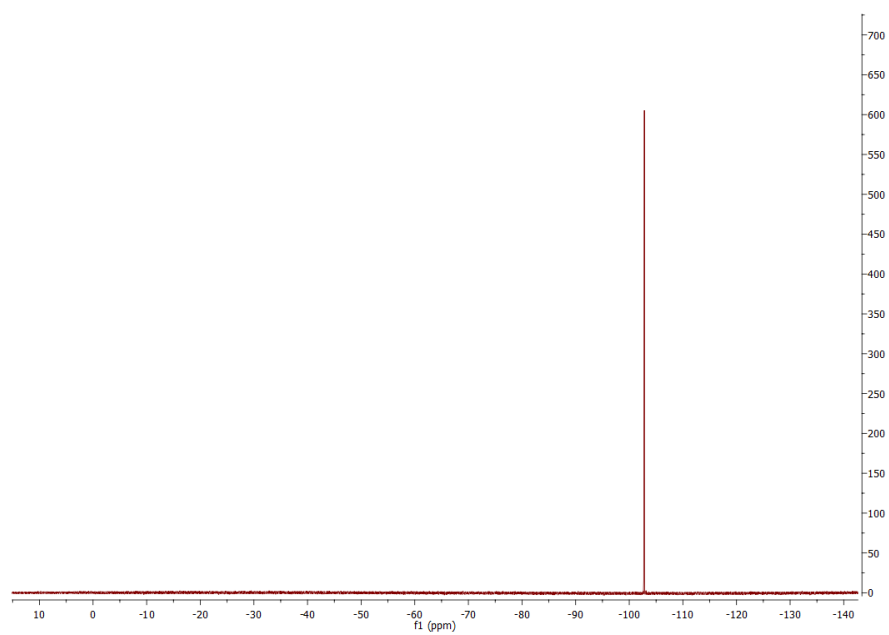


Abb. 9.45: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **47** gemessen in deuteriertem Chloroform.

9.1 NMR-Spektren literatur-unbekannter Verbindungen

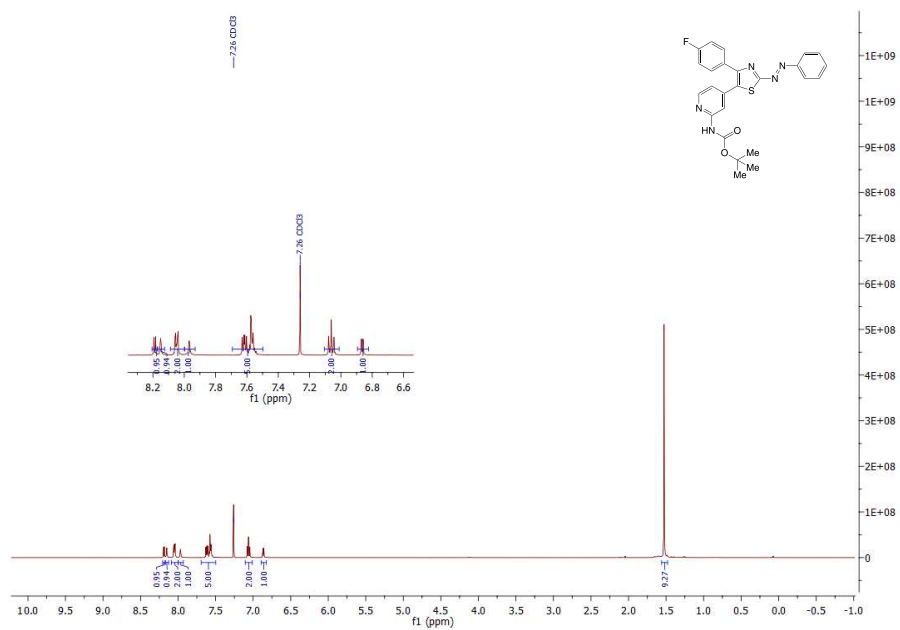


Abb. 9.46: ^1H -NMR Spektrum der Verbindung **48** gemessen in deuteriertem Chloroform.

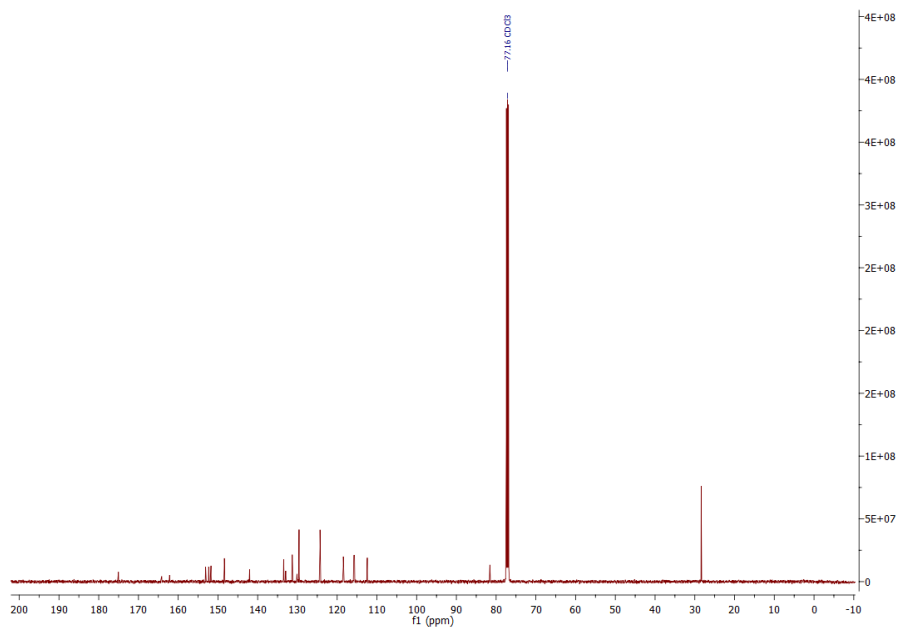


Abb. 9.47: ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **48** gemessen in deuteriertem Chloroform.

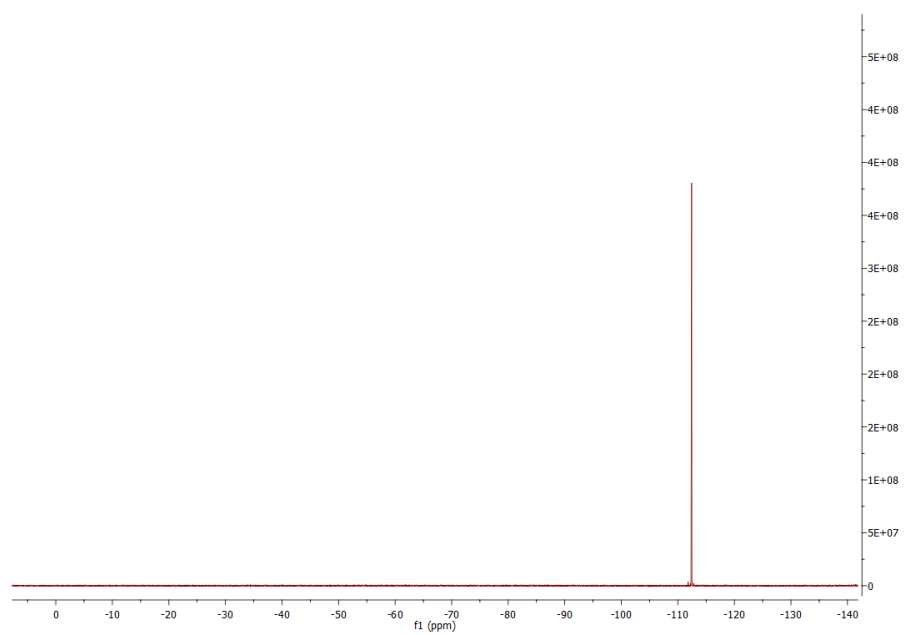


Abb. 9.48: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **48** gemessen in deuteriertem Chloroform.

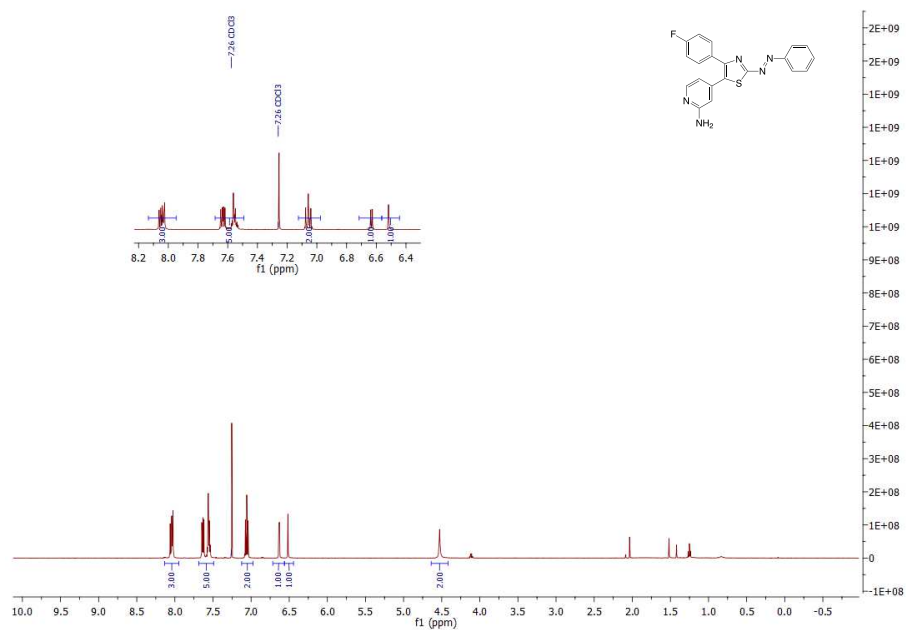


Abb. 9.49: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **49** gemessen in deuteriertem Chloroform.

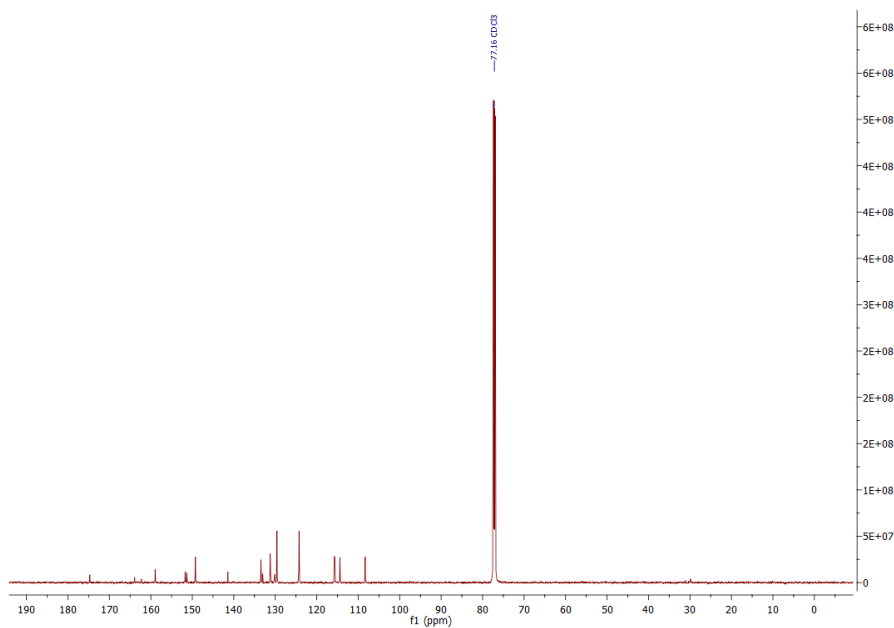


Abb. 9.50: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung **49** gemessen in deuteriertem Chloroform.

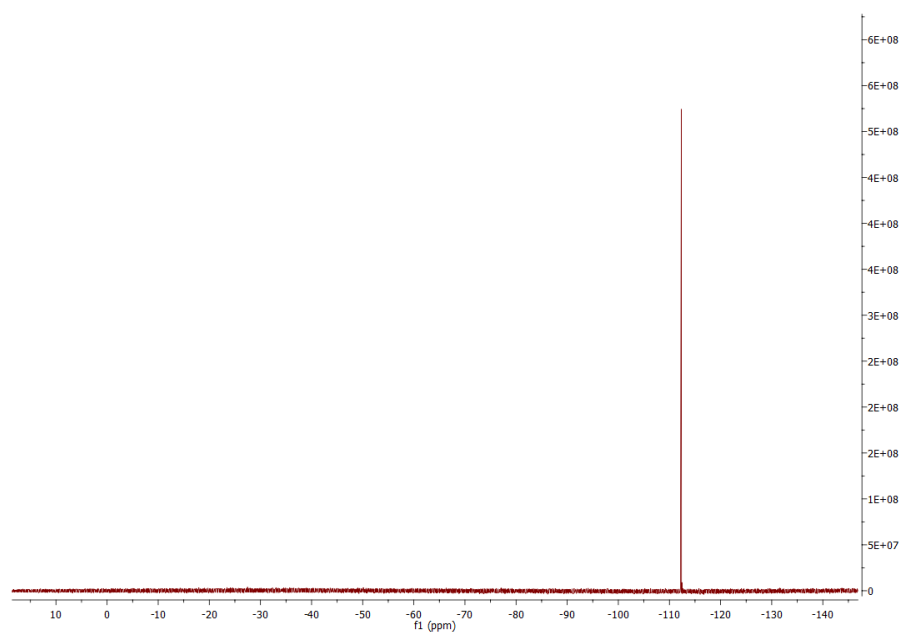


Abb. 9.51: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **49** gemessen in deuteriertem Chloroform.

9.1 NMR-Spektren literatur-unbekannter Verbindungen

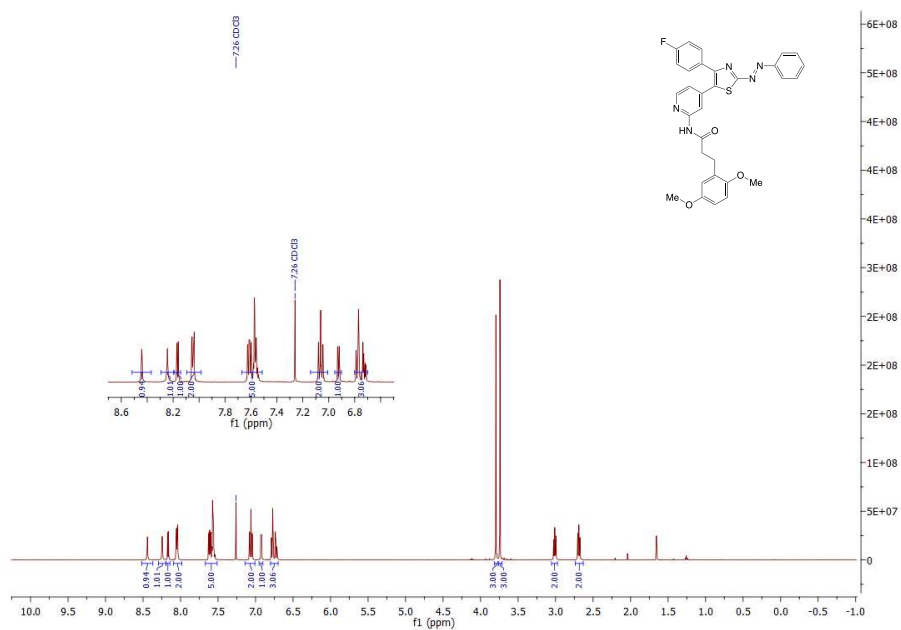


Abb. 9.52: ^1H -NMR Spektrum der Verbindung **6** gemessen in deuteriertem Chloroform.

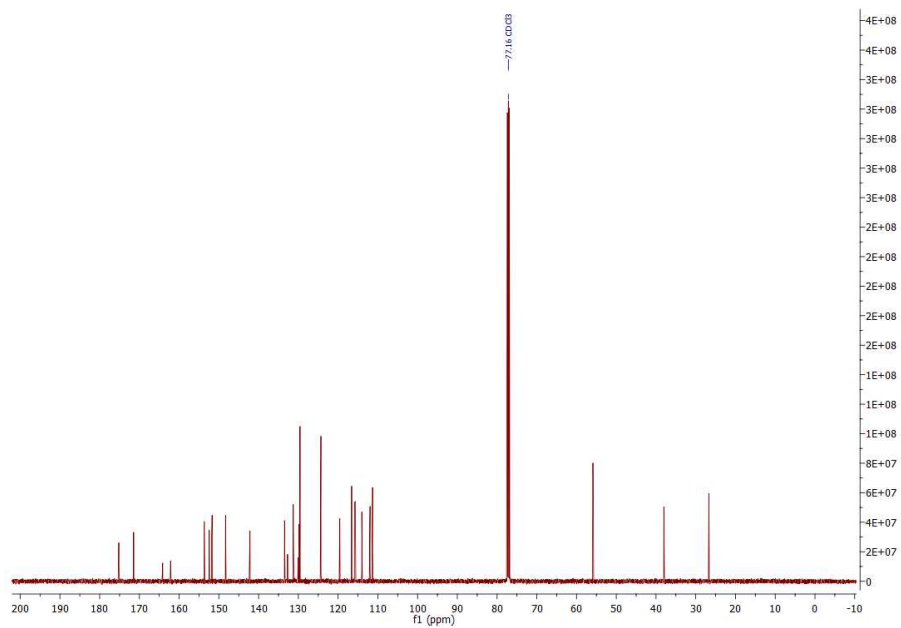


Abb. 9.53: ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **6** gemessen in deuteriertem Chloroform.

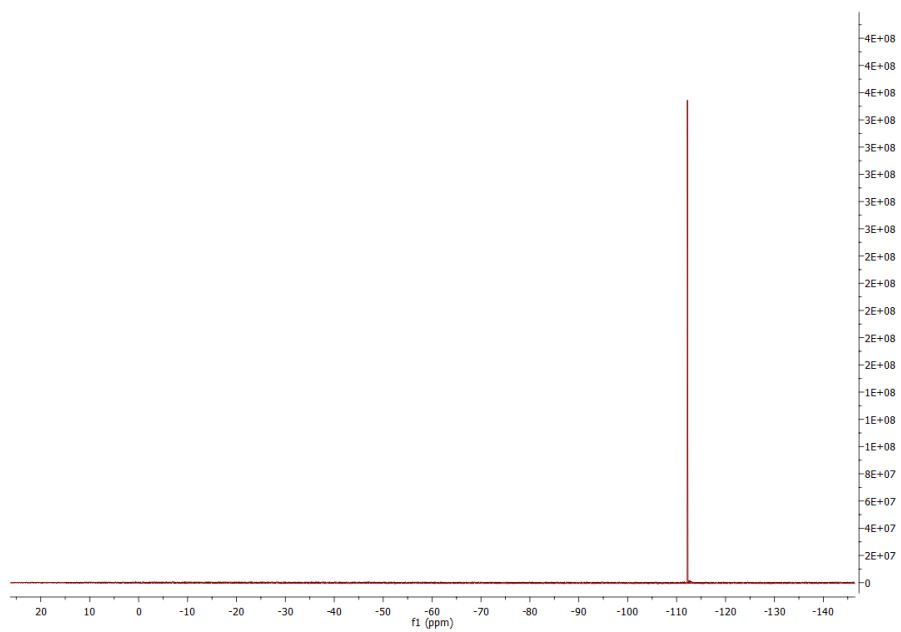


Abb. 9.54: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **6** gemessen in deuteriertem Chloroform.

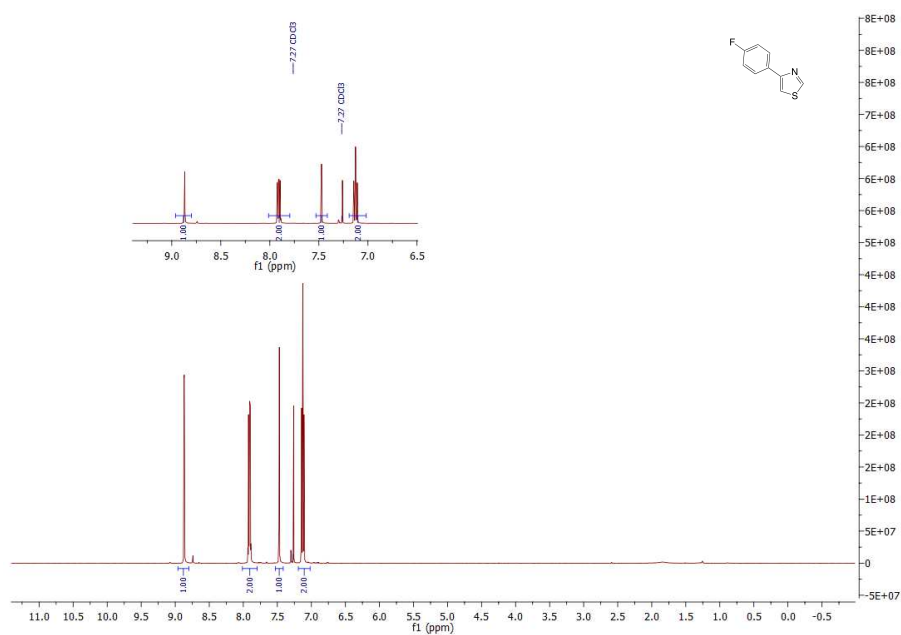


Abb. 9.55: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **130** gemessen in deuteriertem Chloroform.

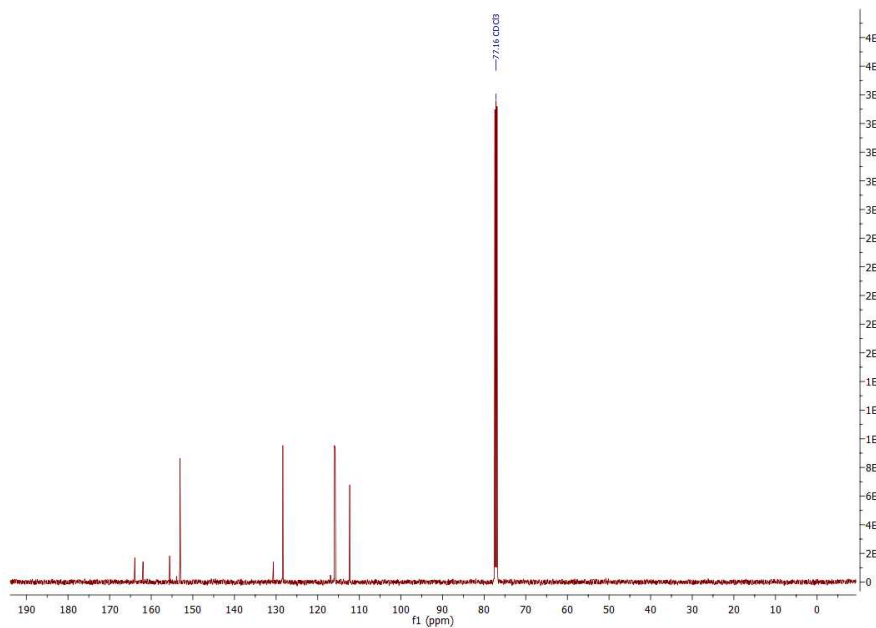


Abb. 9.56: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung **130** gemessen in deuteriertem Chloroform.

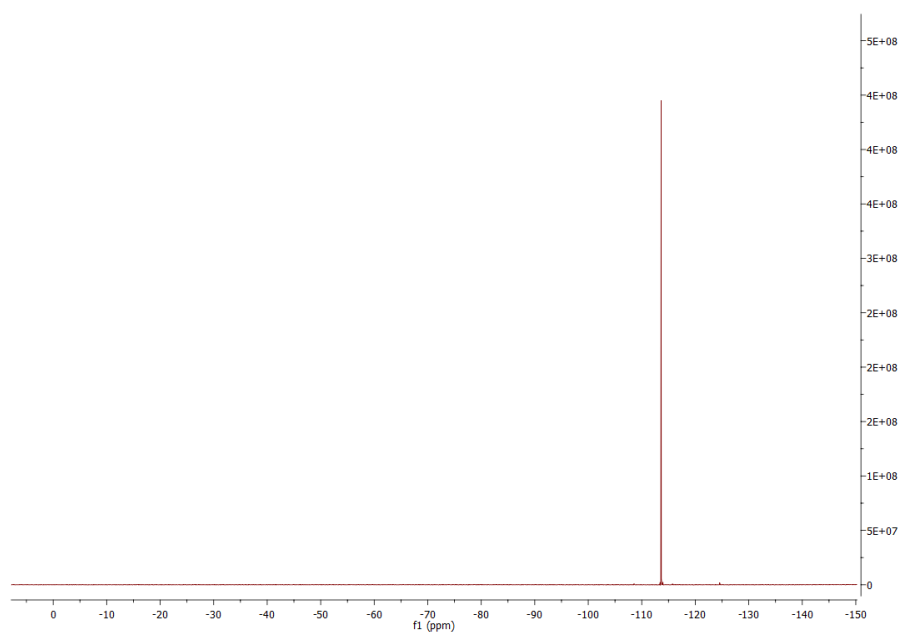


Abb. 9.57: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **130** gemessen in deuteriertem Chloroform.

9.1.3 Imidazolsysteme

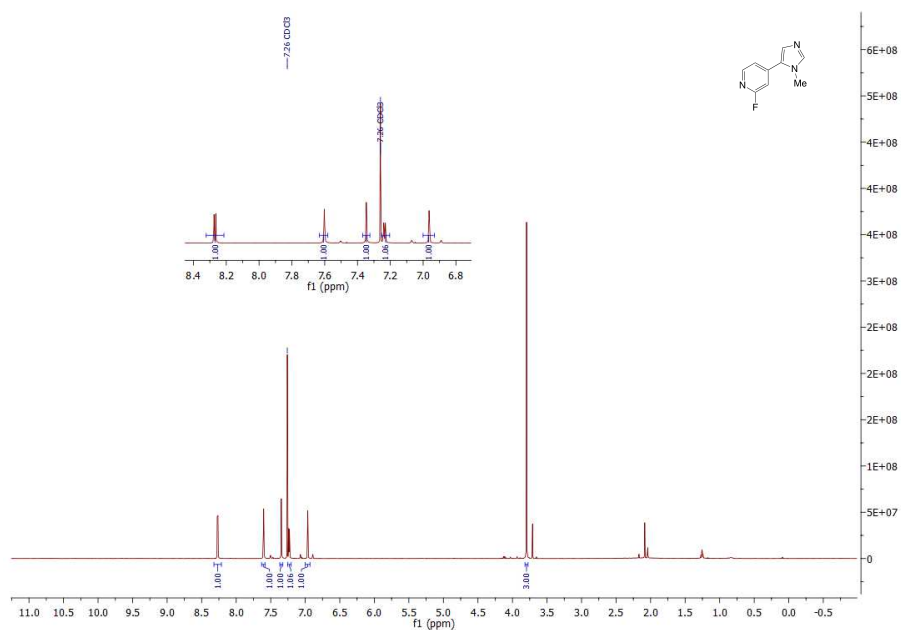


Abb. 9.58: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **80** gemessen in deuteriertem Chloroform.

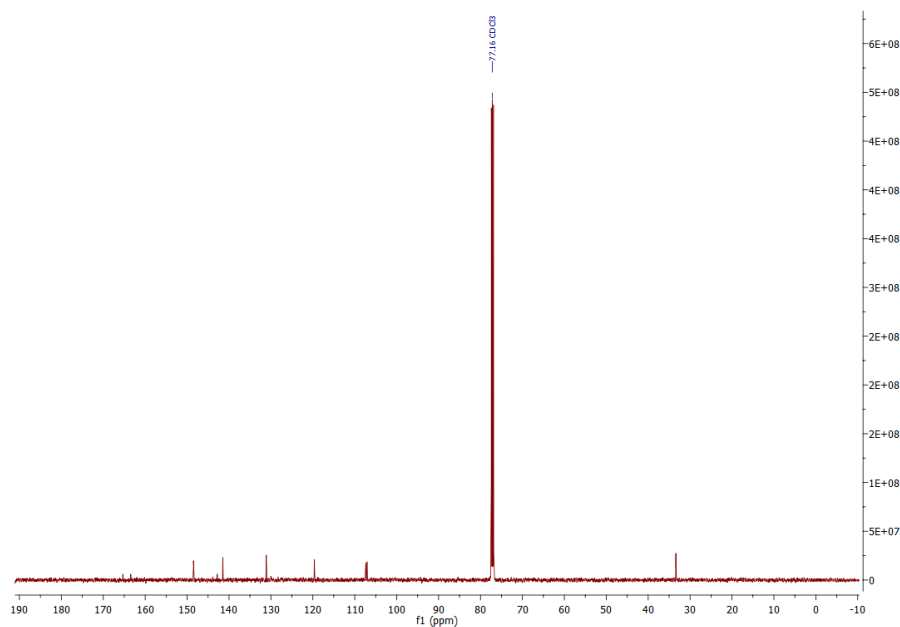


Abb. 9.59: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung **80** gemessen in deuteriertem Chloroform.

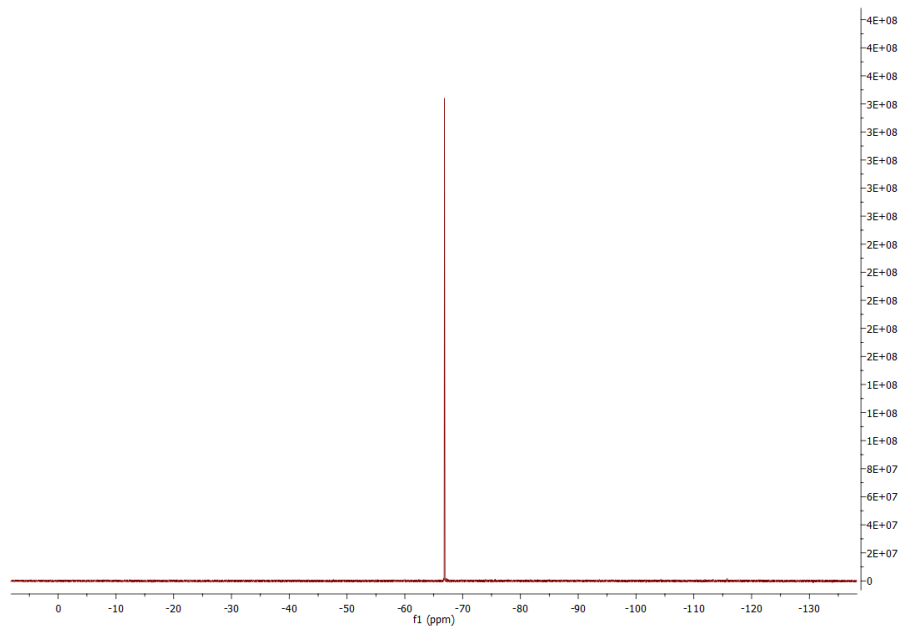


Abb. 9.60: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **80** gemessen in deuteriertem Chloroform.

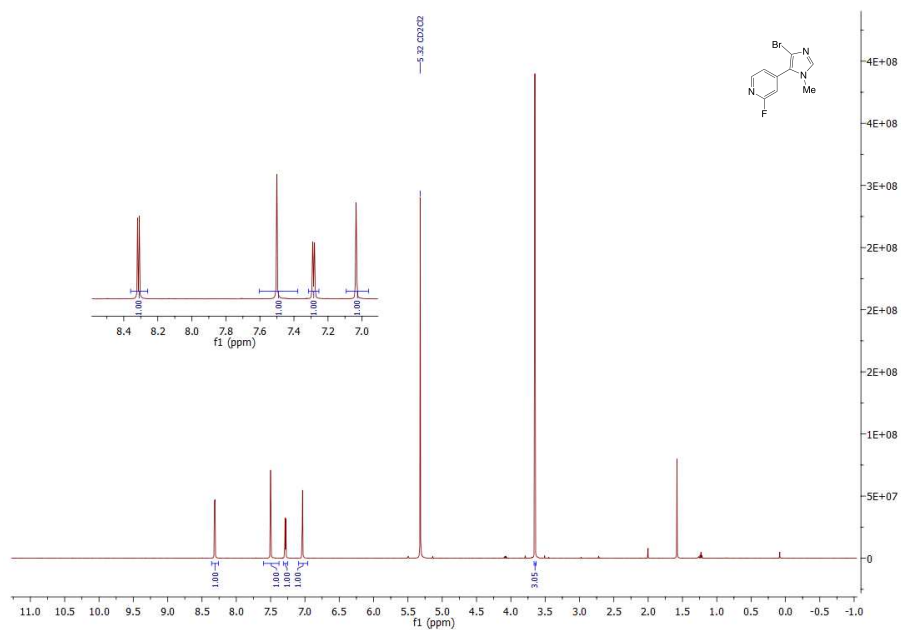


Abb. 9.61: ^1H -NMR Spektrum der Verbindung **82** gemessen in deuteriertem Dichlormethan.

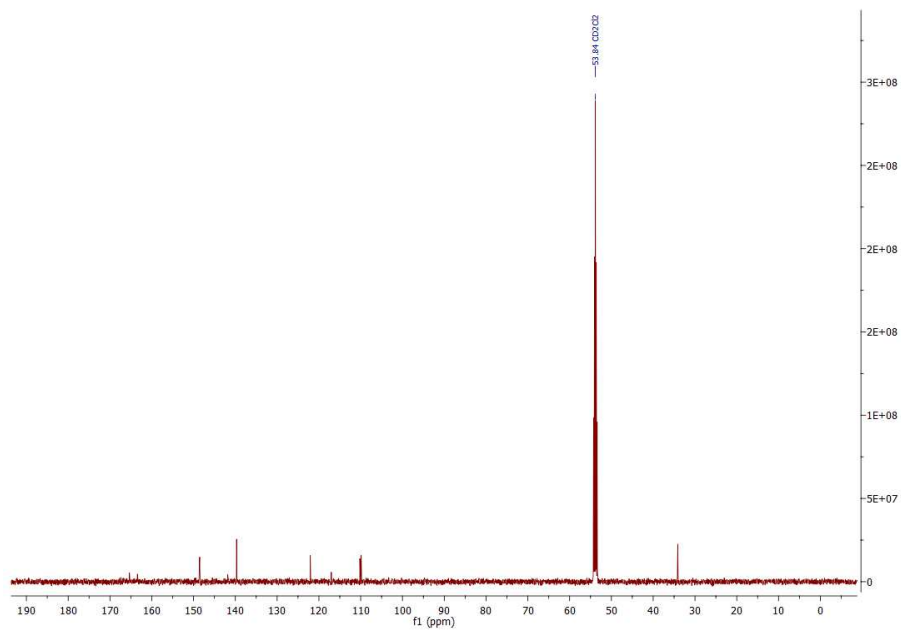


Abb. 9.62: ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **82** gemessen in deuteriertem Dichlormethan.

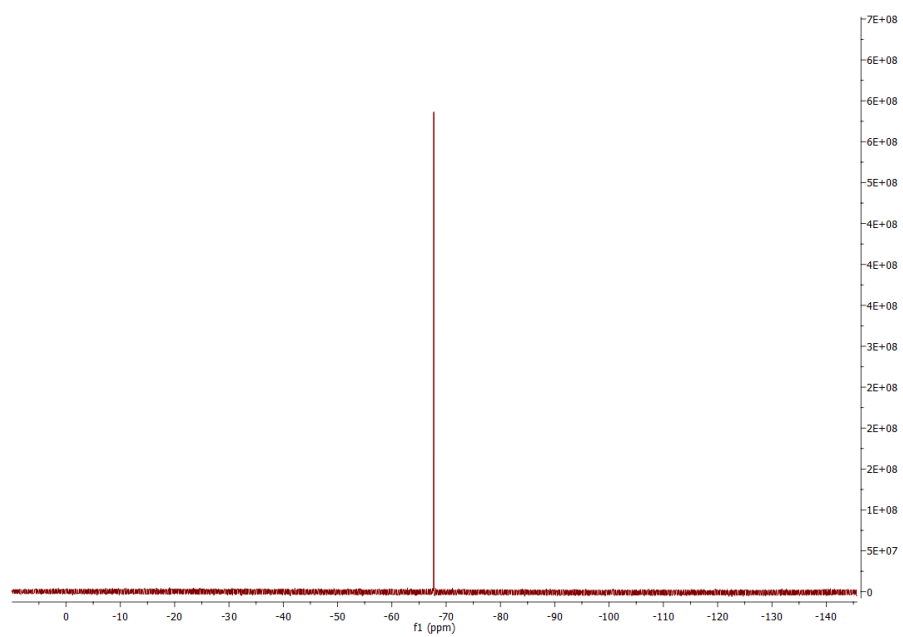


Abb. 9.63: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **82** gemessen in deuteriertem Dichlormethan.

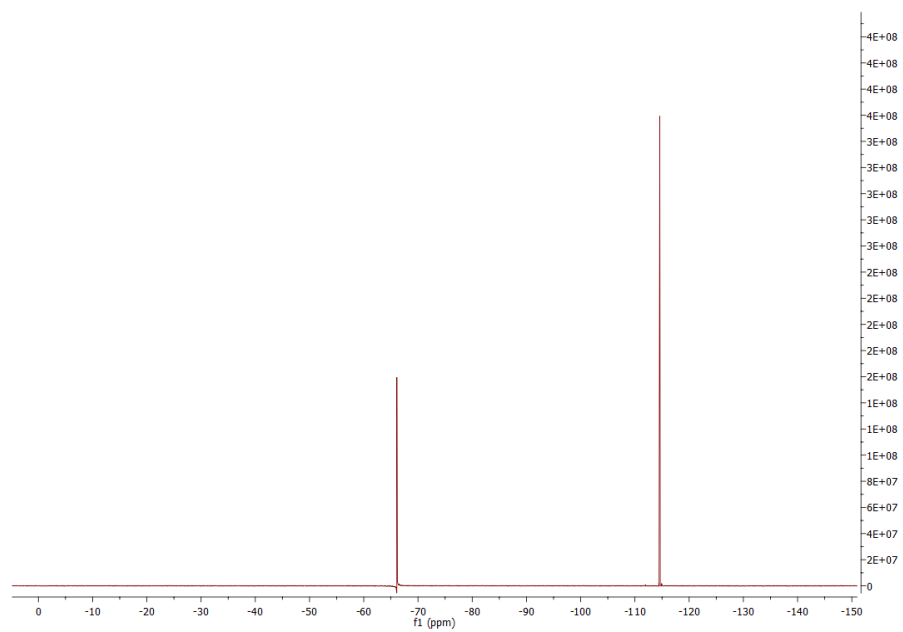


Abb. 9.66: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **85** gemessen in deuteriertem Chloroform.

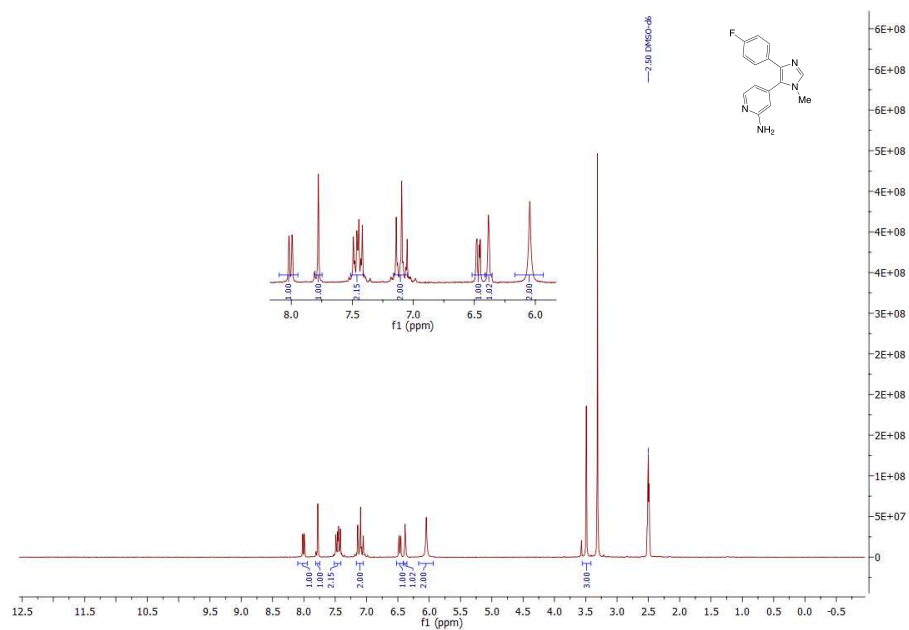


Abb. 9.67: ^1H -NMR Spektrum der Verbindung **86** gemessen in deuteriertem DMSO.

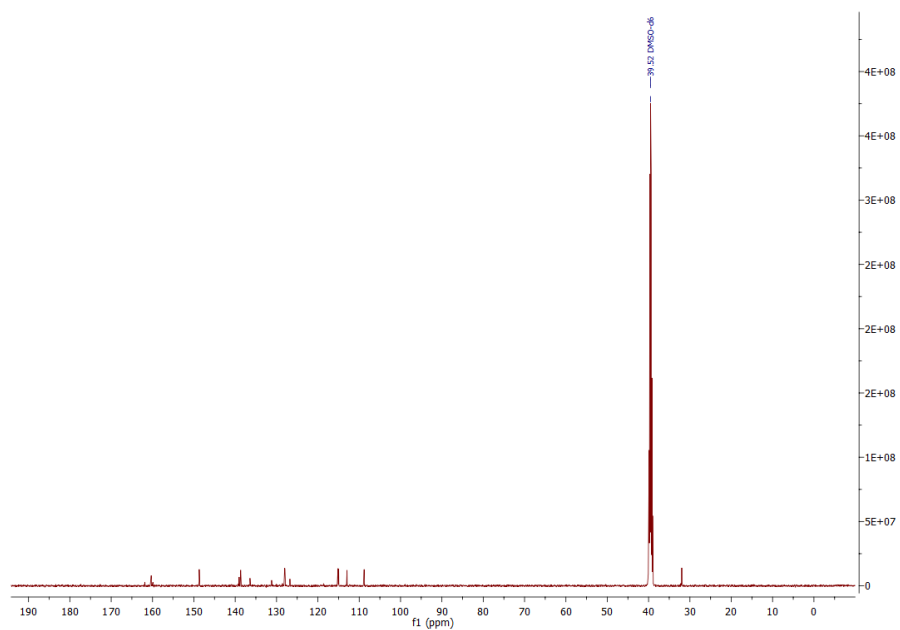


Abb. 9.68: ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **86** gemessen in deuteriertem DMSO.

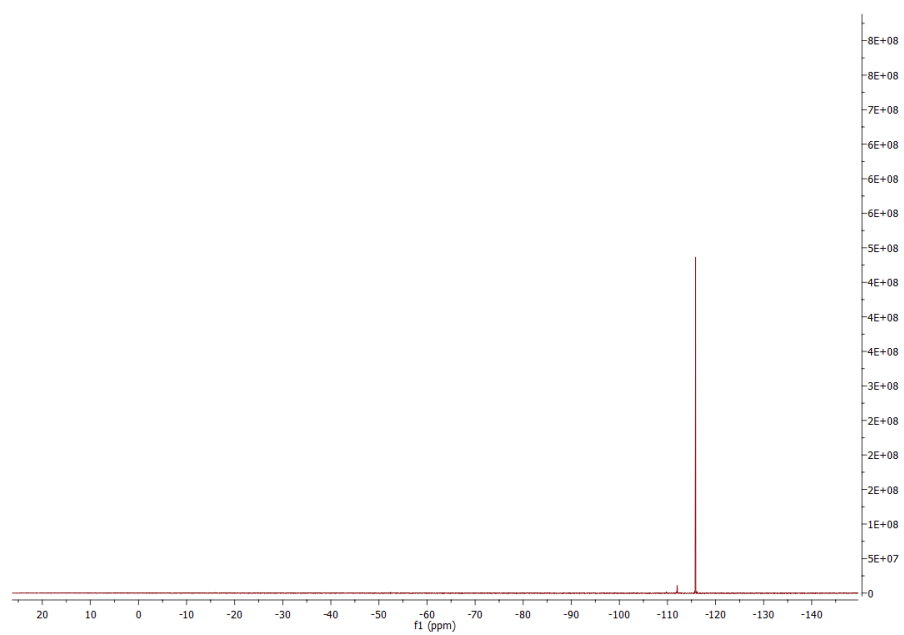


Abb. 9.69: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **86** gemessen in deuteriertem DMSO.

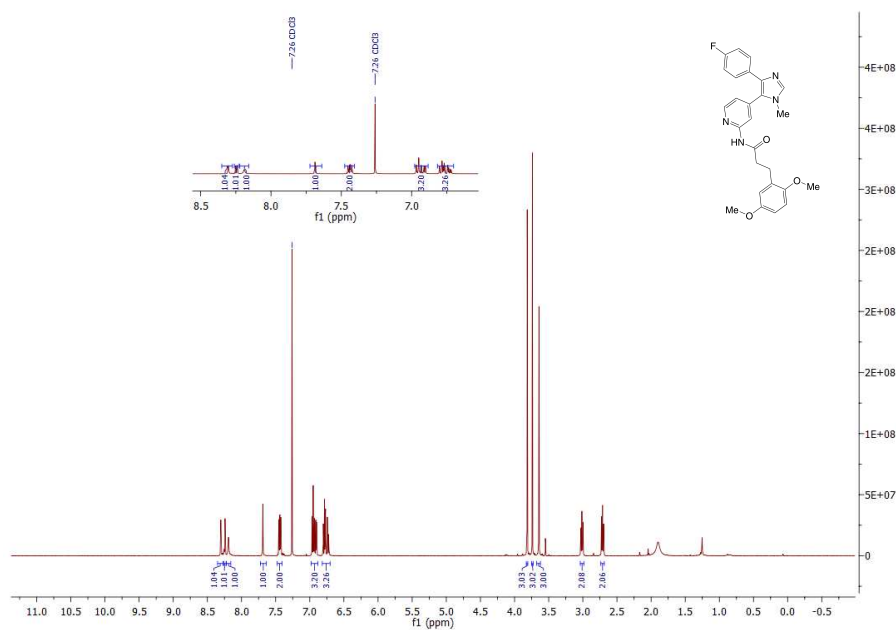


Abb. 9.70: ^1H -NMR Spektrum der Verbindung 4 gemessen in deuteriertem Chloroform.

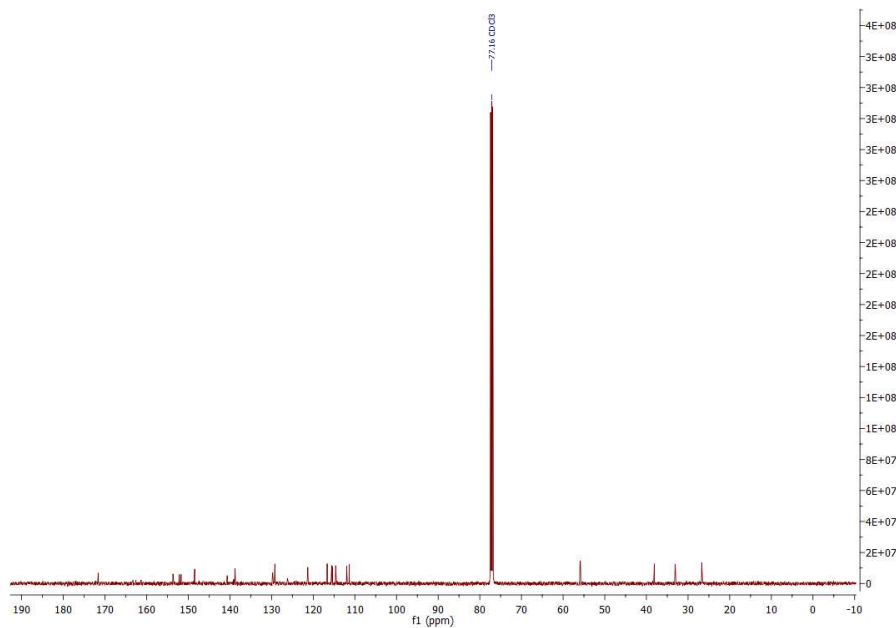


Abb. 9.71: ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 4 gemessen in deuteriertem Chloroform.

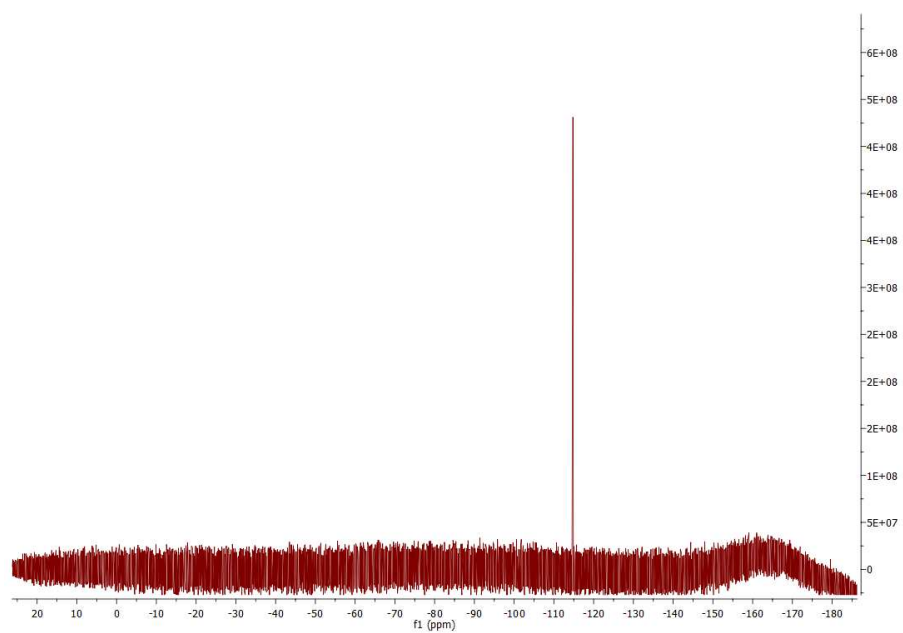


Abb. 9.72: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **4** gemessen in deuteriertem Chloroform.

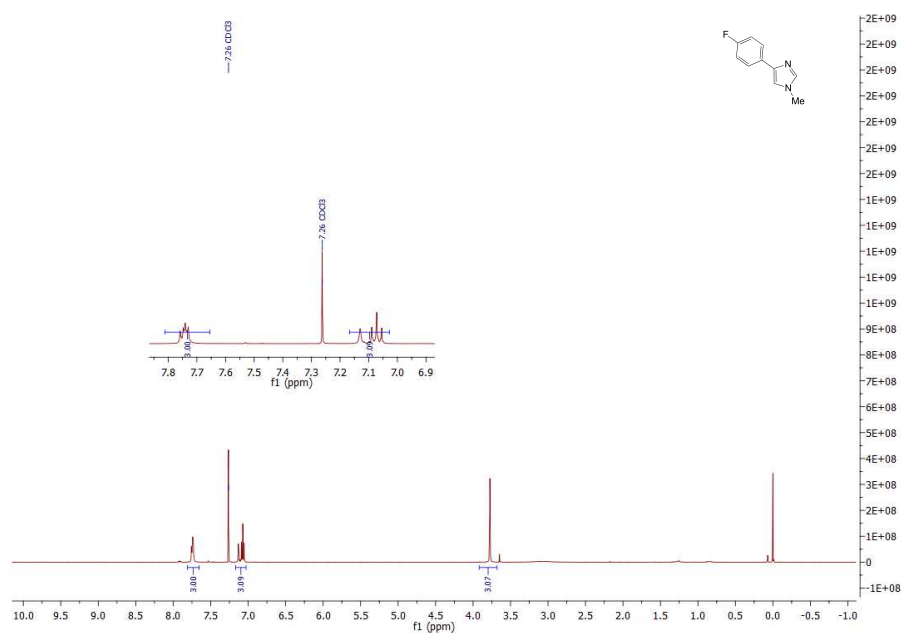


Abb. 9.73: ^1H -NMR Spektrum der Verbindung **91** gemessen in deuteriertem Chloroform.

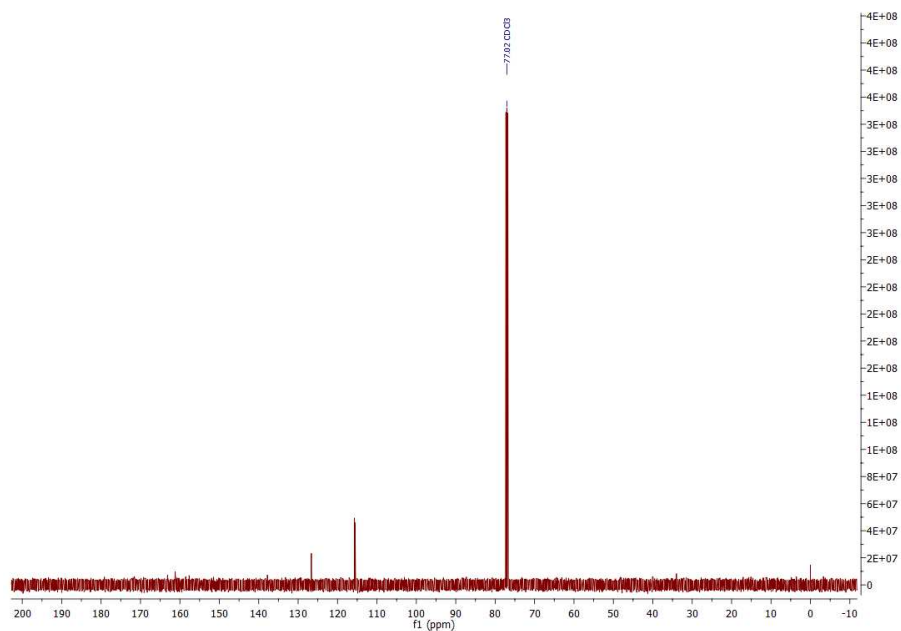


Abb. 9.74: ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **91** gemessen in deuteriertem Chloroform.

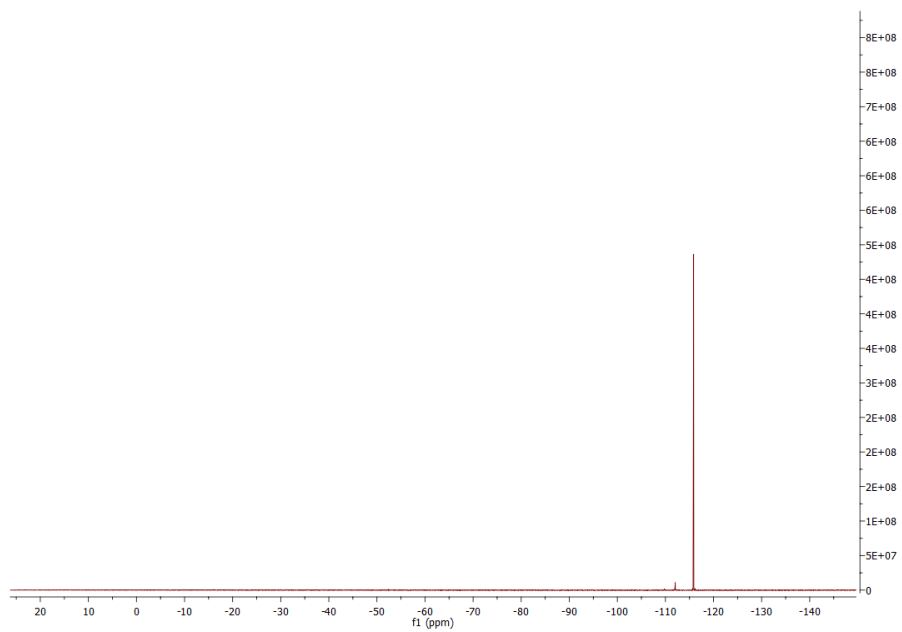


Abb. 9.75: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **91** gemessen in deuteriertem Chloroform.

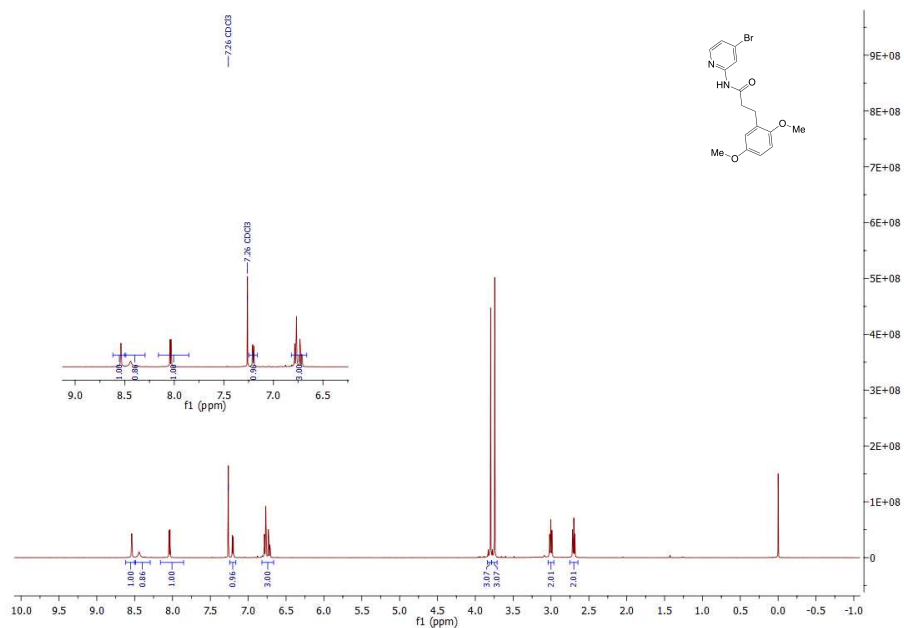


Abb. 9.76: ^1H -NMR Spektrum der Verbindung **95** gemessen in deuteriertem Chloroform.

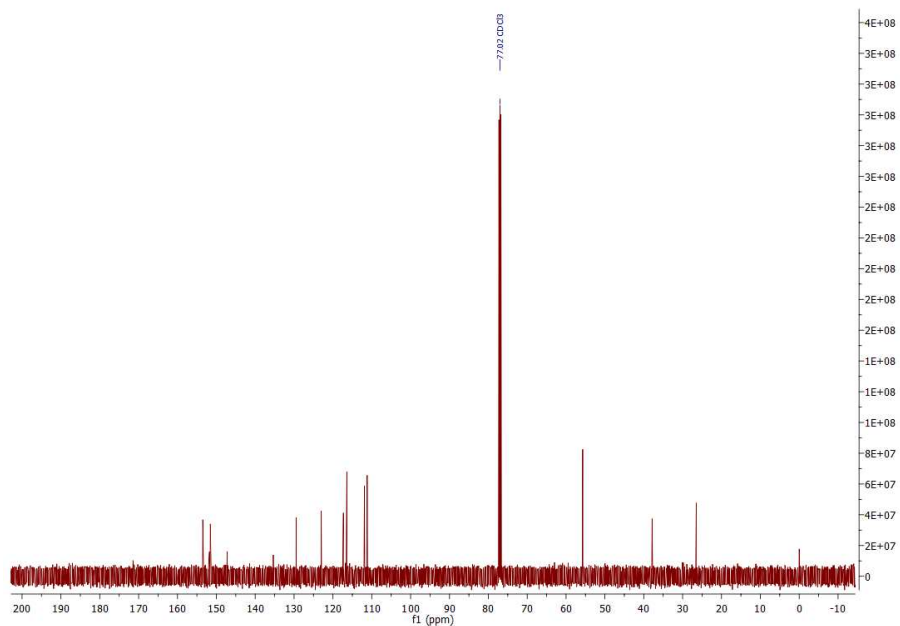


Abb. 9.77: ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **95** gemessen in deuteriertem Chloroform.

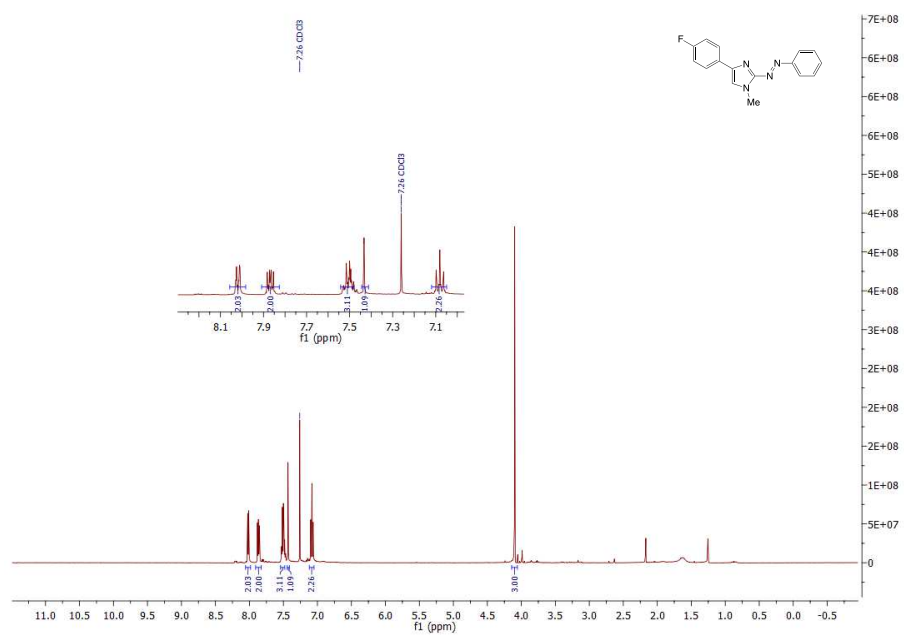


Abb. 9.78: ¹H-NMR Spektrum der Verbindung **92** gemessen in deuteriertem Chloroform.

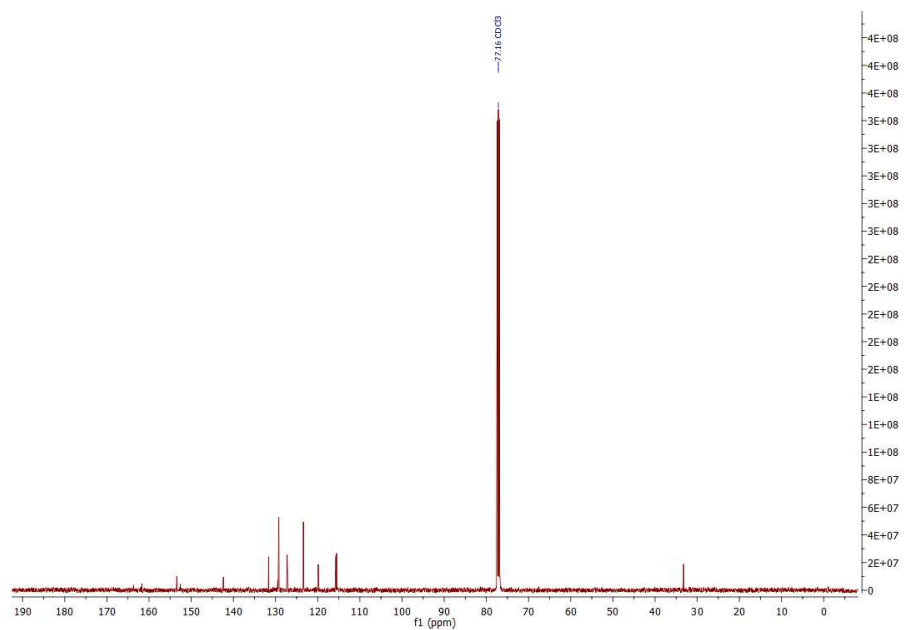


Abb. 9.79: ¹³C-NMR Spektrum der Verbindung **92** gemessen in deuteriertem Chloroform.

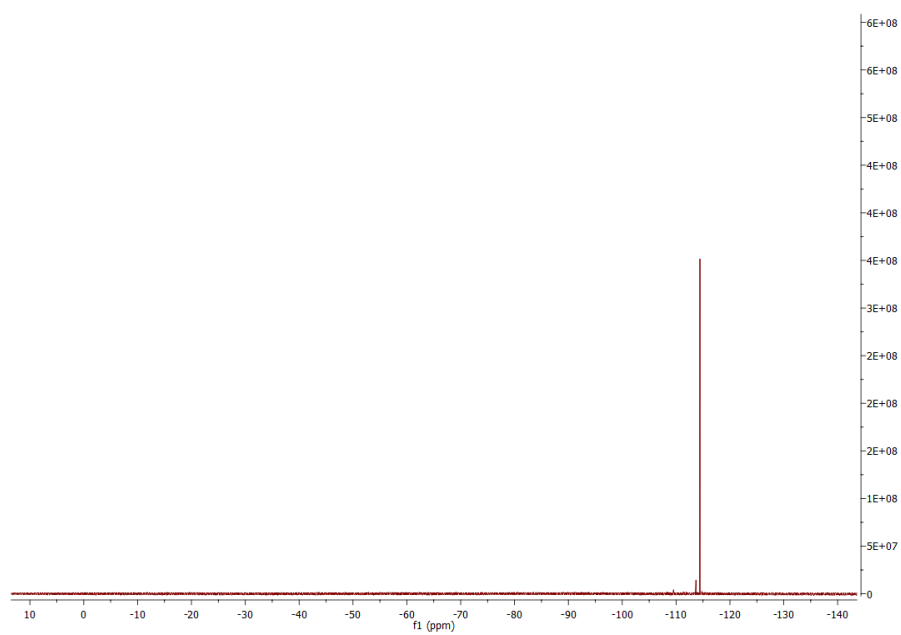


Abb. 9.80: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **92** gemessen in deuteriertem Chloroform.

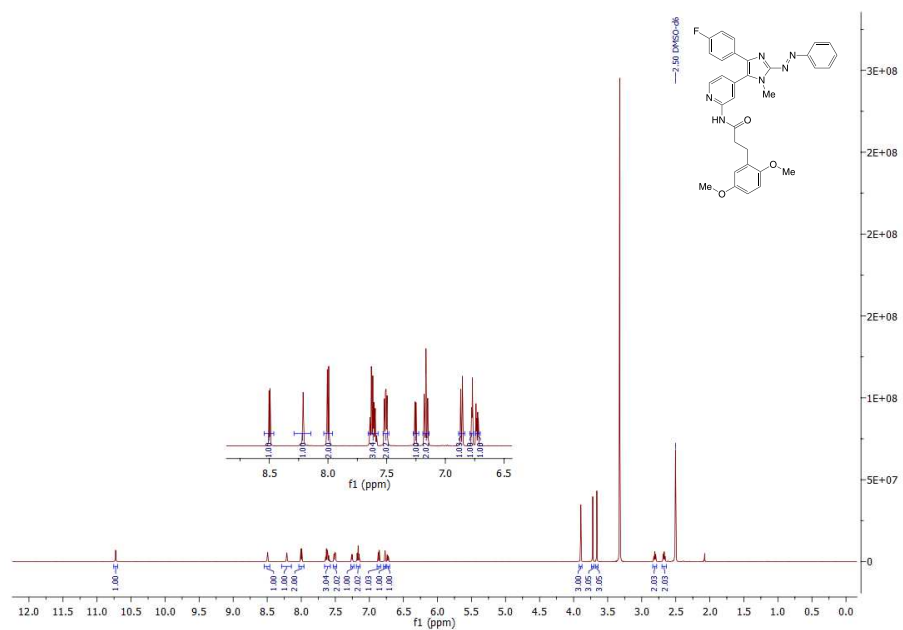


Abb. 9.81: ^1H -NMR Spektrum der Verbindung **7** gemessen in deuteriertem DMSO.

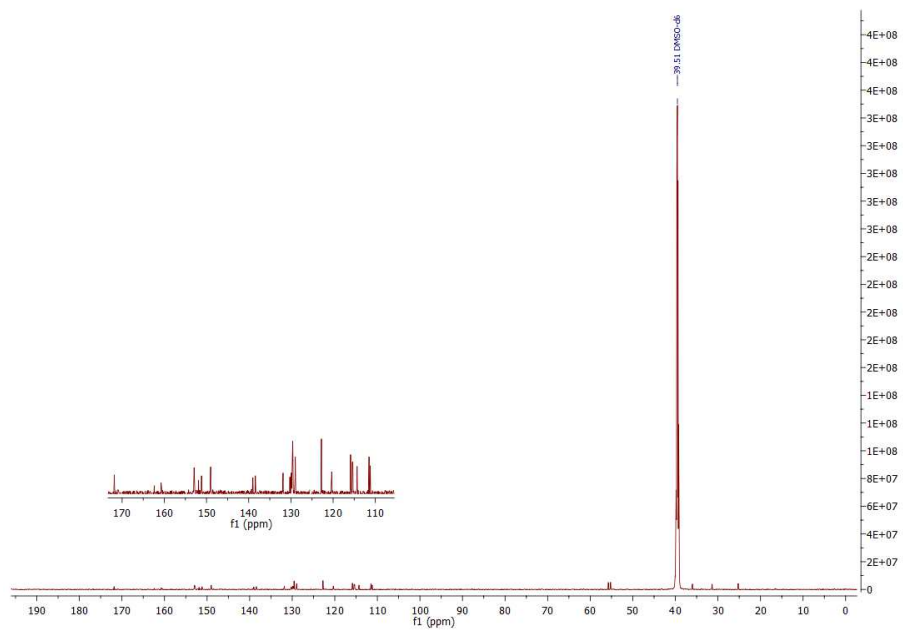


Abb. 9.82: ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **7** gemessen in deuteriertem DMSO.

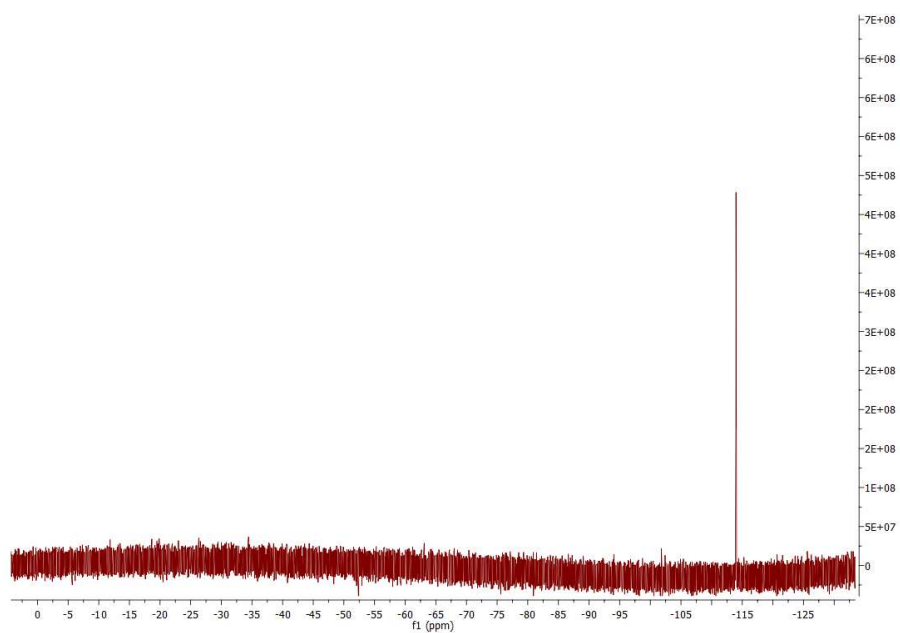


Abb. 9.83: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **7** gemessen in deuteriertem DMSO.

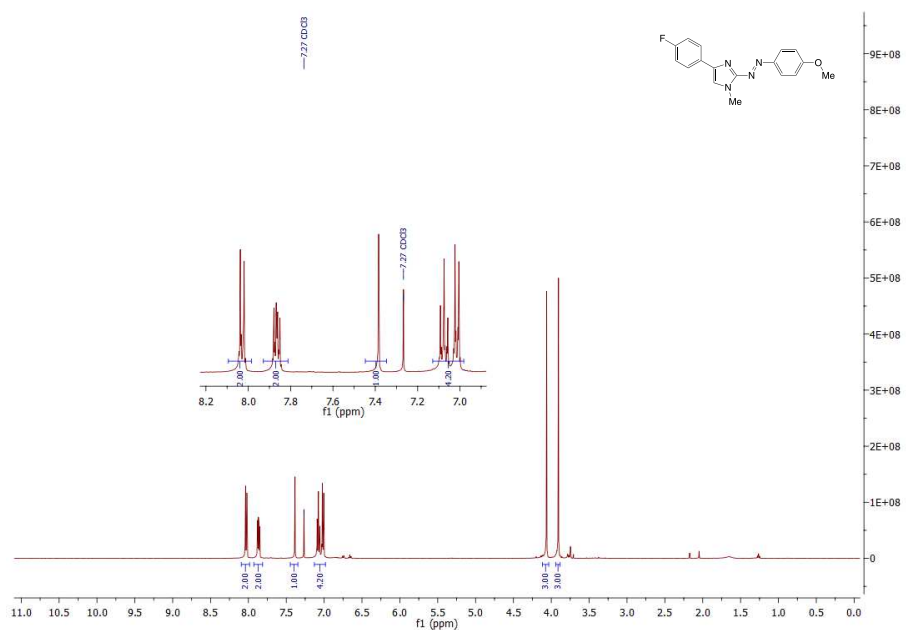


Abb. 9.84: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **100** gemessen in deuteriertem Chloroform.

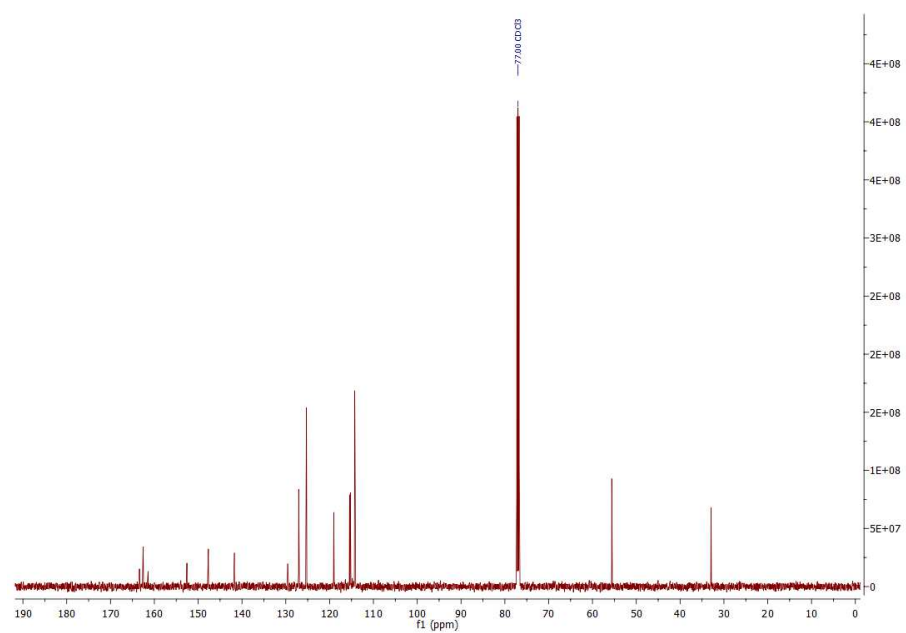


Abb. 9.85: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung **100** gemessen in deuteriertem Chloroform.

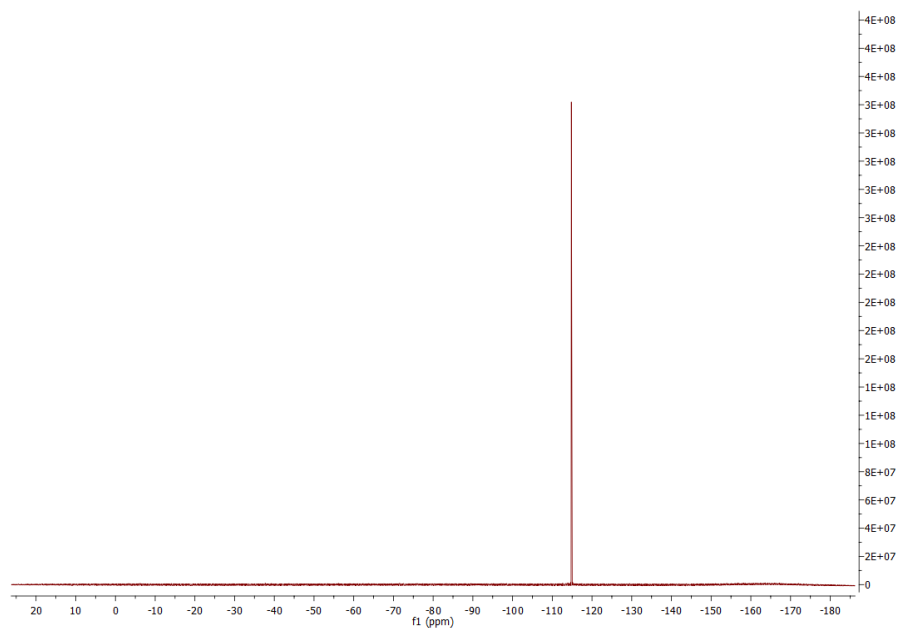


Abb. 9.86: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **100** gemessen in deuteriertem Chloroform.

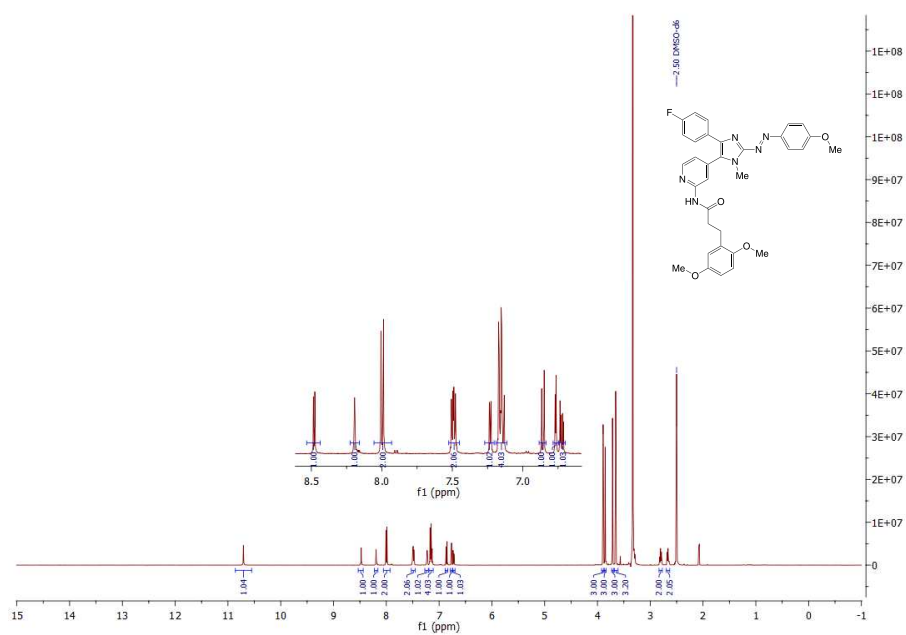


Abb. 9.87: ^1H -NMR Spektrum der Verbindung **104** gemessen in deuteriertem DMSO.

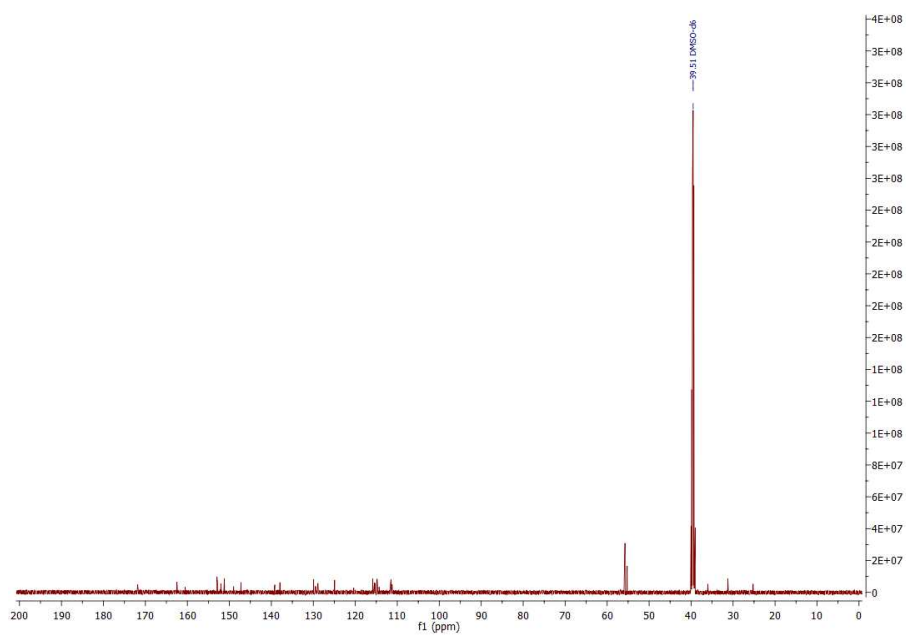


Abb. 9.88: ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **104** gemessen in deuteriertem DMSO.

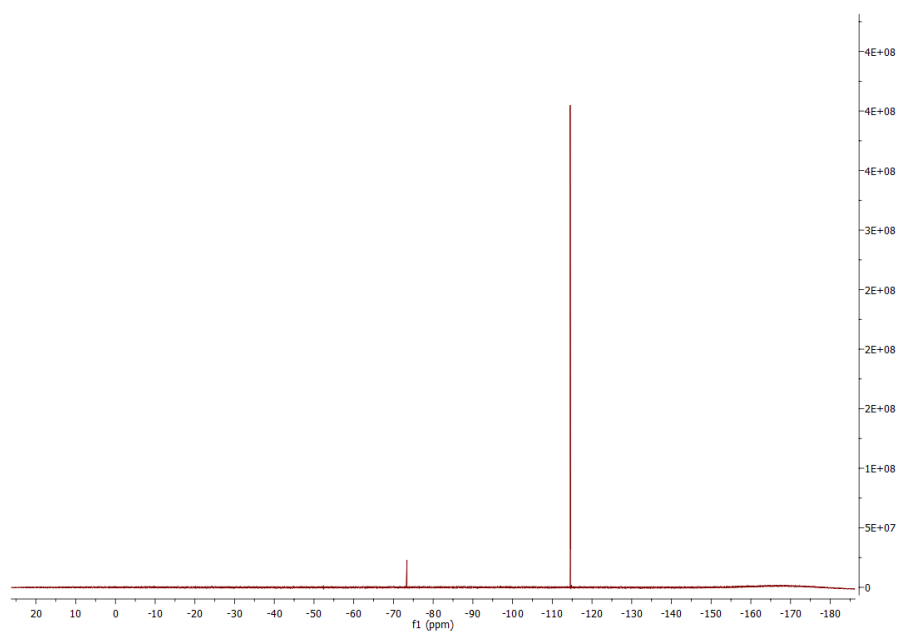


Abb. 9.89: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **104** gemessen in deuteriertem DMSO.

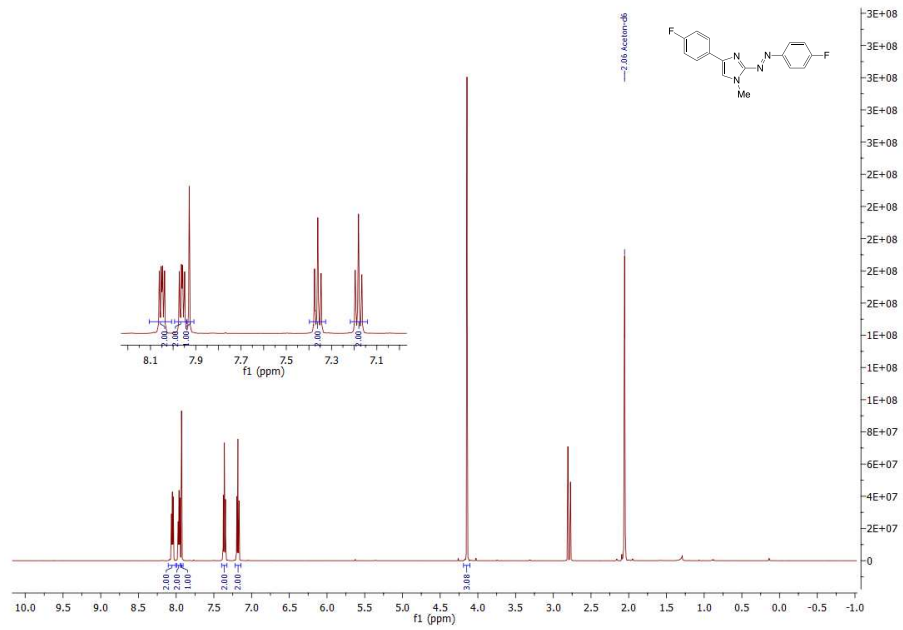


Abb. 9.90: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung 101 gemessen in deuteriertem Aceton.

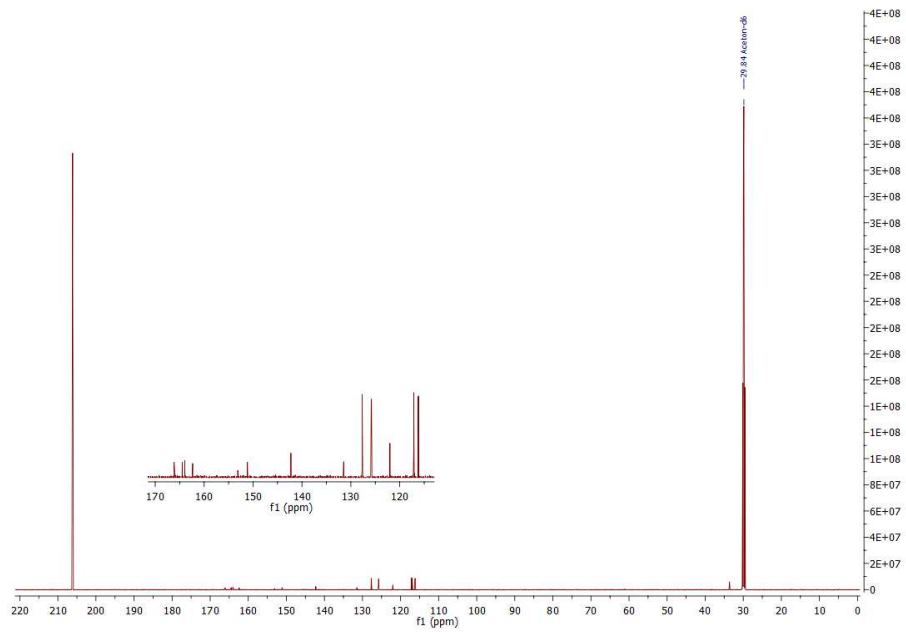


Abb. 9.91: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung 101 gemessen in deuteriertem Aceton.

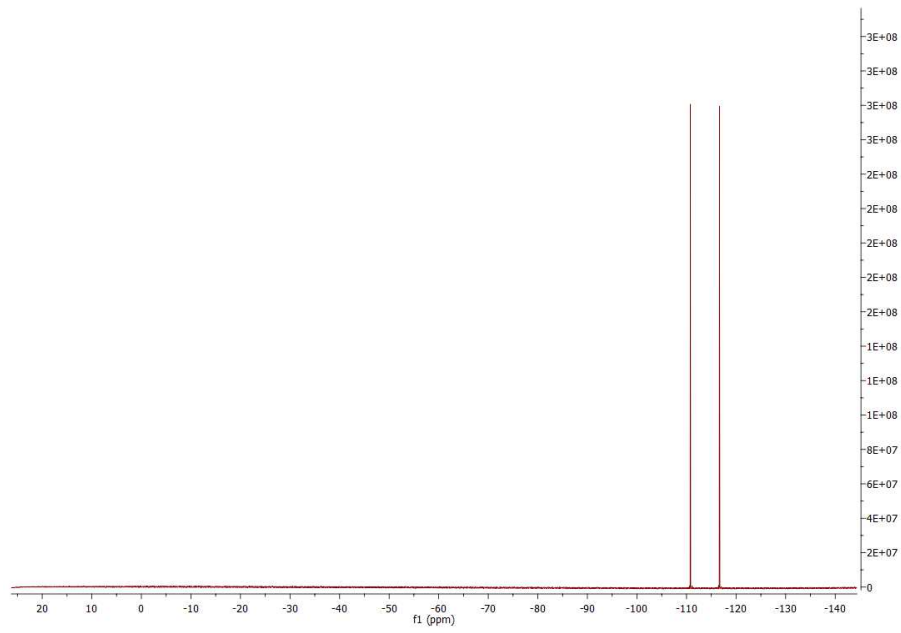


Abb. 9.92: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **101** gemessen in deuteriertem Aceton.

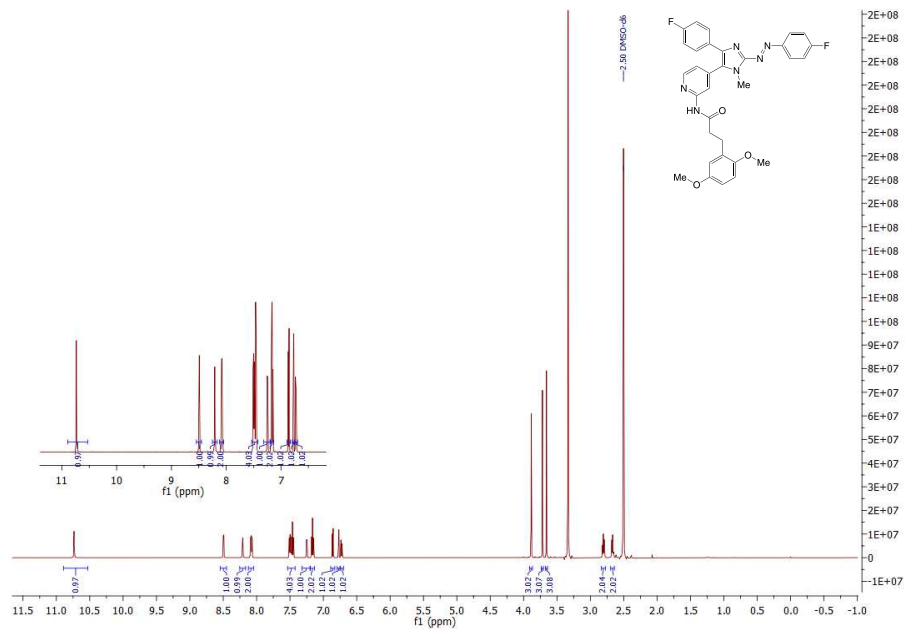


Abb. 9.93: ^1H -NMR Spektrum der Verbindung **105** gemessen in deuteriertem DMSO.

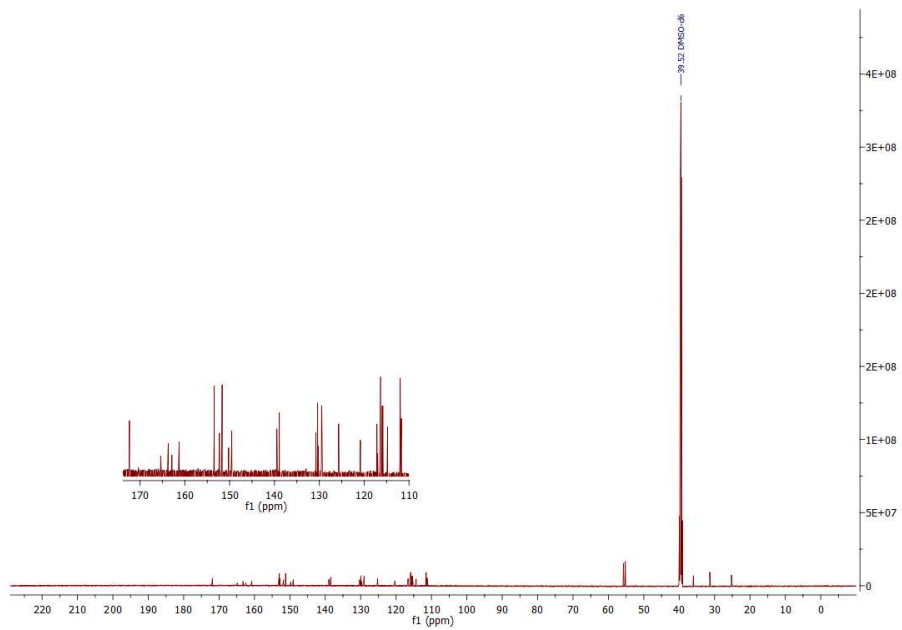


Abb. 9.94: ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **105** gemessen in deuteriertem DMSO.

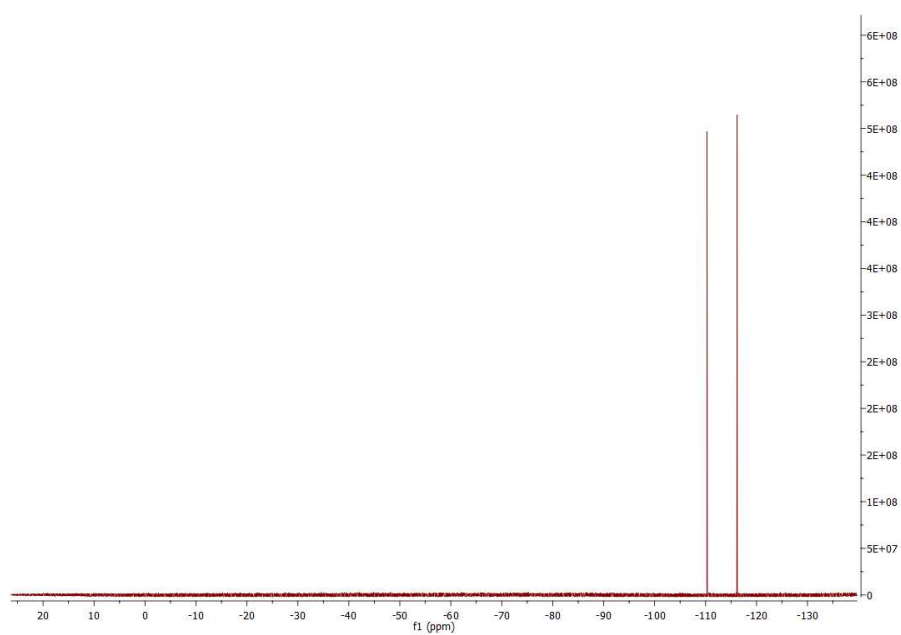


Abb. 9.95: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **105** gemessen in deuteriertem DMSO.

9.1.4 Diazocinvorstufen

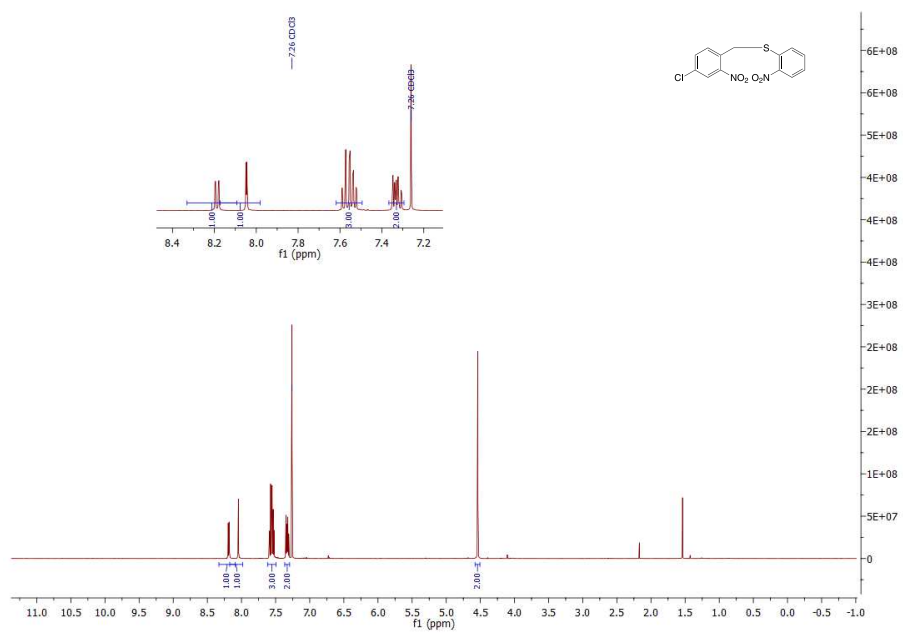


Abb. 9.96: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **113** gemessen in deuteriertem Chloroform.

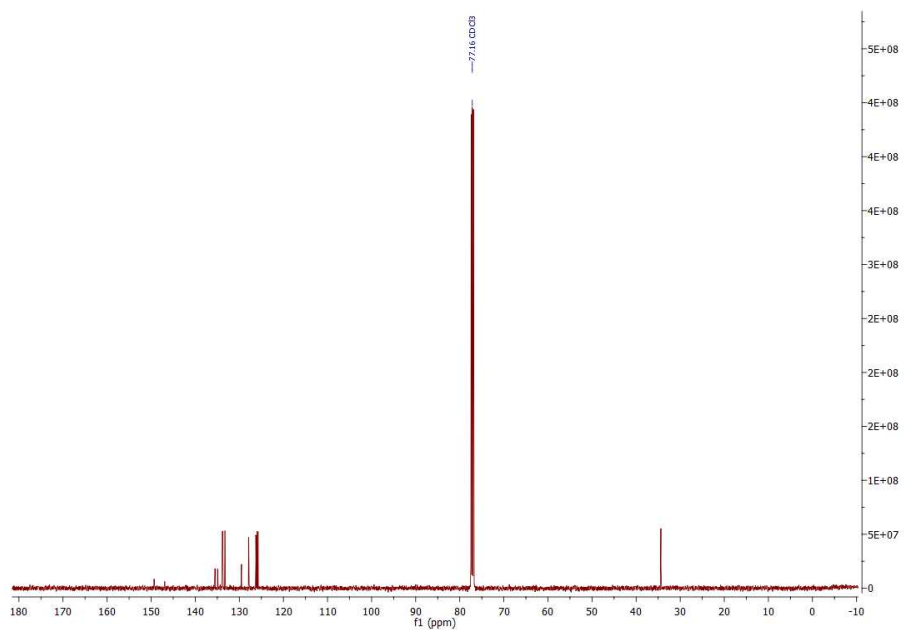


Abb. 9.97: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung **113** gemessen in deuteriertem Chloroform.

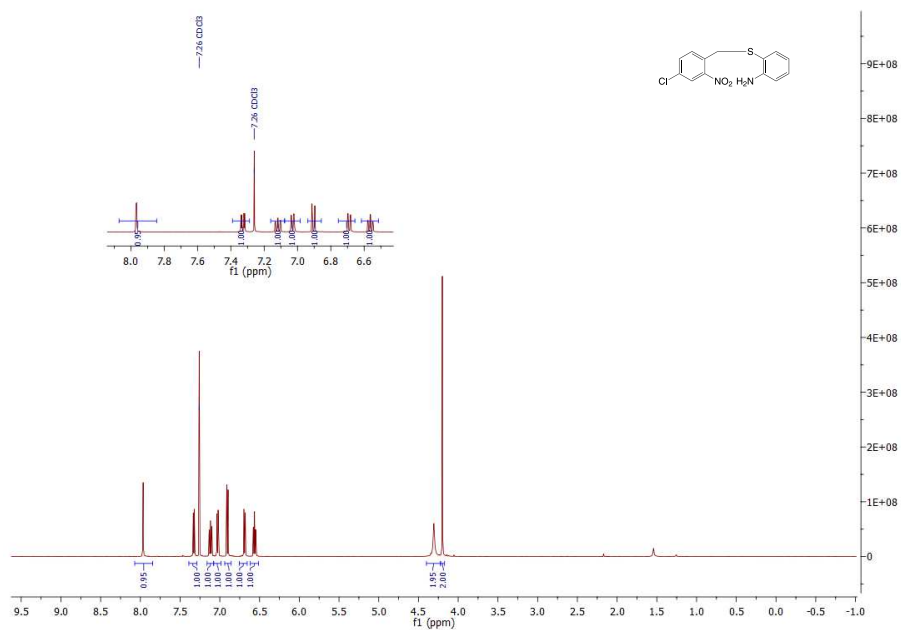


Abb. 9.98: ¹H-NMR Spektrum der Verbindung **123** gemessen in deuteriertem Chloroform.

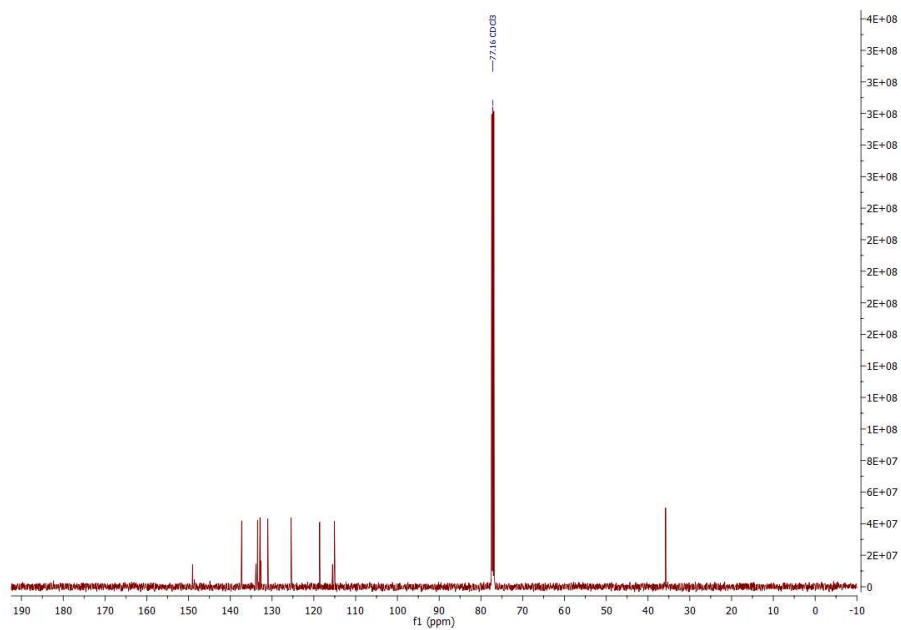


Abb. 9.99: ¹³C-NMR Spektrum der Verbindung **123** gemessen in deuteriertem Chloroform.

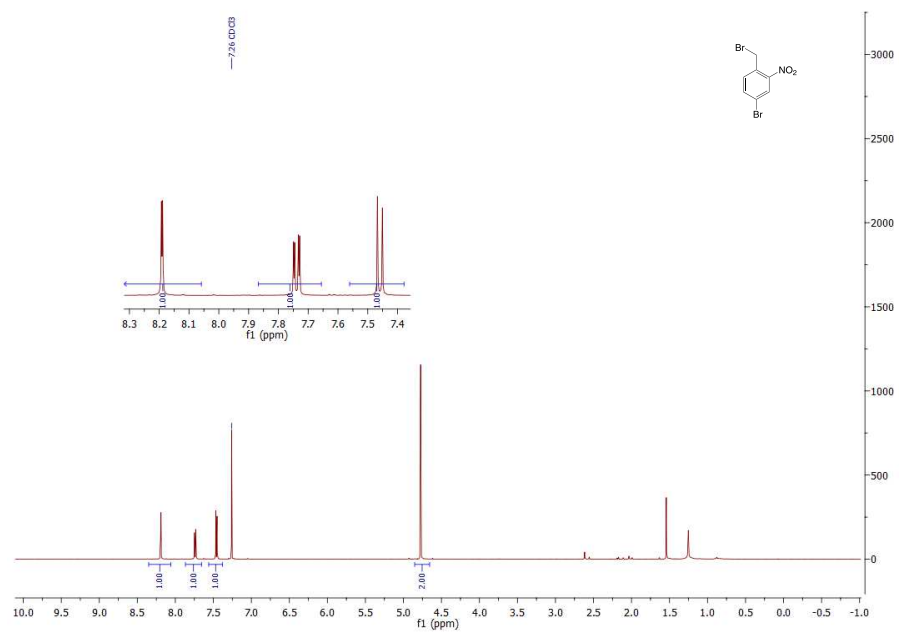


Abb. 9.100: ^1H -NMR Spektrum der Verbindung 110 gemessen in deuteriertem Chloroform.

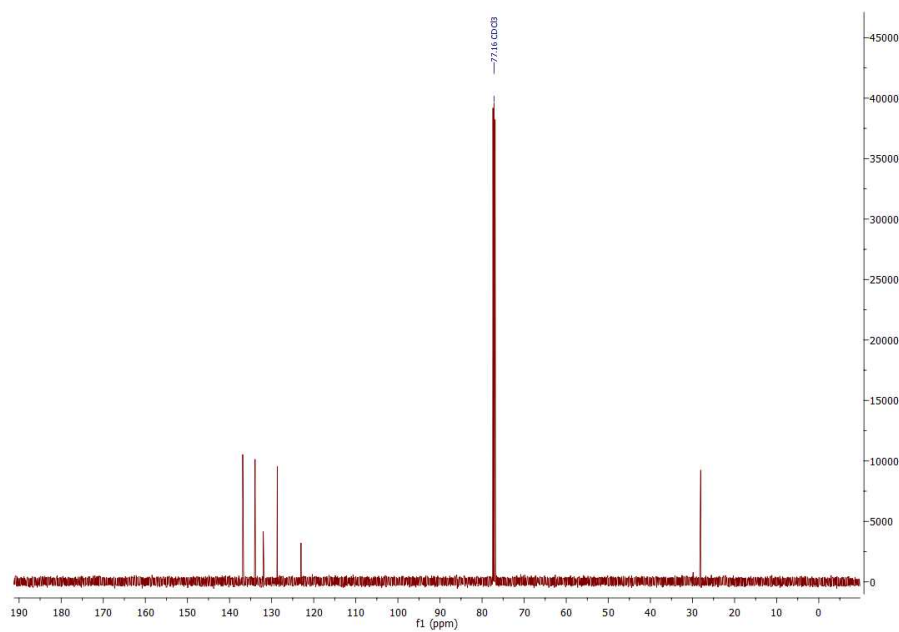


Abb. 9.101: ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 110 gemessen in deuteriertem Chloroform.

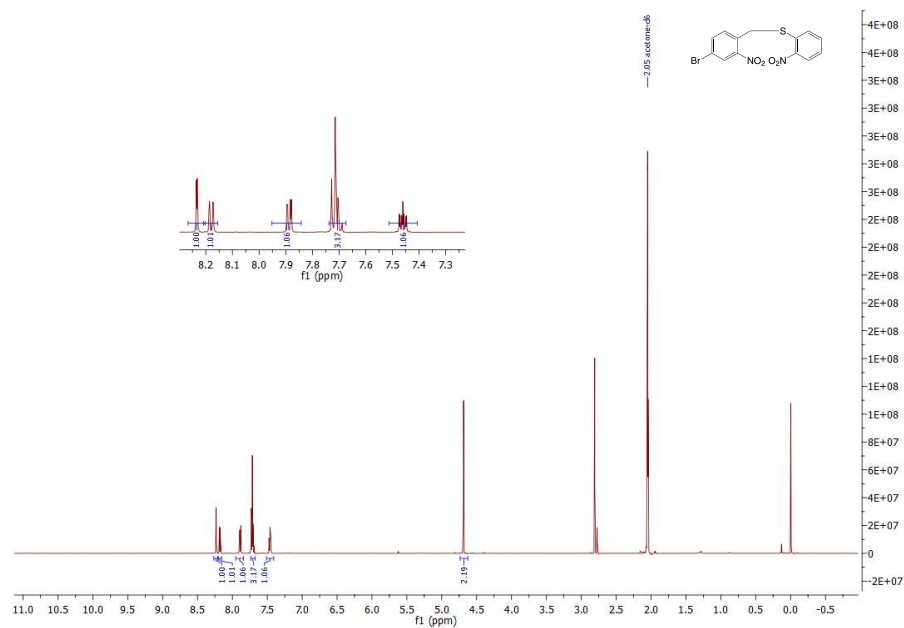


Abb. 9.102: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **114** gemessen in deuteriertem Aceton.

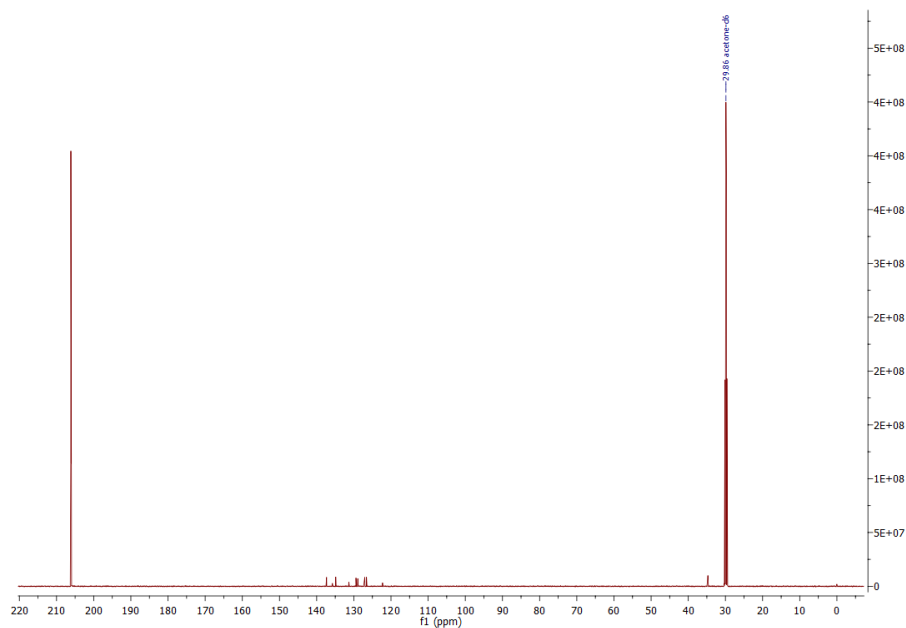


Abb. 9.103: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung **114** gemessen in deuteriertem Aceton.

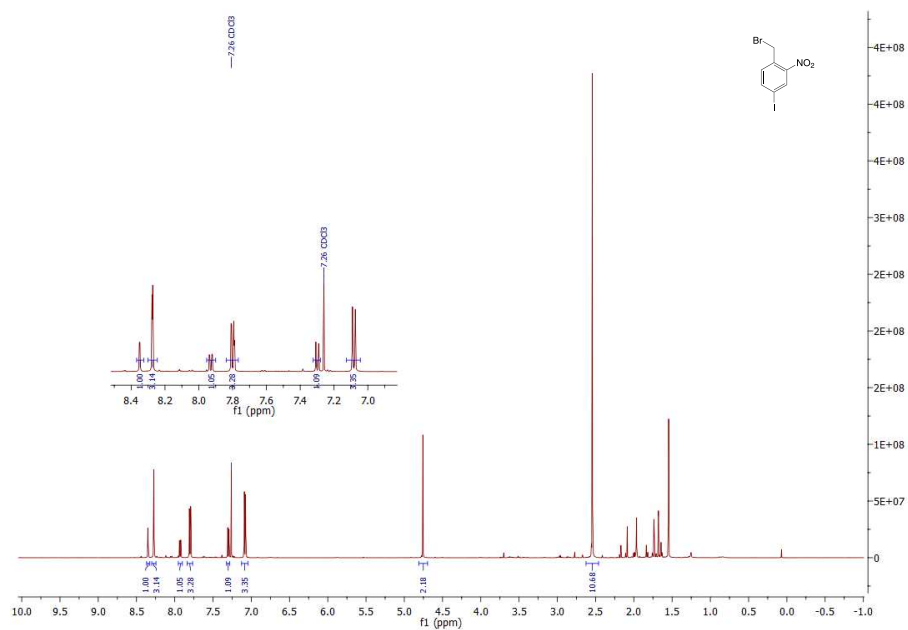


Abb. 9.106: ^1H -NMR Spektrum der Verbindung **111** gemessen in deuteriertem Chloroform.

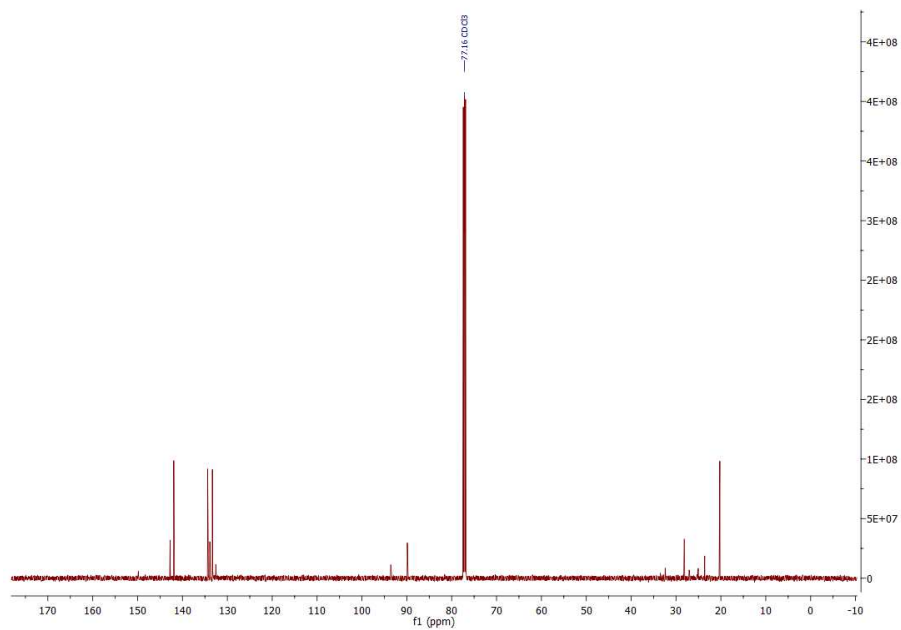


Abb. 9.107: ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **111** gemessen in deuteriertem Chloroform.

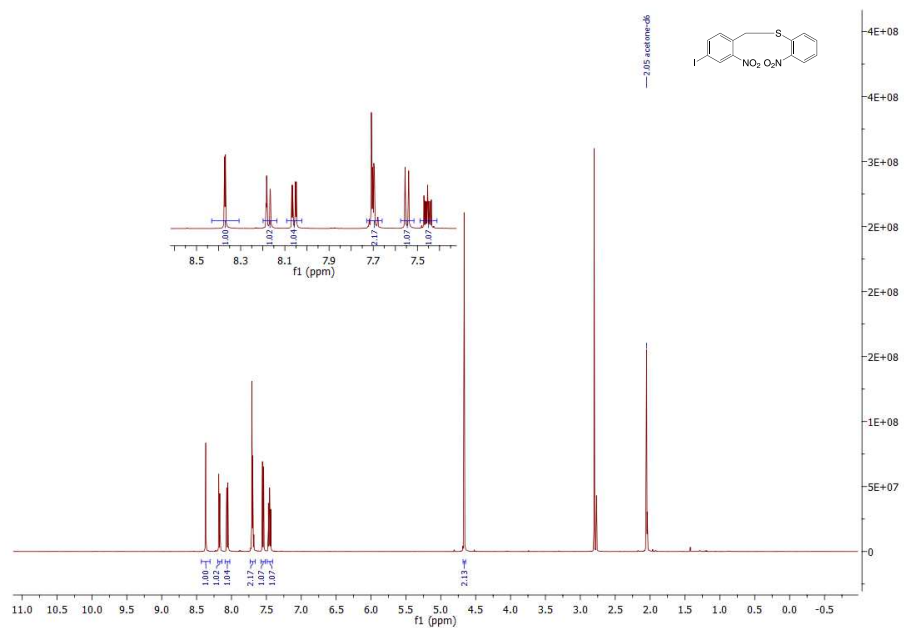


Abb. 9.108: ^1H -NMR Spektrum der Verbindung **115** gemessen in deuteriertem Aceton.

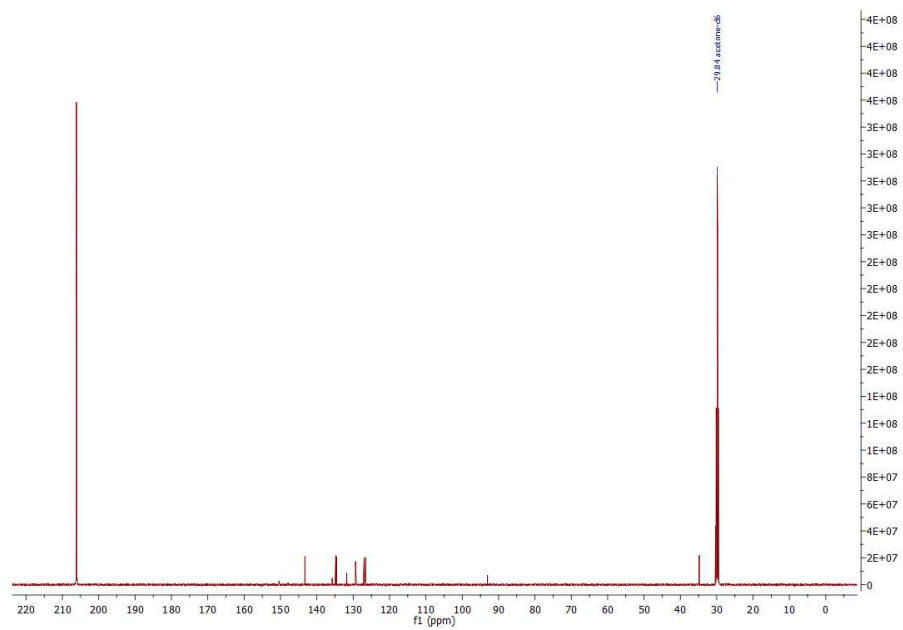


Abb. 9.109: ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **115** gemessen in deuteriertem Aceton.

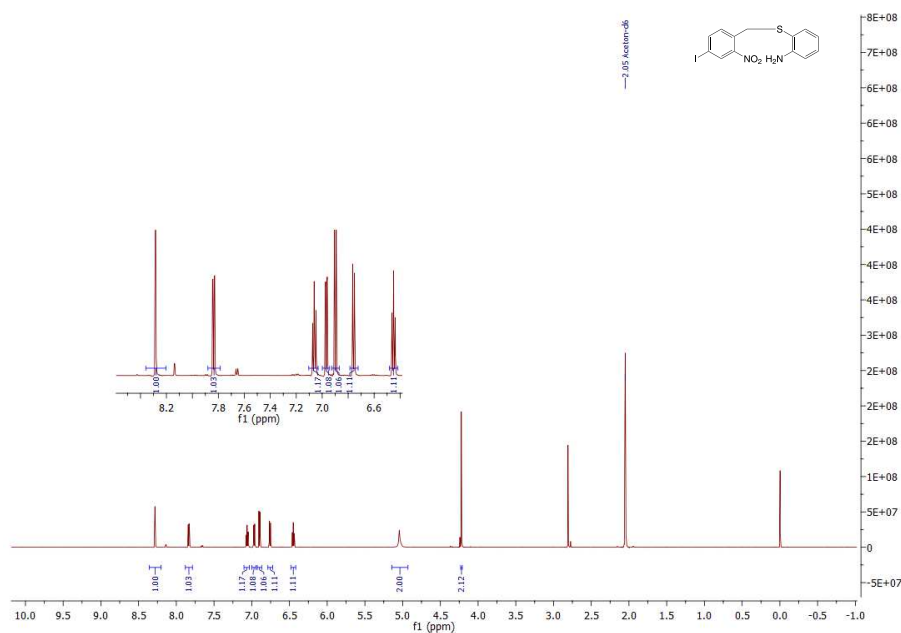


Abb. 9.110: ^1H -NMR Spektrum der Verbindung **125** gemessen in deuteriertem Aceton.

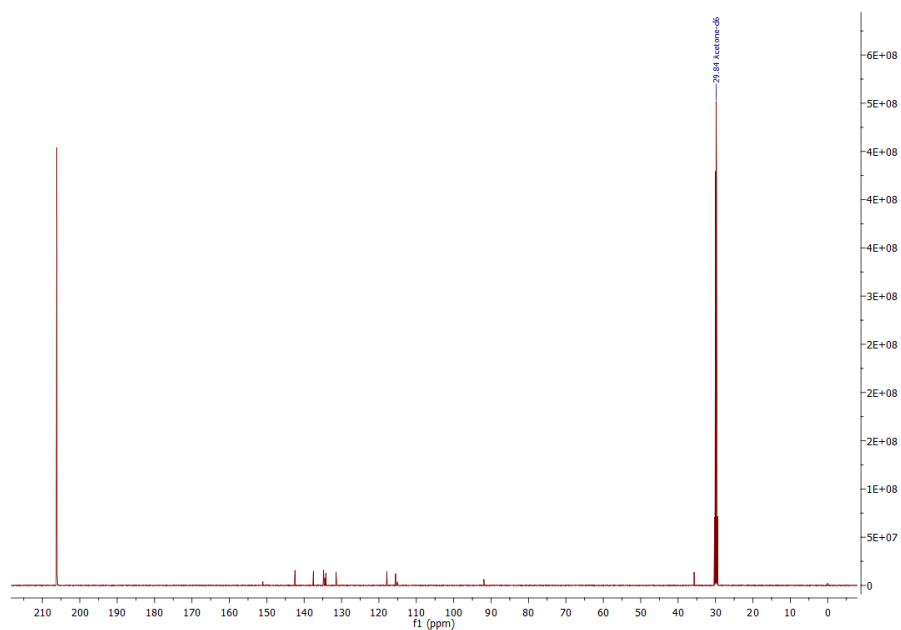


Abb. 9.111: ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **125** gemessen in deuteriertem Aceton.

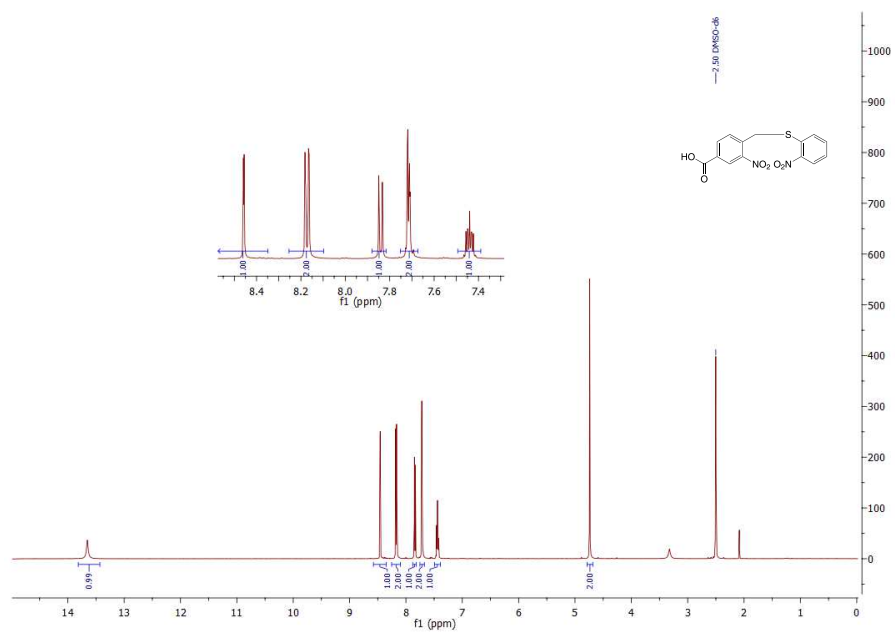


Abb. 9.112: ^1H -NMR Spektrum der Verbindung **136** gemessen in deuteriertem DMSO.

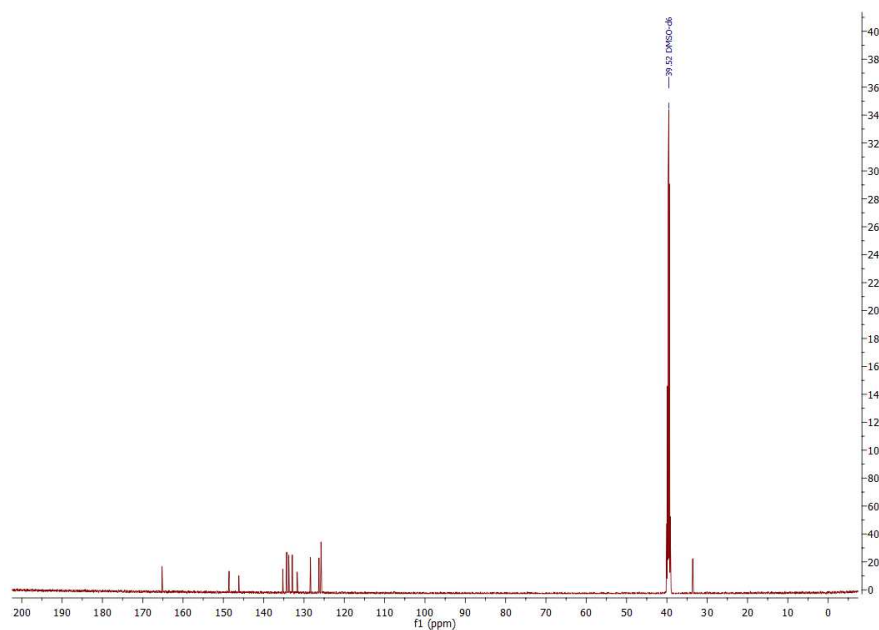


Abb. 9.113: ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **136** gemessen in deuteriertem DMSO.

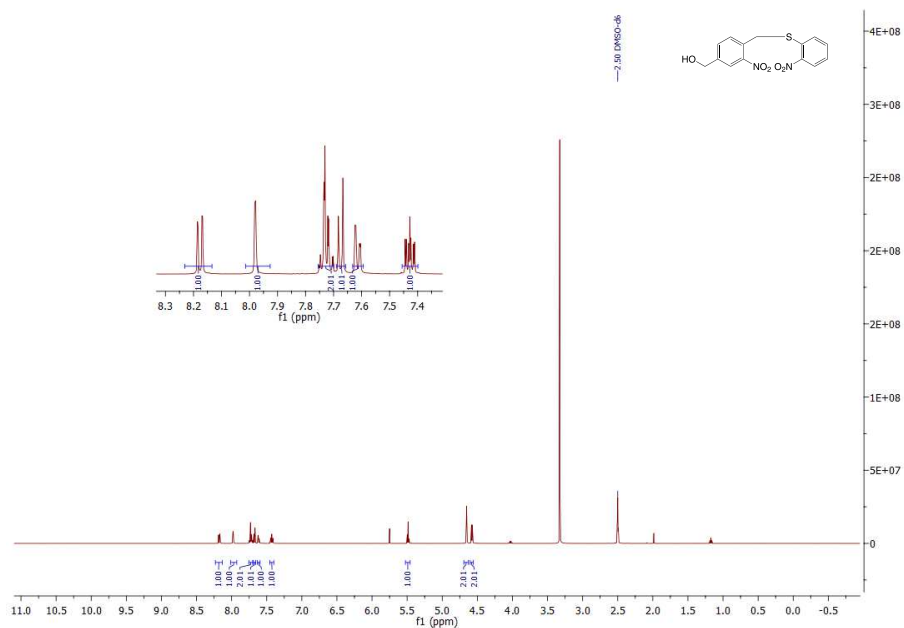


Abb. 9.114: ^1H -NMR Spektrum der Verbindung **137** gemessen in deuteriertem DMSO.

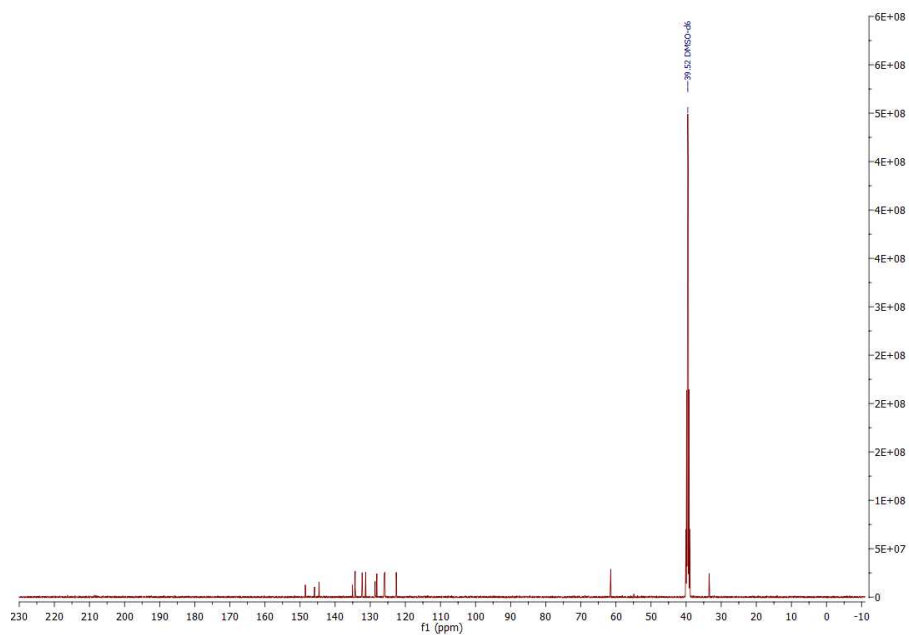


Abb. 9.115: ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **137** gemessen in deuteriertem DMSO.

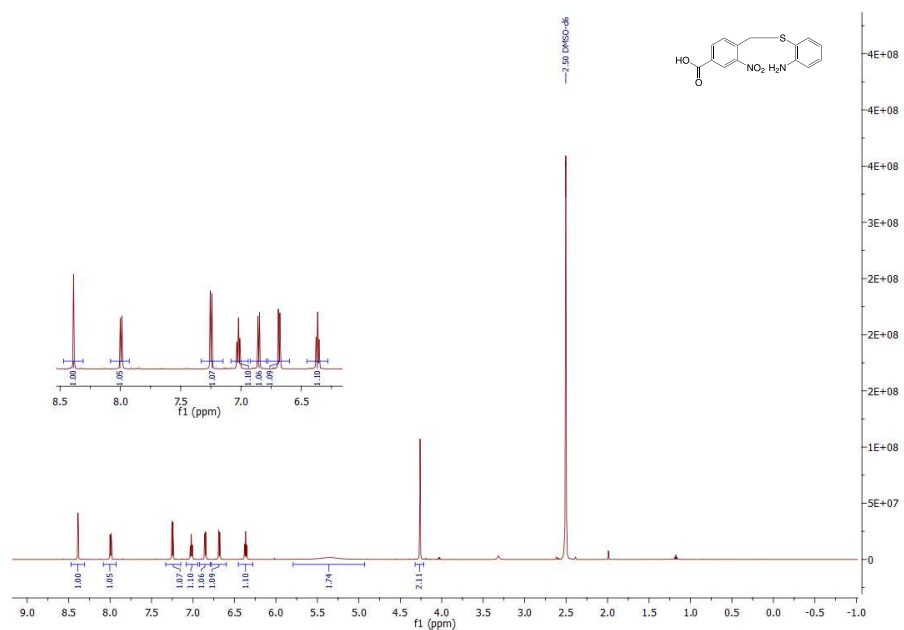


Abb. 9.116: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung 140 gemessen in deuteriertem DMSO.

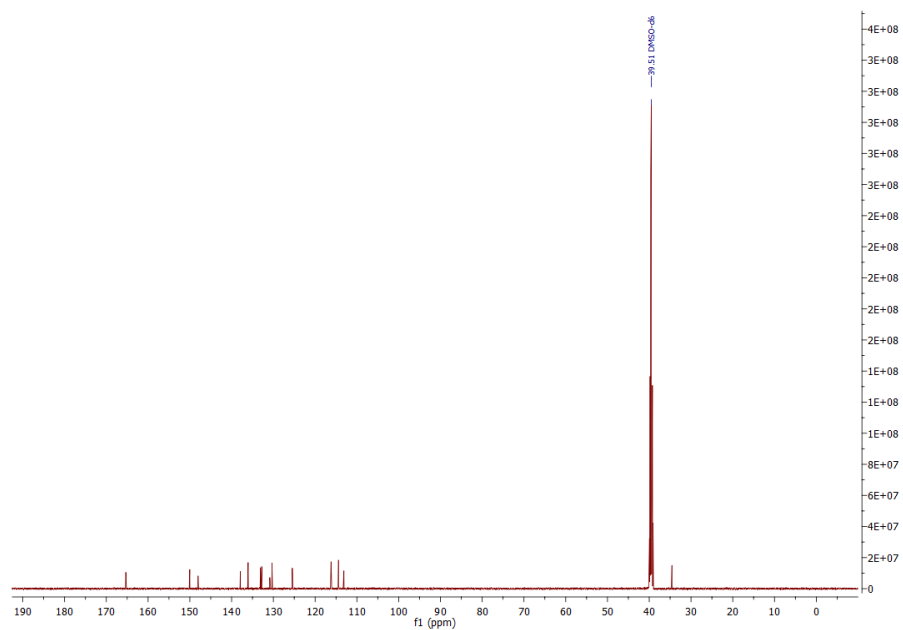


Abb. 9.117: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung 140 gemessen in deuteriertem DMSO.

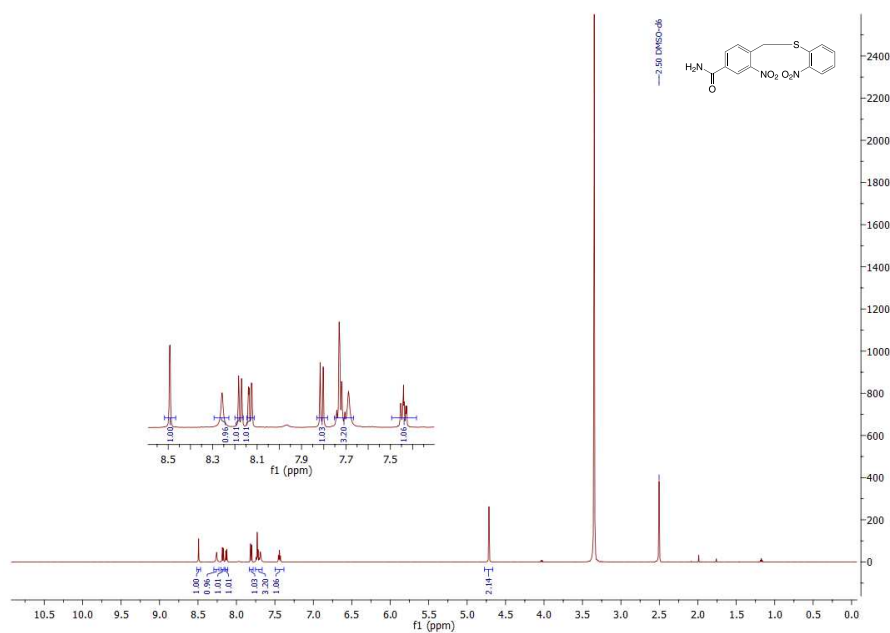


Abb. 9.118: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **144** gemessen in deuteriertem DMSO.

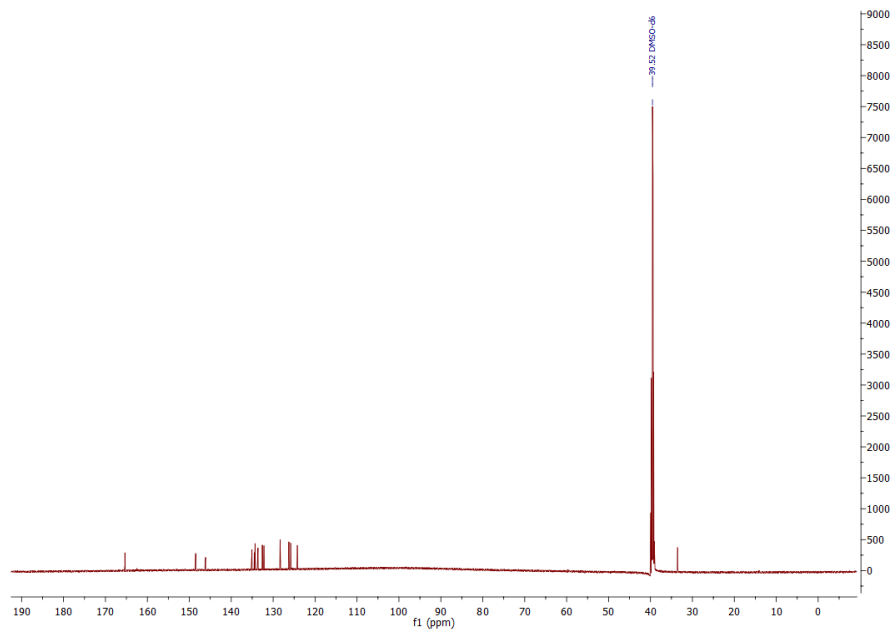


Abb. 9.119: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung **144** gemessen in deuteriertem DMSO.

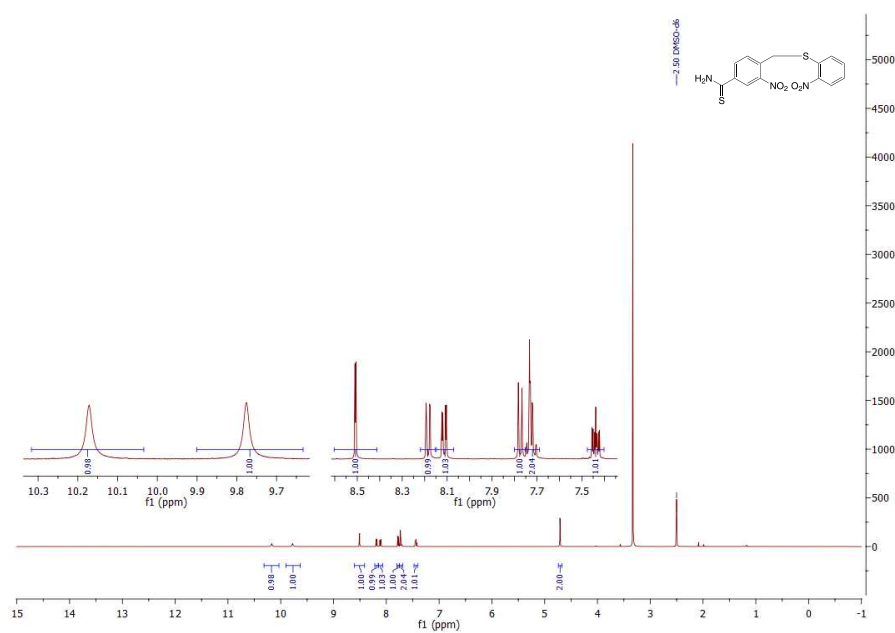


Abb. 9.120: ¹H-NMR Spektrum der Verbindung **145** gemessen in deuteriertem DMSO.

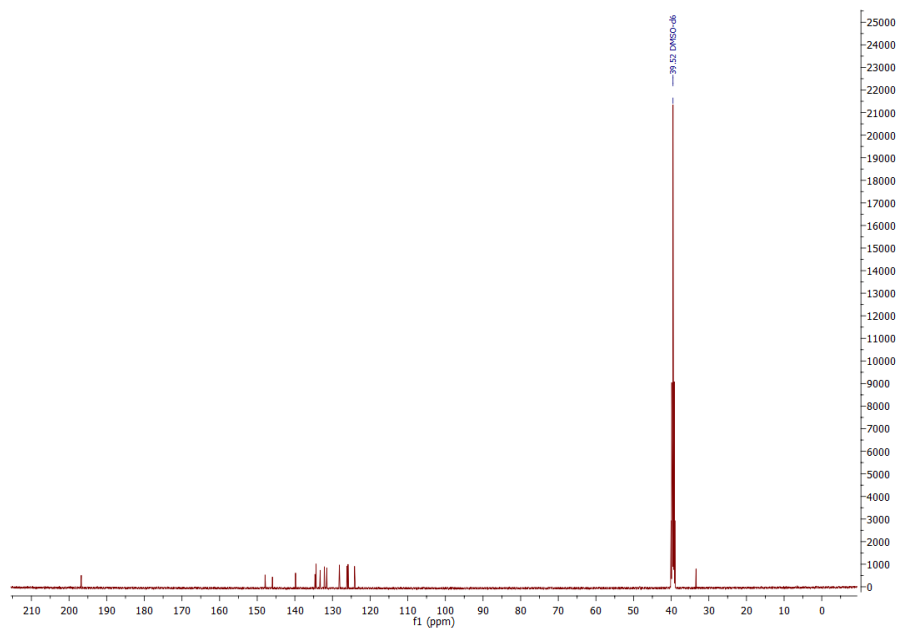


Abb. 9.121: ¹³C-NMR Spektrum der Verbindung **145** gemessen in deuteriertem DMSO.

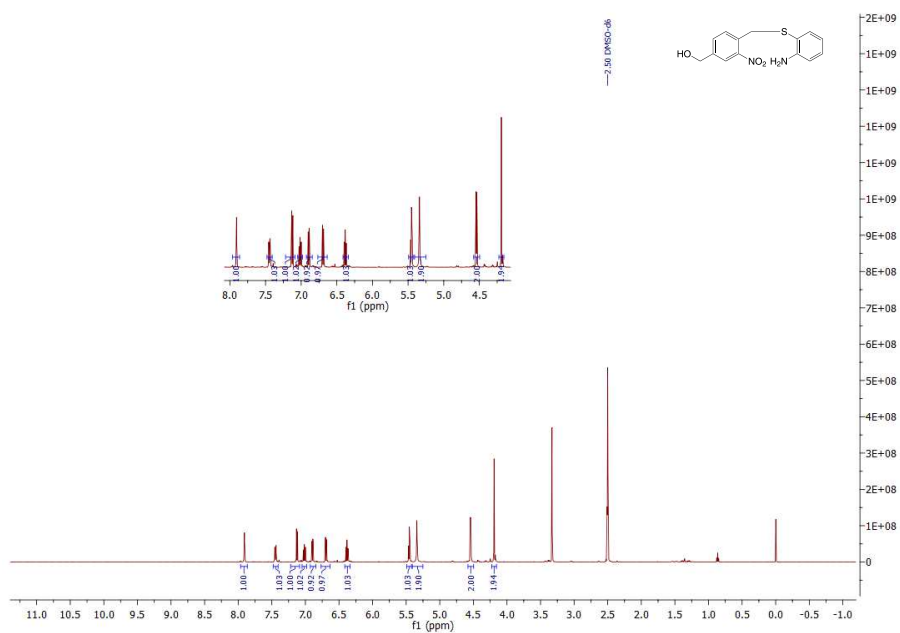


Abb. 9.122: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **141** gemessen in deuteriertem DMSO.

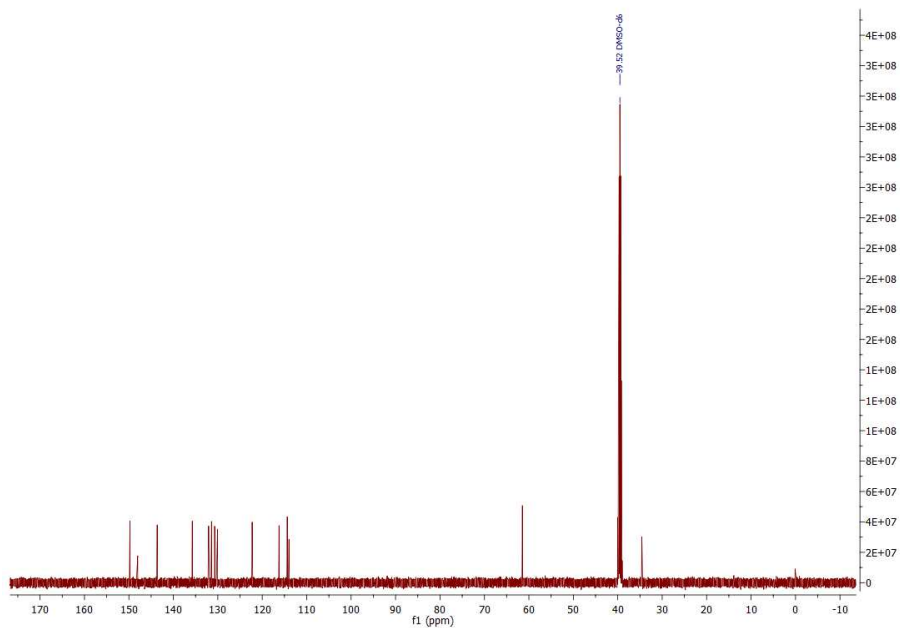


Abb. 9.123: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung **141** gemessen in deuteriertem DMSO.

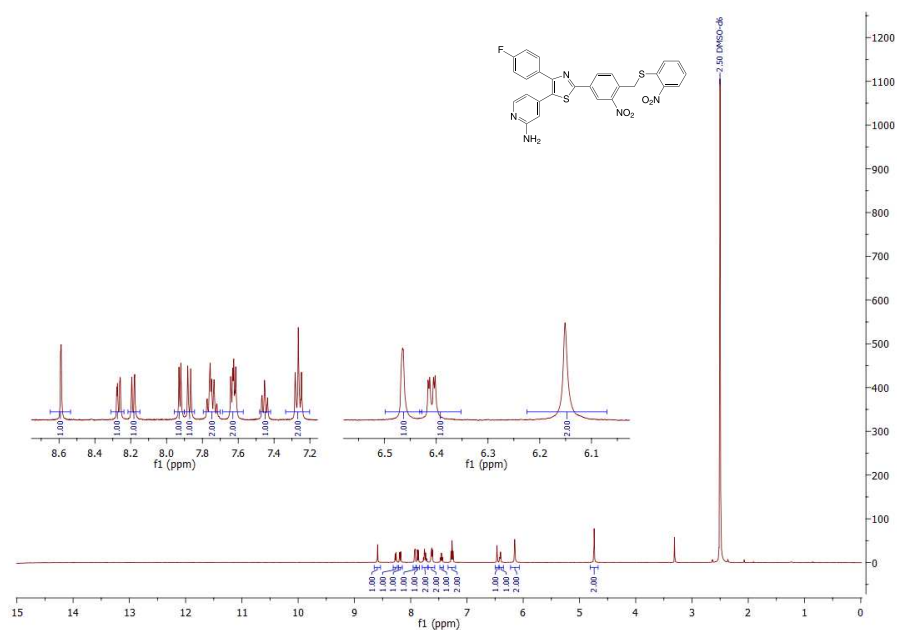


Abb. 9.124: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **146** gemessen in deuteriertem DMSO.

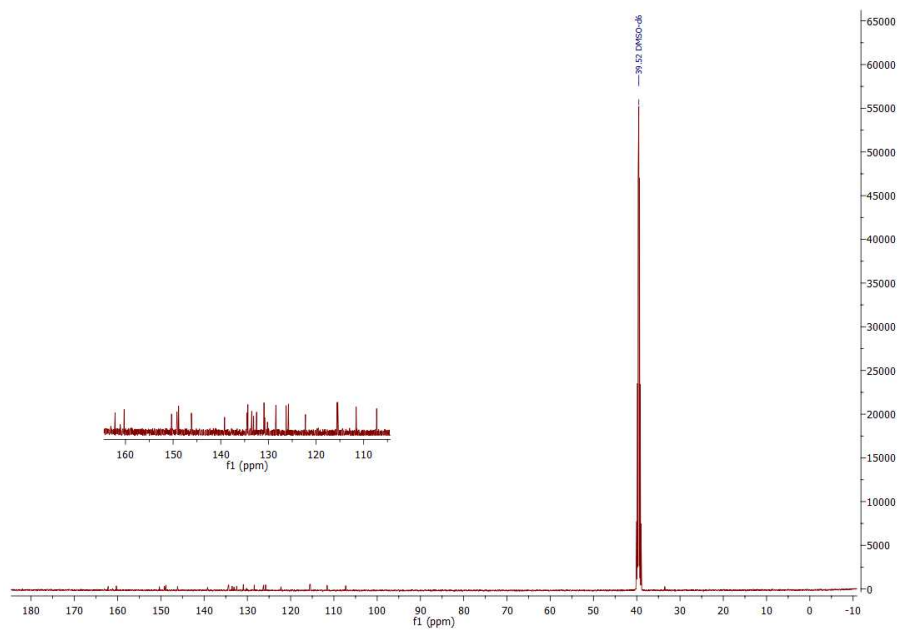


Abb. 9.125: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung **146** gemessen in deuteriertem DMSO.

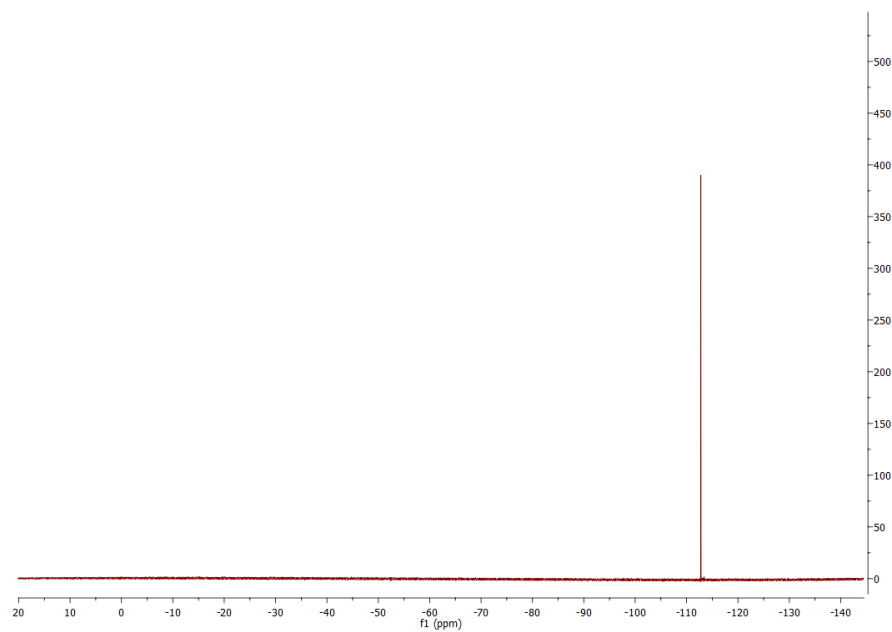


Abb. 9.126: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **146** gemessen in deuteriertem DMSO.

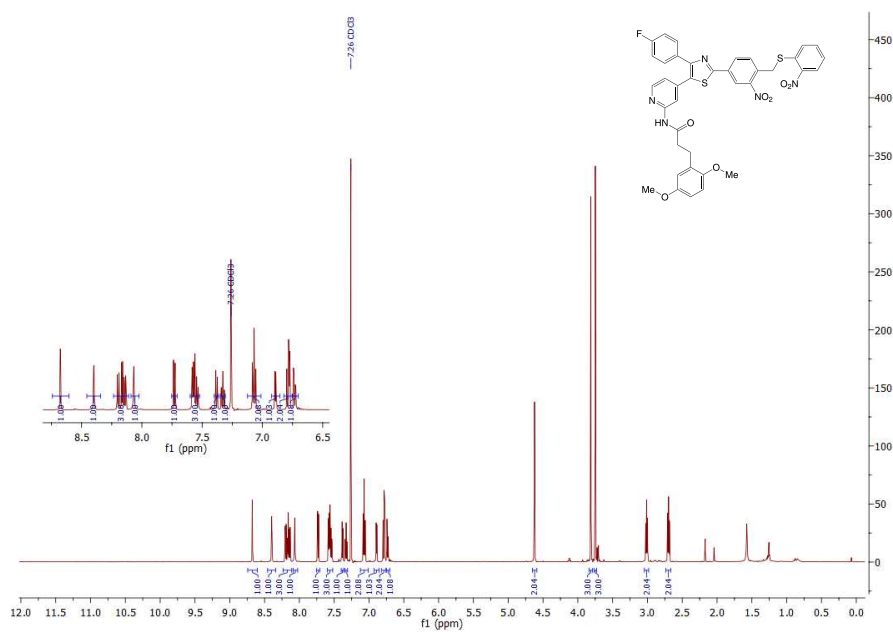


Abb. 9.127: ^1H -NMR Spektrum der Verbindung 148 gemessen in deuteriertem Chloroform.

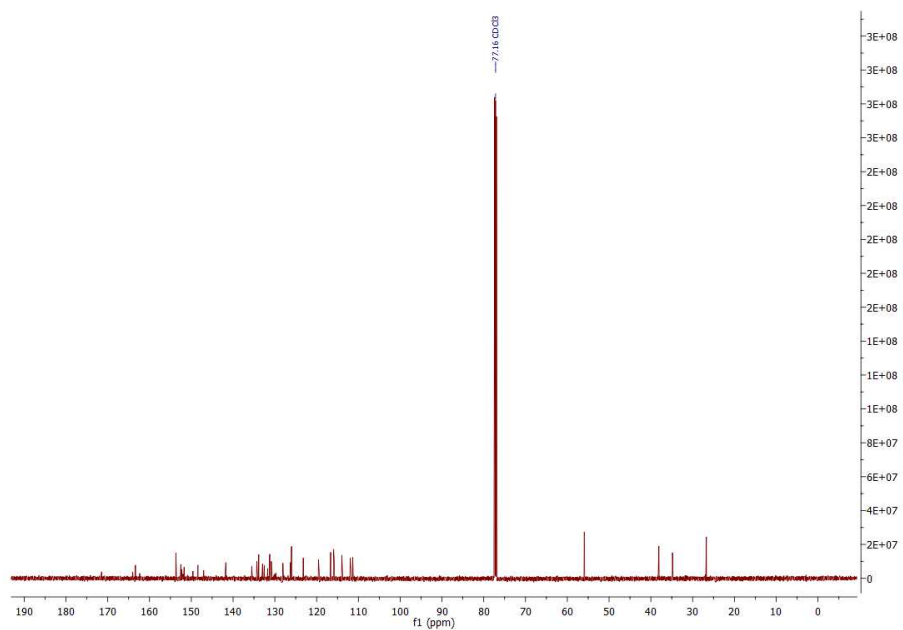


Abb. 9.128: ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung 148 gemessen in deuteriertem Chloroform.

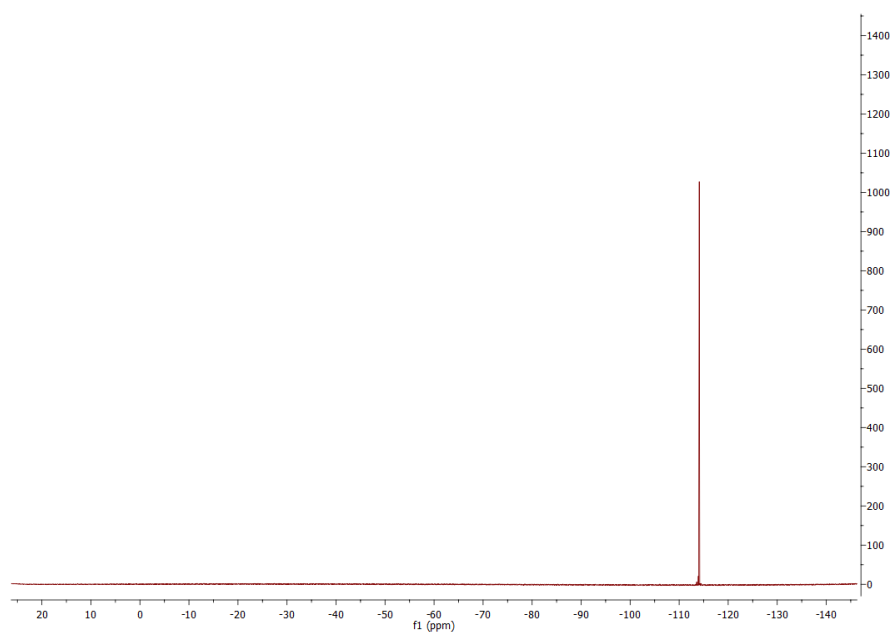


Abb. 9.129: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **148** gemessen in deuteriertem Chloroform.

9.1.5 Diazocine

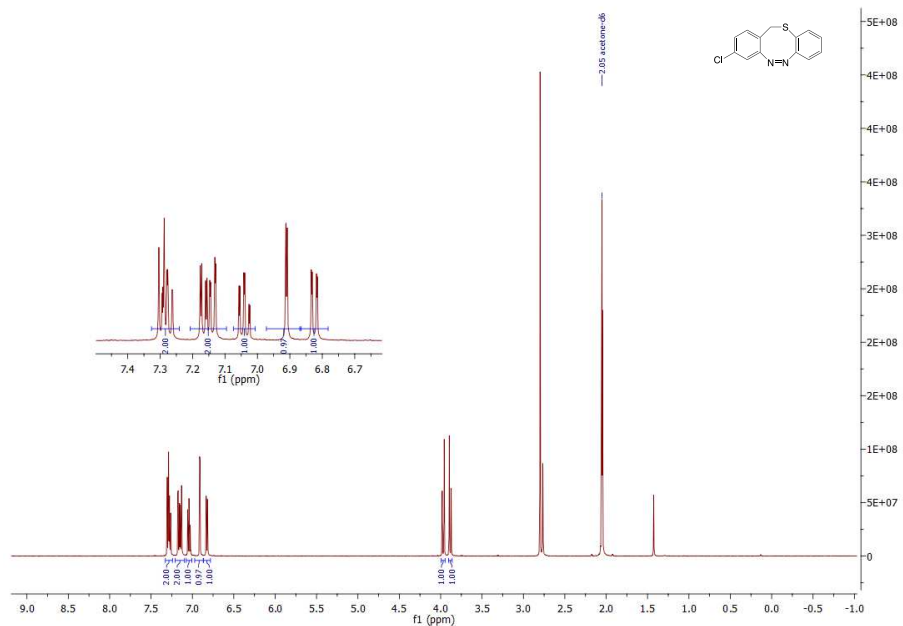


Abb. 9.130: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **116** gemessen in deuteriertem Aceton.

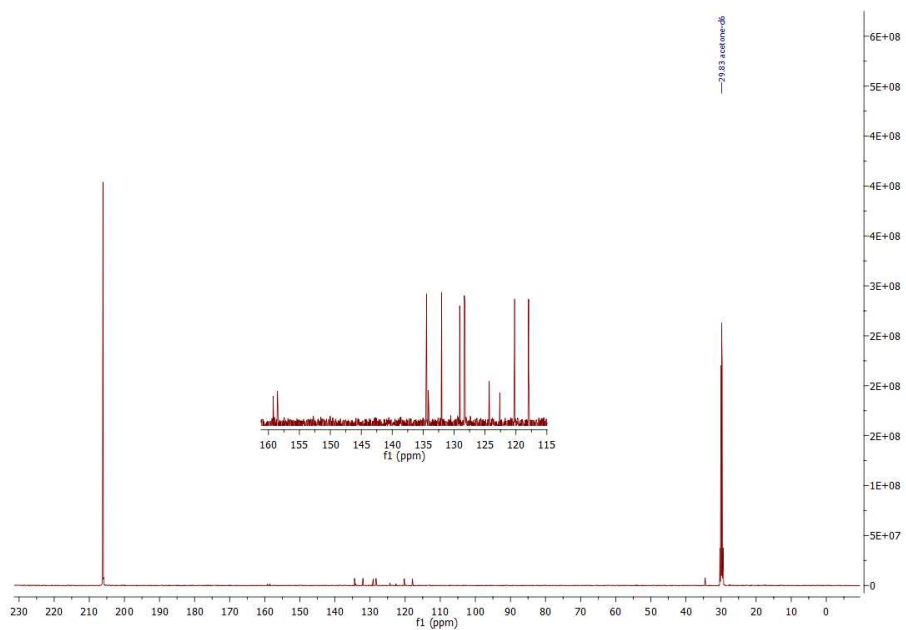


Abb. 9.131: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung **116** gemessen in deuteriertem Aceton.

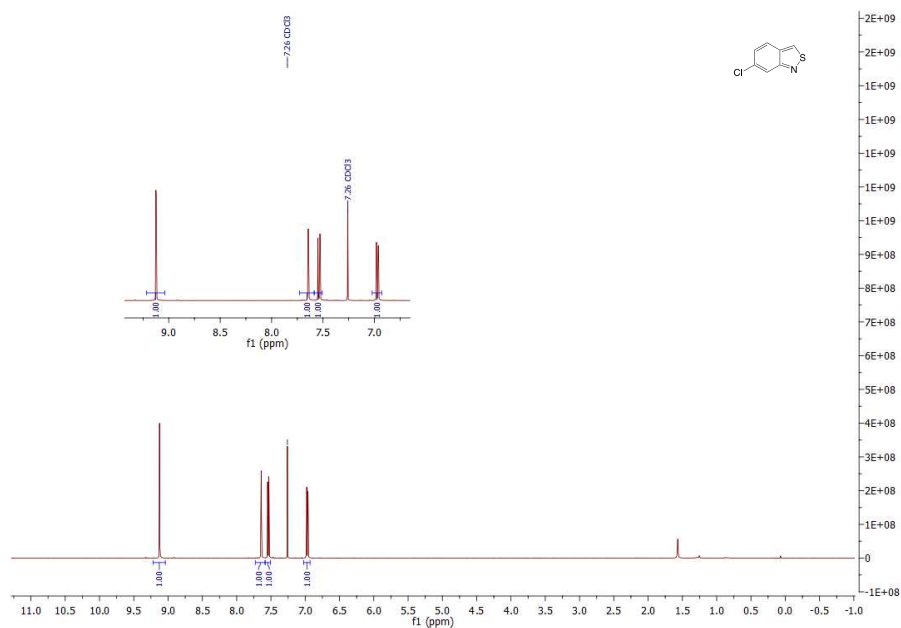


Abb. 9.132: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **121** gemessen in deuteriertem Chloroform.

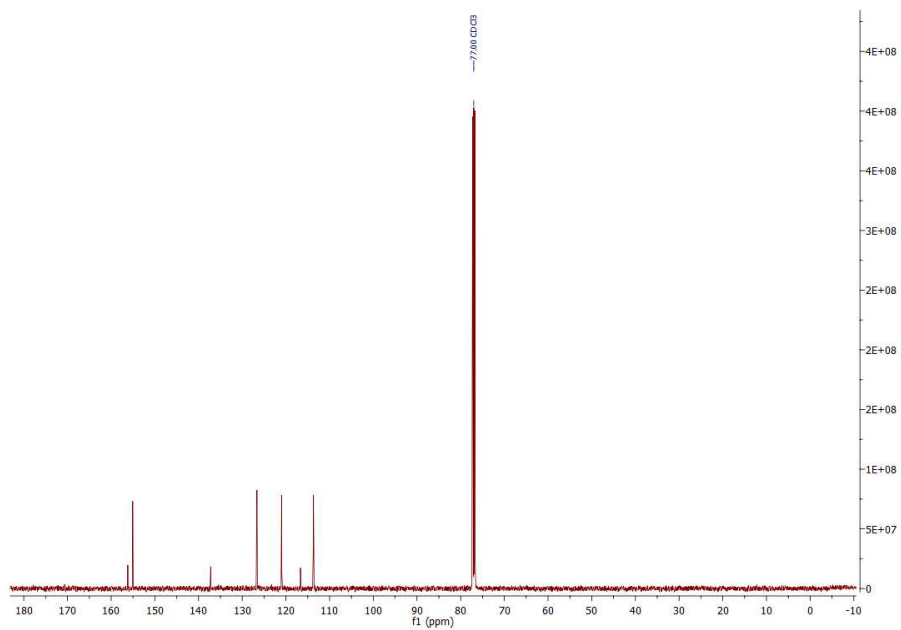


Abb. 9.133: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung **121** gemessen in deuteriertem Chloroform.

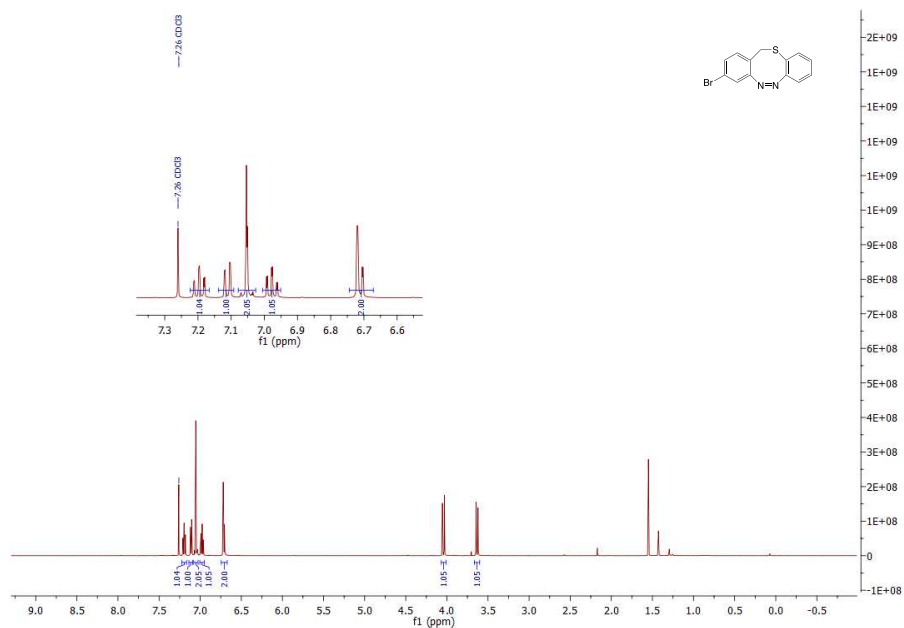


Abb. 9.134: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **117** gemessen in deuteriertem Chloroform.

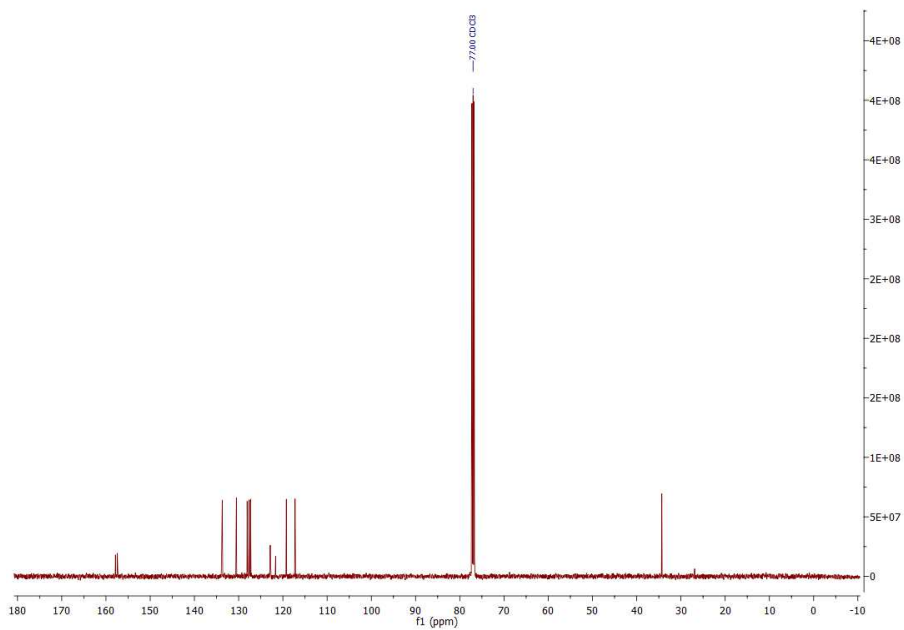


Abb. 9.135: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung **117** gemessen in deuteriertem Chloroform.

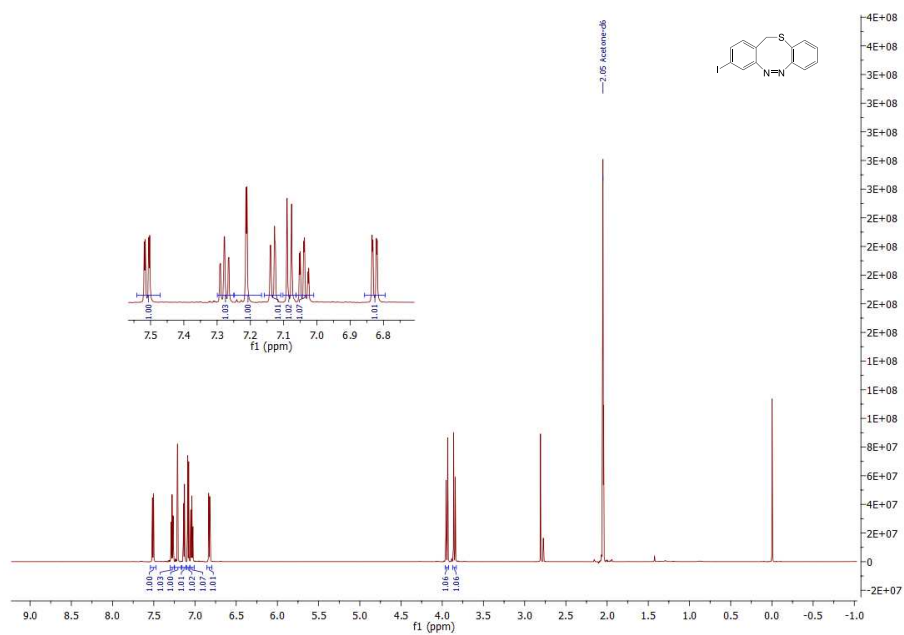


Abb. 9.136: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **118** gemessen in deuteriertem Aceton.

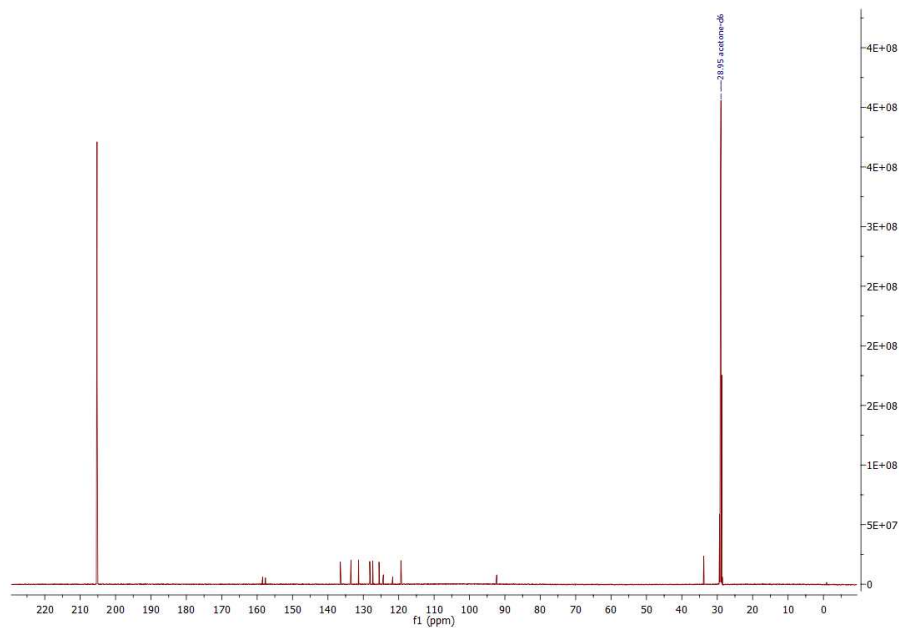


Abb. 9.137: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung **118** gemessen in deuteriertem Aceton.

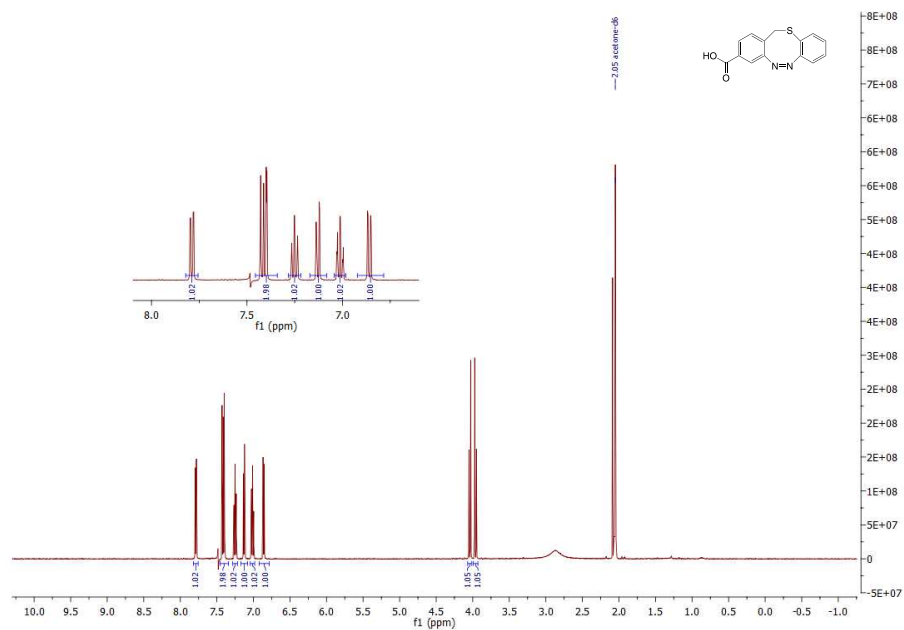


Abb. 9.138: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **138** gemessen in deuteriertem Aceton.

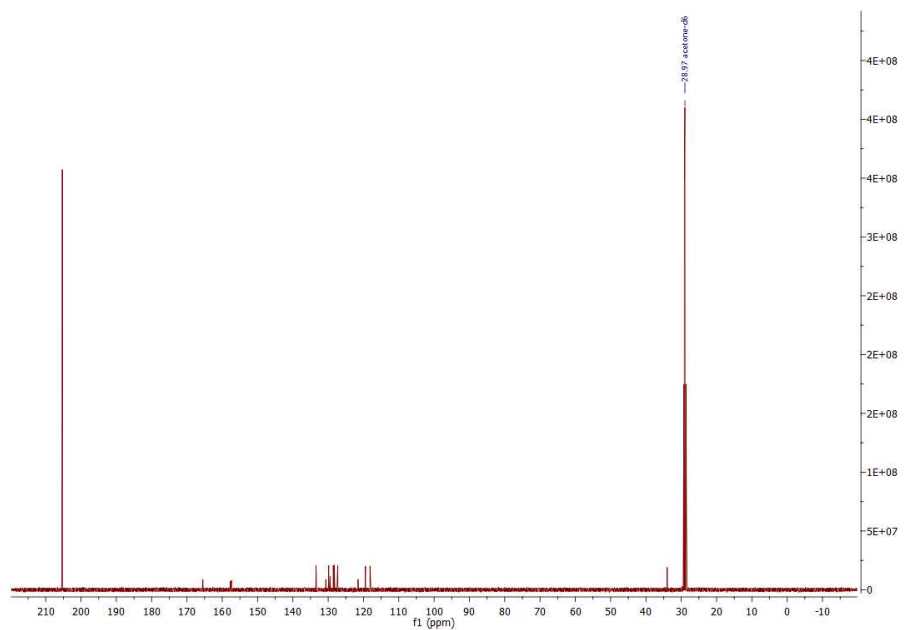


Abb. 9.139: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung **138** gemessen in deuteriertem Aceton.

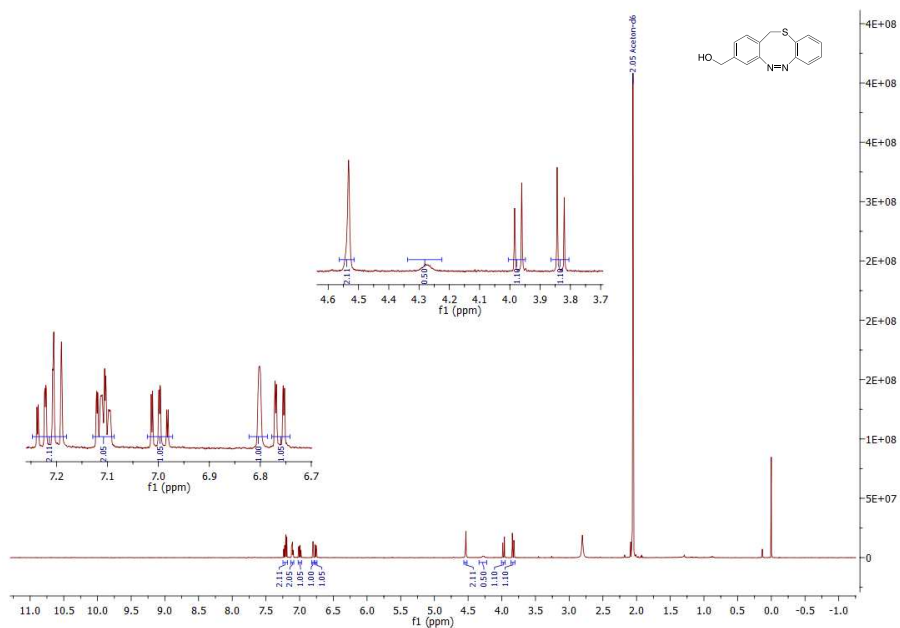


Abb. 9.140: ^1H -NMR Spektrum der Verbindung **139** gemessen in deuteriertem Aceton.

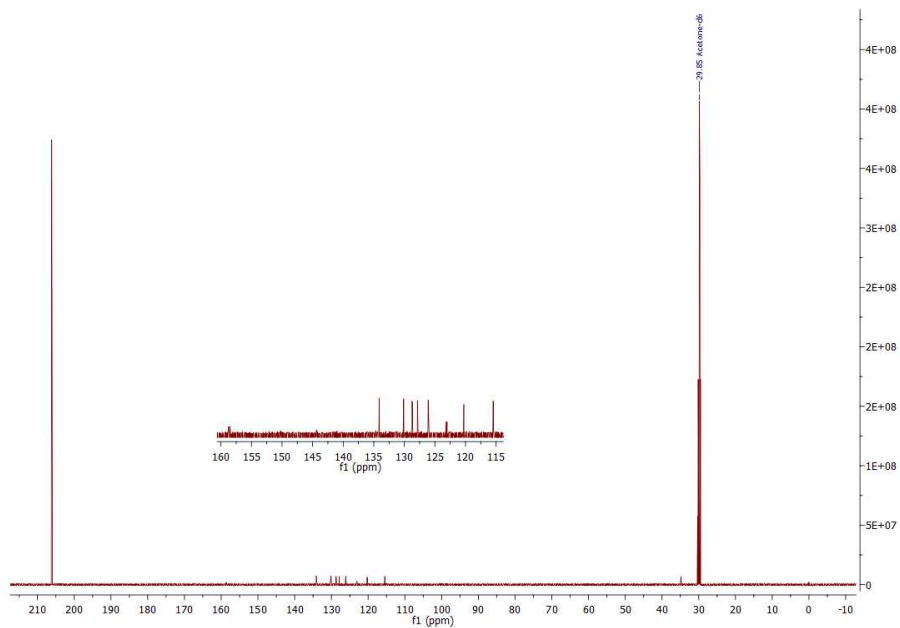


Abb. 9.141: ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **139** gemessen in deuteriertem Aceton.

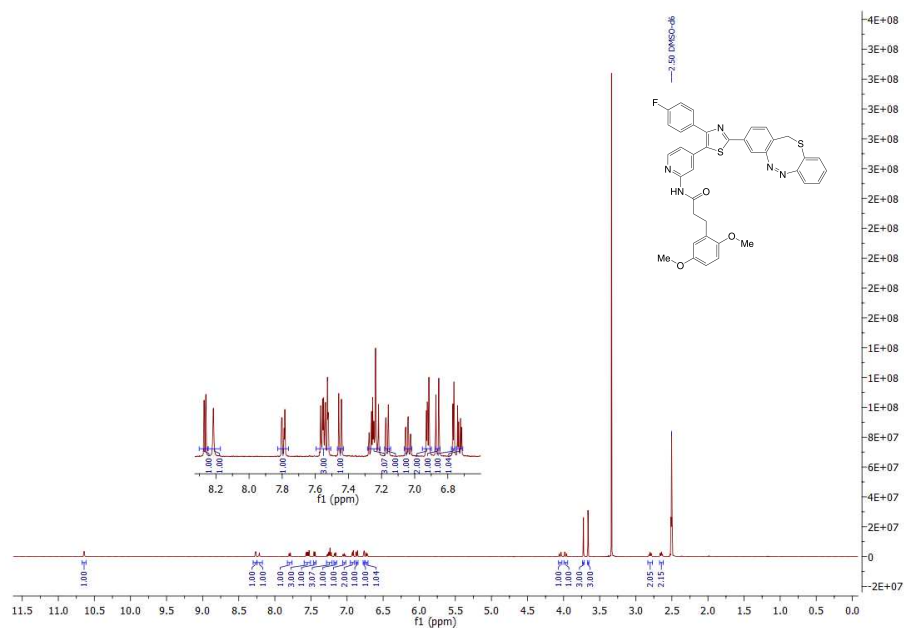


Abb. 9.142: ^1H -NMR Spektrum der Verbindung **106** gemessen in deuteriertem DMSO.

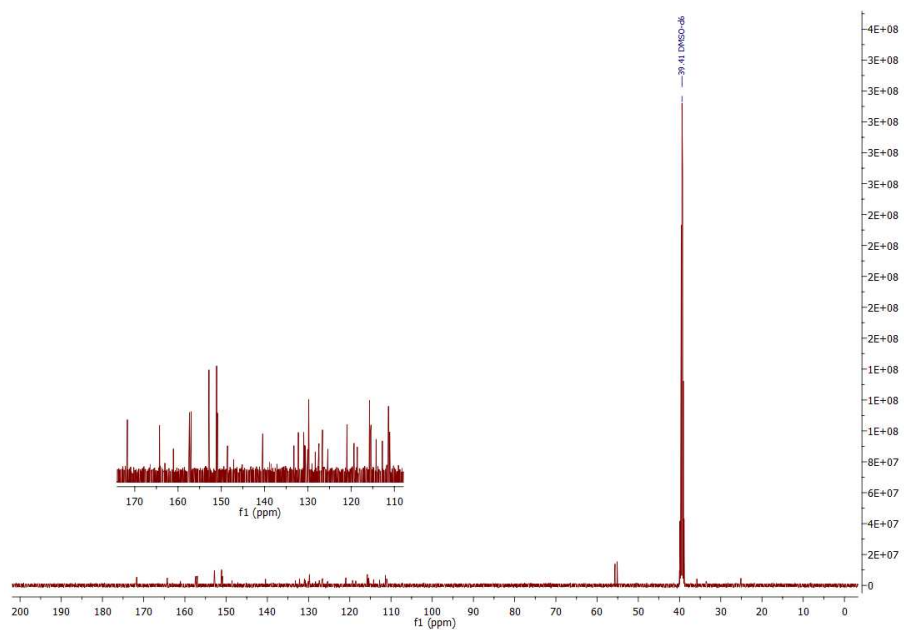


Abb. 9.143: ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **106** gemessen in deuteriertem DMSO.

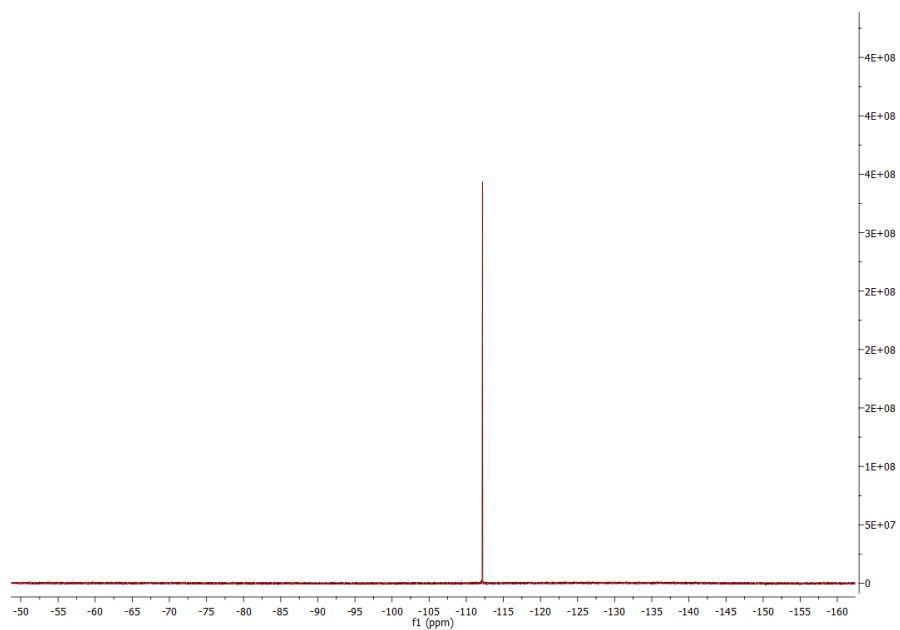


Abb. 9.144: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **106** gemessen in deuteriertem DMSO.

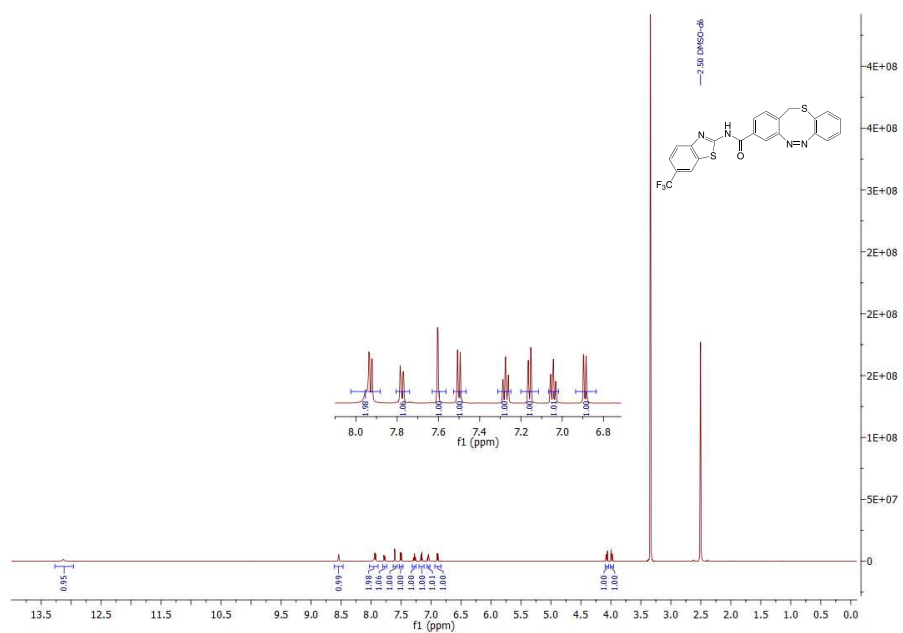


Abb. 9.145: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **151** gemessen in deuteriertem DMSO.

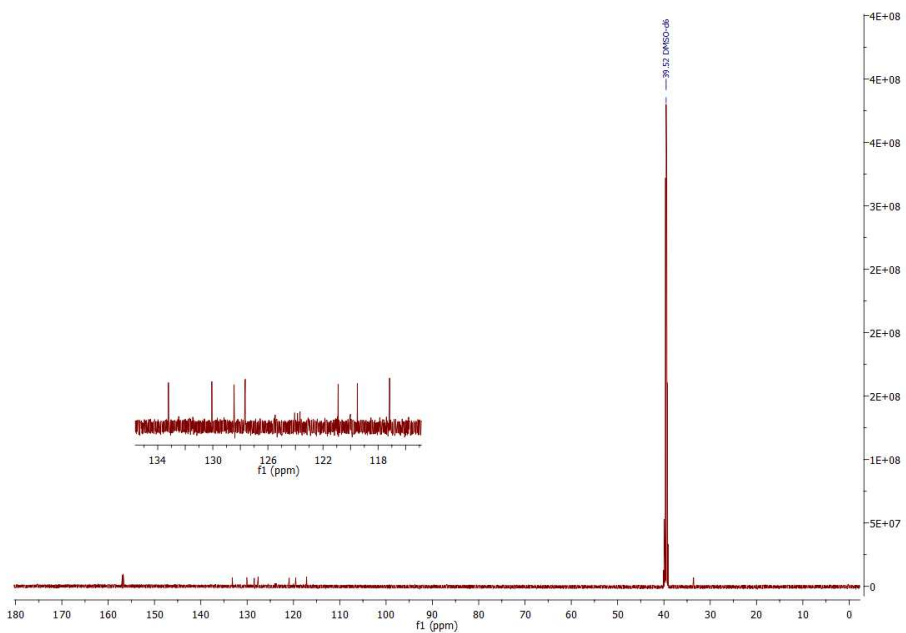


Abb. 9.146: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung **151** gemessen in deuteriertem DMSO.

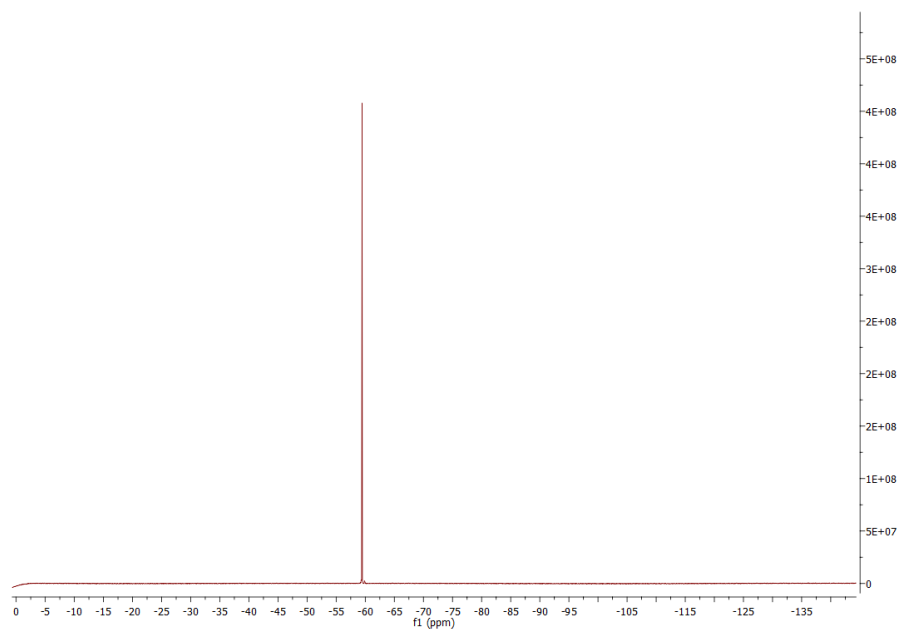


Abb. 9.147: ^{19}F -NMR Spektrum der Verbindung **151** gemessen in deuteriertem DMSO.

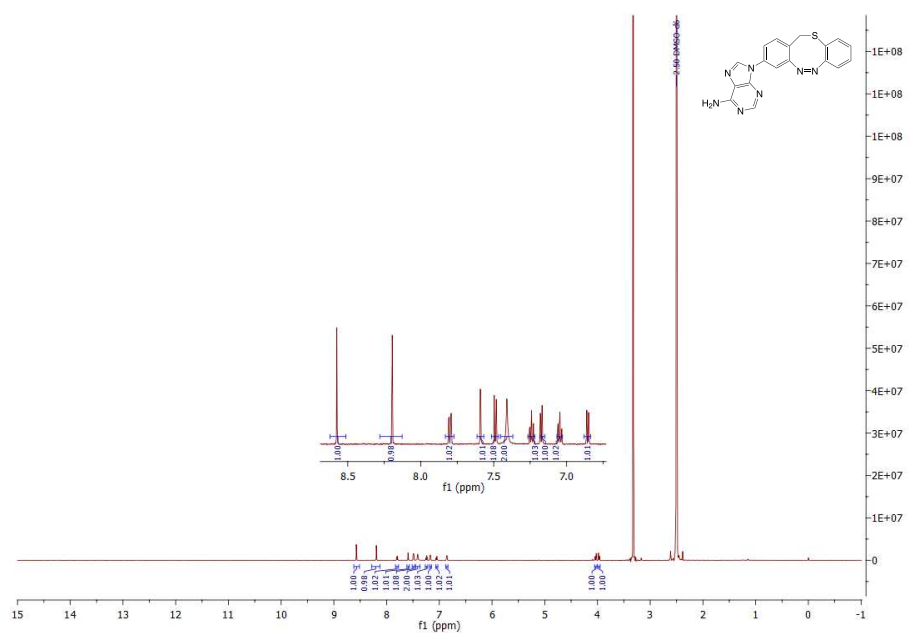


Abb. 9.148: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **156** gemessen in deuteriertem DMSO.

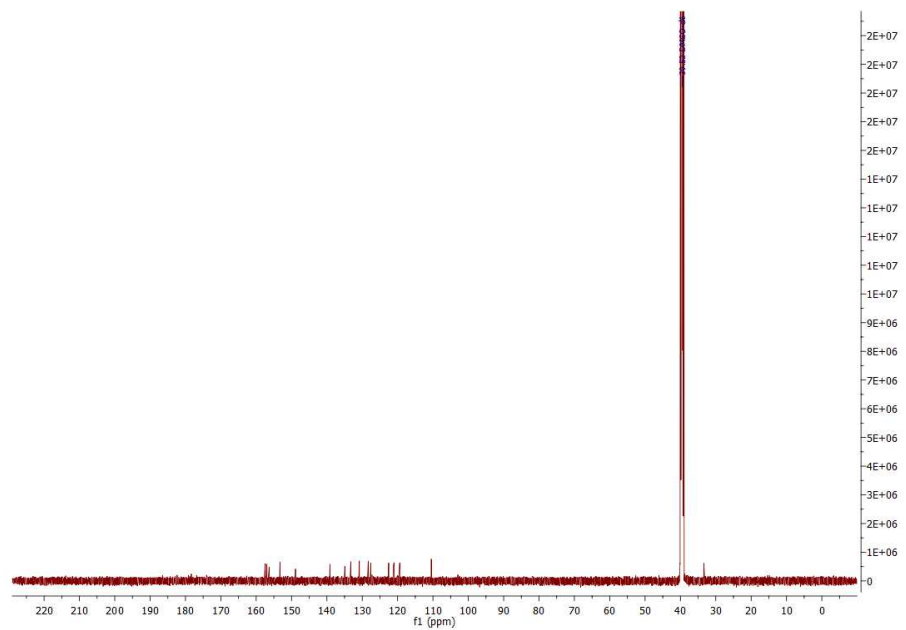


Abb. 9.149: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Verbindung **156** gemessen in deuteriertem DMSO.

9.2 Abkürzungsverzeichnis

Abb.: Abbildung

abs.: absolut

ADP: Adenosindiphosphat

AIBN: Azo-bis-(isobutyronitril)

ATP: Adenosintriphosphat

ATR: Attenuated Total Reflection

Aufl.: Auflage

ber.: berechnet

Boc: *tert*-Butylcarbonat

Boc-Anhydrid: Di-*tert*-butyldicarbonat

br: breit

n-BuLi: *n*-Butyllithium

CK1 δ : Casein Kinase 1 δ

Cl-CCA: 4-Chlor- α -cyanozimtsäure

d: Tag(e) oder Dublett

DCC: Dicyclohexylcarbodiimid

DCM: Dichlormethan

DIPEA: Diisopropylethylamin

DMSO: Dimethylsulfoxid

DTT: Dithiothreitol

EDCI: 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid

EE: Ethylacetat

EI: Elektronische Ionisation

ESI: Elektro-Spray-Ionisation

gef.: gefunden

ges.: gesättigt

GSH: Glutathion

h: Stunde(n)

HPLC: High Performance Liquid Chromatography

HOBt: 1-Hydroxybenzotriazol

IGF1R: insulin-like growth factor 1

IR: Infrarot

i. Vak.: im Vakuum

k. A.: keine Angaben

Lit.: Literatur

m: Multiplett oder medium

MALDI-TOF: Matrix Assistend Laser Desorption/Ionisation-Time of Flight

MAPK: mitogenaktivierte Proteinkinase

m_c: Multiplett zentriert

MECN: Acetonitril

min: Minute

MS: Massenspektrometrie

NBS: *N*-Bromsuccinimid

NMR: Nuclear Magnetic Resonance

org.: organisch

Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium

P(2-furyl)₃: Tri(2-furyl)phosphin

p38MAPK: p38-mitogenaktivierte Proteinkinase

PSS: Photostationäres Gleichgewicht

quint.: Quintett

Raumtemp.: Raumtemperatur

R_f: Retentionsfaktor

s: Singulett oder strong

sept.: Septett

Smp.: Schmelzpunkt

SPhos: 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl

t: Triplett

Tab.: Tabelle

TBAB: Tetrabutylammoniumbromid

THF: Tetrahydrofuran

T3P: Propanphosphorsäureanhydrid

unbel.: unbelichtet

UV/Vis: Ultraviolett/Visible

ver.: vereinigt

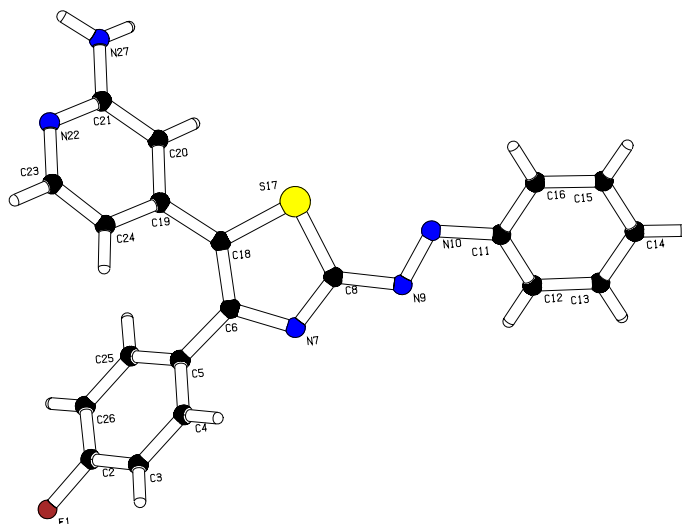
w: weak

wässr.: wässrig(e)

XPhos: 2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

9.3 Röntgenstrukturanalyse

(*E*)-4-(4-(4-Fluorphenyl)-2-(phenyldiazenyl)thiazol-5-yl)pyridin-2-amin



Kristalldaten:

Summenformel: C₂₀H₁₄FN₅S

Molgewicht: 256.2 g/mol

Raumgruppe: P 2₁/c (monoklin)

Absorption: $\mu = 1.827 \text{ mm}^{-1}$ Korrektur mit 6 Kristallflächen

Transmission: $T_{min} = 0.832$, $T_{max} = 0.963$

Kristallgröße: 0.020 x 0.030 x 0.160 mm³ braune Nadel

Gitterkonstanten

(berechnet aus 14741 Reflexen mit $4.3^\circ < \theta < 67.9^\circ$): $a = 10.0319(6) \text{ \AA}$, $b = 8.6937(6) \text{ \AA}$,
 $c = 20.5271(10) \text{ \AA}$, $V = 1781.98(18) \text{ \AA}^3$, $z = 4$, $F(000) = 776.0$, $\beta = 95.512(4)^\circ$

Temperatur: - 80 °C

Dichte: $d_{r\ddot{o}n} = 1.399 \text{ g/cm}^{-3}$

Datensammlung:

Diffraktometer: STOE IPDS 2T

Strahlung: Mo-K α Graphitmonochromator

Scan-Typ: ω scans

Scan-Breite: 1°

Messbereiche: $4^\circ < \theta < 67.6^\circ$, $-11 < h < 11$, $-10 < k < 9$, $-24 < l < 21$

Reflexzahl gemessen: 13377

Reflexzahl unabhängige: 3179 (R_{int}) = 0.035

Reflexzahl beobachtete: 2270 ($|F|/\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung:

Korrekturen: Lorentz- und Polarisationskorrektur

Lösung: Programm: SHELXL-2014

Verfeinerung: Programm SHELXL-2014 (Vollmatrixverfahren), 251 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0547 \cdot P)^2]$, wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_c^2)/3$, Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, NHs lokalisiert und verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert, $wR2 = 0.0901$ ($R1 = 0.0361$ für beobachtete Reflexe, 0.0615 für alle Reflexe)

Fitgüte: $S = 0.963$

max. Änderung der Parameter: $0.001 \cdot \text{e.s.d}$

max. Peakhöhe in diff. Fouriersynthese: $0.20, -0.30 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

Endkoordination und äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2):

$$U_{\ddot{a}q} = (1/3) \sum_i \sum_j a_i^* a_j^* \mathbf{a}_i \mathbf{a}_j$$

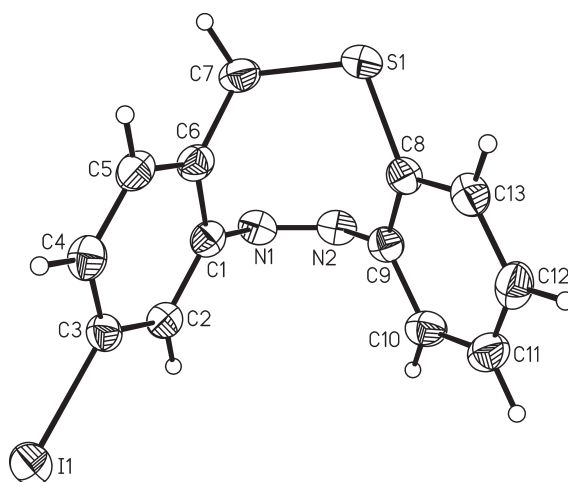
Atom	X	Y	Z	$U_{\ddot{a}q}$
F1	1.0908(1)	0.9228(2)	0.41646(8)	0.0686(7)
C2	0.9637(2)	0.8815(3)	0.4274(1)	0.0430(8)
C3	0.8591(3)	0.9332(3)	0.3850(1)	0.0491(9)
C4	0.7306(2)	0.8874(3)	0.3948(1)	0.0384(8)
C5	0.7082(2)	0.7927(2)	0.44748(9)	0.0249(6)
C6	0.5706(2)	0.7395(2)	0.45601(9)	0.0222(6)
N7	0.4961(2)	0.6784(2)	0.40198(7)	0.0245(5)
C8	0.3788(2)	0.6340(2)	0.41709(9)	0.0242(6)
N9	0.2874(2)	0.5636(2)	0.37010(8)	0.0281(6)
N10	0.1772(2)	0.5340(2)	0.39263(8)	0.0287(5)
C11	0.0844(2)	0.4498(2)	0.34929(9)	0.0277(6)
C12	0.1214(2)	0.3630(3)	0.2972(1)	0.0404(8)
C13	0.0253(3)	0.2784(3)	0.2601(1)	0.0489(9)
C14	-0.1066(3)	0.2831(3)	0.2734(1)	0.0454(8)
C15	-0.1429(3)	0.3698(3)	0.3250(1)	0.0522(9)
C16	-0.0466(2)	0.4517(3)	0.3638(1)	0.0441(8)
S17	0.34866(5)	0.66117(6)	0.49802(2)	0.0258(1)
C18	0.5075(2)	0.7388(2)	0.51291(9)	0.0214(6)
C19	0.5500(2)	0.8007(2)	0.57893(8)	0.0214(6)
C20	0.5051(2)	0.7320(2)	0.63386(9)	0.0235(6)
C21	0.5362(2)	0.8000(2)	0.69583(9)	0.0254(6)
N22	0.6089(2)	0.9294(2)	0.70392(8)	0.0276(5)
C23	0.6546(2)	0.9901(2)	0.65014(9)	0.0270(6)
C24	0.6284(2)	0.9328(2)	0.58770(9)	0.0256(6)
C25	0.8169(2)	0.7460(3)	0.4901(1)	0.0319(7)
C26	0.9462(2)	0.7899(3)	0.4801(1)	0.0410(8)
N27	0.4900(2)	0.7380(3)	0.75005(9)	0.0417(7)

anisotrope Auslenkungsparameter:

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
F1	0.0342(9)	0.089(1)	0.088(1)	-0.0254(8)	0.0301(8)	-0.0152(10)
C2	0.030(1)	0.052(2)	0.051(1)	-0.016(1)	0.020(1)	-0.014(1)
C3	0.053(2)	0.057(2)	0.041(1)	-0.018(1)	0.021(1)	0.006(1)
C4	0.037(1)	0.049(1)	0.030(1)	-0.007(1)	0.0074(10)	0.007(1)
C5	0.027(1)	0.029(1)	0.0197(9)	-0.0038(9)	0.0071(8)	-0.0040(8)
C6	0.024(1)	0.024(1)	0.0183(9)	-0.0001(8)	0.0020(8)	0.0019(8)
N7	0.0274(9)	0.0270(9)	0.0190(7)	-0.0035(7)	0.0025(7)	0.0013(7)
C8	0.027(1)	0.026(1)	0.0187(9)	-0.0013(9)	0.0012(8)	0.0006(8)
N9	0.029(1)	0.0311(10)	0.0231(8)	-0.0023(8)	-0.0013(7)	0.0006(7)
N10	0.0279(10)	0.0308(9)	0.0269(9)	-0.0024(8)	-0.0008(7)	0.0007(7)
C11	0.029(1)	0.028(1)	0.0251(10)	-0.0032(9)	-0.0037(8)	0.0009(8)
C12	0.034(1)	0.045(1)	0.042(1)	-0.002(1)	0.000(1)	-0.012(1)
C13	0.050(2)	0.051(2)	0.045(1)	-0.007(1)	0.000(1)	-0.017(1)
C14	0.046(2)	0.048(1)	0.040(1)	-0.015(1)	-0.012(1)	0.002(1)
C15	0.034(1)	0.068(2)	0.054(1)	-0.016(1)	0.002(1)	-0.006(1)
C16	0.038(1)	0.055(2)	0.040(1)	-0.009(1)	0.006(1)	-0.009(1)
S17	0.0246(3)	0.0328(3)	0.0205(2)	-0.0053(2)	0.0042(2)	-0.0011(2)
C18	0.022(1)	0.0218(10)	0.0207(9)	-0.0024(8)	0.0033(8)	0.0022(8)
C19	0.021(1)	0.025(1)	0.0191(9)	0.0021(8)	0.0033(8)	0.0002(7)
C20	0.025(1)	0.025(1)	0.0210(9)	-0.0029(8)	0.0053(8)	-0.0016(8)
C21	0.029(1)	0.028(1)	0.0200(9)	0.0009(9)	0.0056(8)	0.0008(8)
N22	0.033(1)	0.0279(10)	0.0228(8)	-0.0022(8)	0.0054(7)	-0.0037(7)
C23	0.028(1)	0.026(1)	0.0276(10)	-0.0055(9)	0.0073(8)	-0.0035(8)
C24	0.028(1)	0.026(1)	0.0234(10)	-0.0026(9)	0.0076(8)	0.0004(8)
C25	0.029(1)	0.038(1)	0.028(1)	-0.0008(10)	0.0052(9)	0.0001(9)
C26	0.027(1)	0.050(2)	0.046(1)	-0.002(1)	0.005(1)	-0.008(1)
N27	0.067(1)	0.042(1)	0.0185(9)	-0.019(1)	0.0120(9)	-0.0032(8)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome (\AA^2):

Atom	X	Y	Z	U_{iso}
H3	0.87471	0.99916	0.34964	0.0589
H4	0.65713	0.92053	0.36550	0.0461
H12	0.21188	0.36185	0.28713	0.0485
H13	0.05046	0.21656	0.22515	0.0587
H14	-0.17244	0.22660	0.24697	0.0544
H15	-0.23398	0.37351	0.33410	0.0627
H16	-0.07109	0.50895	0.40026	0.0529
H20	0.45385	0.63995	0.62973	0.0282
H23	0.70920	1.07935	0.65561	0.0324
H24	0.66284	0.98193	0.55154	0.0307
H25	0.80232	0.68301	0.52653	0.0383
H26	1.02042	0.75734	0.50900	0.0492
H27A	0.459(3)	0.639(3)	0.748(1)	0.049(5)
H27B	0.513(2)	0.783(3)	0.788(1)	0.049(5)

(Z)-3-Iod-12H-dibenzo[*b,f*][1,4,5]thiadiazocin (118)**Kristalldaten:**Summenformel: C₁₃H₉IN₂S

Molgewicht: 352.18 g/mol

Raumgruppe: P 2₁/c (monoklin)Absorptionkoeffizient: $\mu = 2.749 \text{ mm}^{-1}$

Wellenlänge: 0.71073 Å

Kristallgröße: 0.08 x 0.12 x 0.17 mm³

Gitterkonstanten

$a = 11.2206(5) \text{ \AA}$, $b = 12.7576(4) \text{ \AA}$, $c = 8.7584(4) \text{ \AA}$, $V = 1230.54(9) \text{ \AA}^3$, $z = 4$, $F(000) = 680$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 101.042(4)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$

Temperatur: 200(2) K

Dichte (berechnet): 1.901 Mg/m³Messbereiche: $1.849^\circ < \theta < 27.004^\circ$, $-14 < h < 14$, $-16 < k < 16$, $-11 < l < 11$

Reflexzahl gemessen: 14765

Reflexzahl unabhängige: 2689 (R_{int}) = 0.0231Vollständigkeit zu $\theta = 25.242^\circ$: 99.9 %Verfeinerungsmethode: Full matrix least squares on F²

Daten/ Einschränkungen/Parameter: 2689/0/155

Fitgüte: S = 1.055

Finale R Indizes [$I > 2\sigma(I)$]: $R1 = 0.0273$, $wR2 = 0.0759$

R Indizes (alle Daten): $R1 = 0.0313$, $wR2 = 0.0778$

Extinktionskoeffizient: $0.0078(8)$

max. Peakhöhe in diff. Fouriersynthese: 0.461 , $-0.742 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

Eine numerische Absorptionskorrektur wurde durchgeführt ($T_{min/max}$: $0.5901/0.7425$).

Alle nicht-Wasserstoff Atome wurden anisotrop verfeinert. Die C-H H Atome wurden

Endkoordination ($\times 10^4$) und äquivalente Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$):

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum \sum_{ij} a_i^* a_j^* \mathbf{a}_i \mathbf{a}_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
I(1)	8964(1)	7420(1)	3983(1)	38(1)
S(1)	7458(1)	3718(1)	9814(1)	42(1)
N(1)	6248(2)	4324(2)	5881(2)	32(1)
N(2)	5558(2)	4458(2)	6829(2)	32(1)
C(1)	7401(2)	4861(2)	6132(3)	28(1)
C(2)	7555(2)	5704(2)	5193(3)	29(1)
C(3)	8698(2)	6160(2)	5384(3)	29(1)
C(4)	9660(2)	5780(2)	6483(3)	33(1)
C(5)	9483(2)	4936(2)	7395(3)	32(1)
C(6)	8356(2)	4444(2)	7221(3)	30(1)
C(7)	8149(3)	3487(2)	8115(3)	35(1)
C(8)	6696(2)	4928(2)	9469(3)	30(1)
C(9)	5893(2)	5191(2)	8101(3)	28(1)
C(10)	5273(2)	6144(2)	7968(3)	34(1)
C(11)	5455(3)	6837(2)	9199(3)	37(1)
C(12)	6230(3)	6578(2)	10569(3)	37(1)
C(13)	6848(2)	5641(2)	10700(3)	34(1)

Bindungslängen (Å) und -winkel (°):

I(1)-C(3)	2.079(2)	C(4)-C(5)	1.378(4)
S(1)-C(8)	1.763(3)	C(5)-C(6)	1.394(4)
S(1)-C(7)	1.829(3)	C(6)-C(7)	1.493(4)
N(1)-N(2)	1.250(3)	C(8)-C(9)	1.395(3)
N(1)-C(1)	1.444(3)	C(8)-C(13)	1.396(4)
N(2)-C(9)	1.448(3)	C(9)-C(10)	1.394(3)
C(1)-C(2)	1.385(3)	C(10)-C(11)	1.379(4)
C(1)-C(6)	1.396(3)	C(11)-C(12)	1.381(4)
C(2)-C(3)	1.388(4)	C(12)-C(13)	1.376(4)
C(3)-C(4)	1.388(3)		
C(8)-S(1)-C(7)	105.57(12)	C(5)-C(6)-C(7)	122.7(2)
N(2)-N(1)-C(1)	119.0(2)	C(1)-C(6)-C(7)	119.5(2)
N(1)-N(2)-C(9)	119.7(2)	C(6)-C(7)-S(1)	115.34(18)
C(2)-C(1)-C(6)	122.3(2)	C(9)-C(8)-C(13)	118.0(2)
C(2)-C(1)-N(1)	119.2(2)	C(9)-C(8)-S(1)	124.79(19)
C(6)-C(1)-N(1)	118.2(2)	C(13)-C(8)-S(1)	117.04(19)
C(1)-C(2)-C(3)	118.1(2)	C(10)-C(9)-C(8)	120.8(2)
C(2)-C(3)-C(4)	121.0(2)	C(10)-C(9)-N(2)	116.6(2)
C(2)-C(3)-I(1)	119.12(18)	C(8)-C(9)-N(2)	122.3(2)
C(4)-C(3)-I(1)	119.87(19)	C(11)-C(10)-C(9)	119.8(2)
C(5)-C(4)-C(3)	119.7(2)	C(10)-C(11)-C(12)	120.0(2)
C(4)-C(5)-C(6)	121.1(2)	C(13)-C(12)-C(11)	120.2(3)
C(5)-C(6)-C(1)	117.7(2)	C(12)-C(13)-C(8)	121.1(2)

anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$):

Anisotropische Auslenkungsparameter: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2h k a^* b^* U^{12}]$

Atom	U¹¹	U²²	U³³	U²³	U¹³	U¹²
I(1)	40(1)	38(1)	36(1)	2(1)	9(1)	-2(1)
S(1)	54(1)	36(1)	39(1)	14(1)	16(1)	14(1)
N(1)	33(1)	31(1)	29(1)	0(1)	0(1)	-4(1)
N(2)	31(1)	30(1)	33(1)	0(1)	0(1)	-4(1)
C(1)	30(1)	28(1)	27(1)	-5(1)	4(1)	1(1)
C(2)	29(1)	30(1)	27(1)	-2(1)	3(1)	2(1)
C(3)	34(1)	28(1)	26(1)	-1(1)	9(1)	0(1)
C(4)	27(1)	39(1)	31(1)	-4(1)	5(1)	-1(1)
C(5)	31(1)	36(1)	29(1)	-2(1)	4(1)	8(1)
C(6)	33(1)	29(1)	28(1)	-3(1)	5(1)	4(1)
C(7)	41(1)	27(1)	38(1)	3(1)	7(1)	8(1)
C(8)	29(1)	30(1)	32(1)	2(1)	9(1)	-2(1)
C(9)	25(1)	26(1)	33(1)	1(1)	6(1)	-5(1)
C(10)	30(1)	32(1)	41(1)	6(1)	4(1)	-1(1)
C(11)	35(1)	29(1)	50(2)	1(1)	14(1)	1(1)
C(12)	40(1)	35(1)	40(1)	-8(1)	16(1)	-3(1)
C(13)	34(1)	39(1)	30(1)	1(1)	7(1)	-1(1)

Endkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter der
H-Atome ($\text{\AA}^2 \times 10^3$):

Atom	X	Y	Z	U_{eq}
H(2)	6898	5963	4439	35
H(4)	10436	6102	6605	39
H(5)	10141	4685	8155	39
H(7A)	8938	3131	8463	43
H(7B)	7620	3002	7404	43
H(10)	4727	6315	7032	41
H(11)	5046	7493	9104	45
H(12)	6337	7049	11425	45
H(13)	7387	5476	11644	41

Literaturverzeichnis

- [1] S. Siebenand, *Pharmazeutische Zeitung* **2018**, *13*, 46–55.
- [2] A. Hochhaus, R. Larson, F. Guilhot, J. P. Radich, S. Branford, T. P. Hughes, M. Baccarani, M. W. Deininger, F. Cervantes, S. Fujihara, C.-E. Ortmann, H. D. Menssen, H. Kantarjian, S. G. O'Brien, B. J. Druker, *N. Engl. J. Med.* **2017**, *376*, 917–927.
- [3] C. Gambacorti-Passerini, *Lancet Oncology* **2008**, *9*, 600.
- [4] R. Kerkelä, L. Grazette, Y. R., C. Iliescu, R. Patten, C. Beahm, B. Walters, S. Shevtsov, S. Pesant, F. J. Clubb, A. Rosenzweig, R. N. Salomon, R. A. Van Etten, J. Alroy, J.-B. Durand, T. Force, *Nature Medicine* **2006**, *12*, 908–916.
- [5] C. Schwab, A. J. DeMaggio, N. Ghoshal, L. I. Binder, J. Kuret, P. L. McGeer, *Neurobiology of Aging* **2000**, *21*, 503–510.
- [6] U. Knippschild, A. Gocht, S. Wolff, N. Huber, J. Löhler, M. Stöter, *Cell. Signal.* **2005**, *17*, 675–689.
- [7] U. Knippschild, S. Wolff, G. Giamas, C. Brockschmidt, M. Wittau, P. U. Würfl, T. Eismann, *Onkologie* **2005**, *28*, 508–514.
- [8] J. Zhang, P. L. Yang, N. S. Gray, *Nature* **2009**, *9*, 28–39.
- [9] A. C. Dar, K. M. Shokat, *Annu. Rev. Biochem.* **2011**, *80*, 769–795.
- [10] S. Gross, R. Rahal, N. Stransky, C. Lengauer, K. P. Hoefflich, *J. Clin. Invest* **2015**, *125*, 1780–1789.

- [11] S. Klaeger, S. Heinzlmeir, M. Wilhelm, H. Polzer, B. Vick, P.-A. Koenig, M. Reinecke, B. Ruprecht, S. Petzoldt, C. Meng, J. Zecha, K. Reiter, H. Qiao, D. Helm, H. Koch, M. Schoof, G. Canevari, E. Casale, S. R. Depaolini, A. Feuchtinger, Z. Wu, T. Schmidt, L. Rueckert, W. Becker, J. Huenges, A.-K. Garz, B.-O. Gohlke, D. P. Zolg, G. Kayser, T. Vooder, R. Preissner, H. Hahne, N. Tönisson, K. Kramer, K. Götze, F. Bassermann, J. Schlegl, H.-C. Ehrlich, S. Aiche, A. Walch, P. A. Greif, S. Schneider, E. R. Felder, J. Ruland, G. Médard, I. Jeremias, K. Spiekermann, B. Kuster, *Science* **2017**, *358*, 1–16.
- [12] J. A. Adams, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2271–2290.
- [13] P. A. Schwartz, B. W. Murray, *Bioorg. Chem.* **2011**, *39*, 192–210.
- [14] H.-C. Cheng, R. Z. Qi, H. Paudel, H.-J. Zhu, *Enzyme Res.* **2011**, 1–3.
- [15] Z. Fang, C. Grütter, D. Rauh, *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 58–70.
- [16] G. Manning, D. B. Whyte, R. Martinez, T. Hunter, S. Sudarsanam, *Science* **2002**, *298*, 1912–1934.
- [17] J. M. Berg, J. L. Lymoczko, L. Stryer, *Biochemistry*, Bd. 5. Aufl., W. H. Freeman **2002**.
- [18] A. Berk, P. Matsudaira, C. A. Kaiser, M. Krieger, M. P. Scott, L. Zipursky, J. Darnell, *Molecular Cell Biology*, Bd. 5. Aufl., W. H. Freeman **2003**.
- [19] S. D. Gross, R. A. Anderson, *Cell Signal.* **1998**, *10*, 699–711.
- [20] U. Knippschild, M. Krüger, J. Richter, P. Xu, B. García-Reyes, J. Peifer, C. Hans Halekotte, V. Bakulev, J. Bischof, *Molecular and Cellular Oncology* **2014**, *4*, 1–32.
- [21] J. K. Cheong, D. M. Virshup, *Int J Biochem Cell Biol.* **2011**, *43*, 465–469.
- [22] E. J. Eide, D. M. Virshup, *Chronobiology International* **2011**, 389–398.
- [23] A. Long, H. Zaho, X. Huang, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 956–960.

-
- [24] G. Cozza, A. Gianoncelli, M. Montopoli, L. Caparrotta, A. Venerando, M. F., L. A. Pinna, G. Zagotto, S. Moro, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5672–5675.
- [25] J.-P. Etchegaray, K. K. Machida, E. Noton, C. M. Constance, R. Dallmann, M. N. Di Napoli, J. P. DeBruyne, C. M. Lambert, E. A. Yu, S. M. Reppert, D. R. Weaver, *Mol. Cell. Biol.* **2009**, *29*, 3853–3866.
- [26] L. Stryer, *Biochemistry*, Bd. 5. Aufl., W. H. Freeman **1999**.
- [27] D. Voet, J. G. Voet, *Biochemistry*, Bd. 2. Aufl., John Wiley & Sons, Inc. **1995**.
- [28] G. Löffler, P. E. Petrides, *Biochemie und Pathobiologie*, Springer Verlag **1997**.
- [29] D. Treiber, N. Shah, *Chemistry & Biology* **2013**, *20*, 745–746.
- [30] B. Kuster, *Kinase Inhibitors*, Springer Verlag **2012**.
- [31] P. Traxler, P. Furet, *Pharmacol. Ther.* **1999**, *82*, 195–206.
- [32] G. Mayer, A. Heckel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4900–4921.
- [33] A. A. Beharry, G. A. Woolley, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4422–4437.
- [34] W. Szymanski, J. M. Beierle, H. A. V. Kistemaker, W. A. Velema, B. L. Feringa, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6114–6178.
- [35] W. A. Velema, W. Szymanski, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2178–2191.
- [36] F. Kotzyba-Hilbert, I. Kapfer, M. Goeldner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1296–1312.
- [37] G. Dormán, G. D. Prestwich, *Trends Biotechnol.* **2002**, *2*, 64–77.
- [38] A. P. Pelliccioli, J. Wirz, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, *1*, 441–458.
- [39] G. S. Hartley, *Nature* **1937**, *140*, 281.

- [40] T. Schultz, J. Quenneville, B. Levine, A. Toniolo, T. J. Martinez, S. Lochbrunner, M. Schmitt, J. P. Shaffer, M. Z. Zgierski, A. Stolow, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8098–8099.
- [41] M. J. Hansen, M. M. Lerch, W. Szymanski, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13514–13518.
- [42] J. Broichhagen, J. A. Frank, D. Trauner, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1947–1960.
- [43] F. Hamelmann, U. Heizmann, U. Siemeling, F. Bretthauer, J. vor der Brüggen, *Appl. Surf. Sci.* **2004**, *222*, 1–5.
- [44] E. Merino, M. Ribagorda, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1071–1090.
- [45] K. Hüll, J. Morstein, D. Trauner, *Chem. Rev.* **2018**, *in press*.
- [46] A. D. Abell, M. A. Jones, A. T. Neffe, S. G. Aitken, T. P. Cain, R. J. Payne, S. B. McNabb, J. M. Coxon, B. G. Stuart, D. Pearson, H. Y.-Y. Lee, J. D. Morton, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2916–2920.
- [47] D. Vomasta, C. Högner, N. R. Branda, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7644–7647.
- [48] C. Falencyk, M. Schiedel, B. Karaman, T. Rumpf, N. Kuzmanovic, M. Grotli, W. Sippl, W. Sippl, M. Jung, B. König, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4794.
- [49] M. J. Hansen, W. A. Velema, G. de Bruin, H. S. Overkleeft, W. Szymanski, B. L. Feringa, *ChemBioChem* **2014**, *15*, 2053–2057.
- [50] W. Szymanski, M. E. Ourailidou, W. A. Velema, F. J. Dekker, B. L. Feringa, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16517–16524.
- [51] C. E. Weston, A. Krämer, F. Colin, . Yildiz, M. G. J. Baud, F.-J. Meyer-Almes, M. J. Fuchter, *ACS Infect Dis* **2017**, *3*.

- [52] D. Wutz, D. Gluhacevic, A. Chakrabarti, K. Schmidtkunz, D. Robaa, D. Erdmann, C. Romier, W. Sippl, M. Jung, B. König, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4882–4896.
- [53] R. Ferreira, J. R. Nilsson, C. Solano, J. Andrésson, M. Grotli, *Scientific Reports* **2015**, *5*, 1–8.
- [54] J. Kuil, L. T. M. van Wandelen, N. J. de Mol, R. M. Liskamp, *J. Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 1393–1399.
- [55] R. Siewertsen, H. Neumann, B. Buchheim-Stehn, R. Herges, C. Näther, F. Renth, F. Temps, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15594–15595.
- [56] C. Peifer, M. Abadleh, J. Bischof, D. Hauser, V. Schattel, H. Hirner, U. Knipschild, S. Laufer, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7618–7630.
- [57] A. Freitag, S. Laufer, *Nachr. Chem.* **2015**, *63*, 420–425.
- [58] J. Otsuki, K. Suwa, K. K. Sarker, C. Sinha, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 1403–1409.
- [59] F. B. Mallory, C. W. Mallory, *Org. React.* **1984**, *30*, 1–456.
- [60] M. Schehr, *Masterarbeit*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2014**.
- [61] J. Halekotte, *Unpublizierte Ergebnisse*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2015**.
- [62] H. Sell, C. Näther, R. Herges, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1–7.
- [63] T. Wendler, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2013**.
- [64] T. Wendler, C. Schütt, C., C. Näther, R. Herges, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3284–3287.
- [65] C. Schütt, G. Heitmann, T. Wendler, B. Krahwinkel, R. Herges, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1206–1215.

- [66] J. C. Hodges, W. C. Patt, C. J. Connolly, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 449–452.
- [67] E. Vedejs, S. D. Monahan, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5192–5193.
- [68] T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley-VCH, Weinheim **2003**.
- [69] T. Weyl, J. Houben, K. H. Büchel, J. Falbe, H. Hagemann, M. Hanack, D. Klammann, R. Kreher, H. Kropf, M. Regitz, E. Schaumann, *Methods of Organic Chemistry: Low-valent Carbon Compounds: Carbanions*, Wiley-VCH, Weinheim, Stuttgart **1993**.
- [70] D. Schmidt, *Masterarbeit*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2015**.
- [71] D. Haas, M. Mosrin, P. Knochel, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6162–6165.
- [72] M. Mosrin, P. Knochel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1837–1840.
- [73] A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1874**, *7*, 1638–1640.
- [74] C. Mills, *J. Chem. Soc., Trans.* **1895**, *67*, 925–933.
- [75] E. Merino, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3835–3853.
- [76] M. Dommaschk, M. Peters, F. Gutzeit, C. Schütt, C. Näther, F. D. Sönnichsen, S. Tiwari, C. Riedel, S. Boretius, R. Herges, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7552–7555.
- [77] H. Beyer, G. Henseke, *Chemische Berichte* **1950**, *88*, 1233–1236.
- [78] M. Hammerich, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2016**.
- [79] M. Hammerich, C. Schütt, C. Stähler, P. Lentès, F. Röhricht, R. Höppner, R. Herges, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13111–13114.
- [80] S. D. Gross, R. A. Anderson, *Cell. Signal.* **1998**, *10*, 699–711.
- [81] C. K. McGill, A. Rappa, In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Bd. 44. Academic Press **1988**, 1–79.

- [82] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Bd. 4. Auflage, WILEY **2007**.
- [83] J. Halekotte, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2016**.
- [84] S. A. Laufer, A. J. Liedtke, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7199–7203.
- [85] F. Xue, J. M. Kraus, K. J. Labby, H. Ji, J. Mataka, G. Xia, H. Li, S. L. Delker, L. J. Roman, P. Martsek, T. L. Poulos, R. B. Silverman, *J Med. Chem.* **2011**, *54*, 6399–6403.
- [86] H. Wissmann, H.-J. Kleiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 133–134.
- [87] R. Escher, P. Büning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 277–278.
- [88] B. Sahlmann, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2013**.
- [89] Y. Zaho, T. Ikeda, *Smart Light-Responsive Material: Azobenzene-Containing Polymers and Liquid Crystals*, John Wiley & Sons, Inc. **2008**.
- [90] J. Dokic, M. Gothe, J. Wirth, M. V. Peters, J. Schwarz, S. Hecht, P. Saalfrank, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 6763–6773.
- [91] B. Jiang, X. Huang, H. Yao, J. Jiang, X. Wu, S. Jiang, Q. Wang, T. Lu, J. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2114–2127.
- [92] H. Gilman, J. A. Beel, *Organometallic Compounds with Benzothiazoles* **1949**, 2328–2331.
- [93] H. Chikashita, M. Ishibaba, K. Ori, K. Itoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3637–3648.
- [94] L. Revesz, E. Blum, F. E. D. Padova, T. Buhl, R. Feifel, H. Gram, P. Hiestand, U. Manning, G. Rucklin, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3595 – 3599.
- [95] Patent, WO 2005/105814 A1 **2005**.
- [96] T. Ozturk, E. Ertas, O. Mert, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3419–3478.

- [97] G. W. Kabalka, A. R. Mereddy, *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 5171–5172.
- [98] M. A. Salvador, P. Almeida, L. Reis, P. Santos, *Dyes and Pigments* **2009**, *82*, 118–123.
- [99] J. Gracia-Amoros, D. Velasco, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1003–1017.
- [100] A. Mourot, M. A. Kienzler, M. R. Banghart, T. Fehrenz, F. M. E. Huber, M. Stein, R. H. Kramer, D. Trauner, *ACS Chem. Neurosci.* **2011**, *2*, 536–543.
- [101] T. K. Misra, D. Das, C. Sinha, Ghosh, C. K. Pal, *Inorganic Chemistry* **1998**, *37*, 1672–1678.
- [102] A. Pramanik, S. Majumdar, G. Das, *CrystEngComm* **2010**, *12*, 250–259.
- [103] Y. Wu, *Bachelorarbeit*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2015**.
- [104] P. Koch, H. Jahns, V. Schattel, M. Goettert, S. Laufer, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1128–1137.
- [105] Z. Wang, *Riley Oxidation*, John Wiley & Sons, Inc. **2010**.
- [106] R. P. Herrera, E. M. López, *Multicomponent Reactions: Concepts and Applications for Design and Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New Jersey **2015**.
- [107] B. Radziszewski, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1882**, *15*, 1493–1496.
- [108] B. Klebl, G. Müller, M. Hamacher, *Protein Kinase as Drug Targets*, WILEY-VCH **2011**.
- [109] J. Ewert, *Bachelorarbeit*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2016**.
- [110] F. Bellina, S. Cauteruccio, A. Di Fiore, R. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5436–5445.

- [111] J.-P. G. Seerden, G. Leusink-Ionescu, R. Leguijt, C. Saccavini, E. Gelens, B. Dros, T. Woudenberg-Vrenken, G. Molema, J. A. Kamps, R. M. Kellogg, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1352 – 1357.
- [112] J. Roger, H. Doucet, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9772–9781.
- [113] D. K. Joshi, M. J. Mitchell, D. Bruce, A. J. Lough, H. Yan, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8670–8676.
- [114] W. Moormann, D. Langbehn, R. Herges, *Synthesis* **2017**, *49*, 3471–3475.
- [115] T. Tellkamp, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2014**.
- [116] T. Tellkamp, J. Shen, Y. Okamoto, R. Herges, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5456–5461.
- [117] C. Peifer, *Unpublizierte Ergebnisse*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2016**.
- [118] D. Schmidt, *Unpublizierte Ergebnisse*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2017**.
- [119] Patent, US3890340 **1975**.
- [120] G. M. Singerman, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1975**, *12*, 877–882.
- [121] S. Subhas, Q. Chuanguang, A. J. Lough, G. A. Woolley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6452–6455.
- [122] E. Bamberger, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1925**, *58*, 2054–2058.
- [123] P. Lentès, *Masterarbeit*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2016**.
- [124] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [125] K. L. Billingsley, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *119*, 5455–5459.

- [126] H. Koolman, T. Heinrich, H. Böttcher, W. Rautenberg, M. Reggelin, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1879–1882.
- [127] P. B. Dzhevakov, A. T. Maxim, D. A. Zharkova, O. S. Morozov, A. F. Asachenko, M. F. Nechaev, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 977–983.
- [128] M. Dommaschk, C. Näther, R. Herges, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8496–8500.
- [129] M. Urban, M. Vlk, P. Dzubak, M. Hajduch, J. Sarek, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2012**, *20*, 3666–3674.
- [130] Patent, US2013/261105 A1 **2013**.
- [131] A. M. Grubb, M. J. Schmidt, A. J. Seed, P. Sampson, *Synthesis* **2012**, *44*, 1026–1029.
- [132] G. L. Turner, J. M. Morris, M. F. Greaney, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *119*, 8142–8146.
- [133] B. Liégault, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1826–1834.
- [134] Y. Kondo, T. Komine, T. Sakamoto, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3111–3113.
- [135] H. G. O. Becker, *Organikum*, 23. Aufl., WILEY-VCH **2009**.
- [136] K. L. Arienti, A. Brunmark, F. U. Axe, K. McClure, A. Lee, J. Blevitt, D. K. Neff, L. Huang, S. Crawford, C. R. Pandit, L. Karlsson, J. G. Breitenbucher, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1873–1885.
- [137] G. Apicela Soares, R. Barbosa de Oliveira, S. Fernandes de Andrade, R. J. Alves, C. Leomar Zani, E. M. De Souza-Fagundes **2010**, *15*, 12–26.
- [138] H. Kim, I. Yang, R. S. Patil, S. Kang, J. Lee, H. Choi, M.-S. Kim, S.-J. Nam, H. Kang, *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 2716–2719.
- [139] I. M. Rafiqul, K. Shimada, S. Aoyagi, Y. Takikawa, C. Kabuto, *Heteroatom Chemistry* **2004**, *15*, 175–186.

- [140] Patent, US5668161 A1 **1997**.
- [141] P. Lentjes, *Unpublizierte Ergebnisse*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2017**.
- [142] J. Bischof, J. Leban, M. Zaja, A. Grothey, B. Radunsky, O. Othersen, S. Strobl, D. Vitt, U. Knippschild, *Amino Acids* **2012**, *43*, 1577–1591.
- [143] B. García-Reyes, L. Witt, B. Jansen, E. Karasu, T. Gehring, J. Leban, D. Henne-Bruns, C. Pichlo, E. Brunstein, U. Baumann, F. Wesseler, B. Rathmer, D. Schade, C. Peifer, U. Knippschild, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 4087–4102.
- [144] D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, Bd. 4. Auflage, Palgrave Macmillan **2004**.
- [145] A. F. Larsen, T. Ulven, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4997–4999.
- [146] C. Ianes, *Unpublizierte Ergebnisse*, Universität Ulm **2018**.
- [147] M. Krüger, *Unpublizierte Ergebnisse*, Universität Ulm **2014**.
- [148] C. Boulègue, C. Löweneck, M. Renner, L. Moroder, *ChemBioChem* **2007**, *8*, 591–594.
- [149] C. Renner, L. Moroder, *ChemBioChem* **2006**, *7*, 868–878.
- [150] C. Pichlo, *Unpublizierte Ergebnisse*, Universität Köln **2018**.
- [151] J. Weisner, *Unpublizierte Ergebnisse*, Technische Universität Dortmund **2018**.
- [152] M. Müller, *Unpublizierte Ergebnisse*, Technische Universität Dortmund **2018**.
- [153] W. W. Cleland, *Biochemistry* **1964**, *3*, 480–482.
- [154] L. Witt, *Unpublizierte Ergebnisse*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2017**.
- [155] M. Keul, *Unpublizierte Ergebnisse*, Technische Universität Dortmund **2018**.

- [156] L. Heintze, *Unpublizierte Ergebnisse*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2018**.
- [157] J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, *Praxis der Organischen Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim **1996**.
- [158] S. Laufer, P. Koch, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 437–439.
- [159] P. Hanson, J. R. Jones, A. B. Taylor, P. H. Walton, A. W. Timms, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1135–1150.