



Dissertation

zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades
an der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften

Synthese von Inhibitoren der zellulären Enzyme DHS und DHODH als potentielle Wirkstoffe gegen virale Infektionen

von

Katharina Pfaff

vorgelegt dem Fachbereich Chemie
der Universität Hamburg

Hamburg 2018

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg im Arbeitskreis von Prof. Dr. Chris Meier in der Zeit von Januar 2014 bis Dezember 2018 angefertigt.

Erstgutachter: Prof. Dr. Chris Meier

Zweitgutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Wittko Francke

Datum der Disputation: 22.02.2019

Meinen Großeltern

Erika und Adolf Pfaff

„HUNGRIGER, GREIF NACH DEM BUCH. ES IST EINE WAFFE.“

BERTOLT BRECHT

Publikationsliste

Artikel

M. Schröder, A. Kolodzik, **K. Pfaff**, P. Priyadarshini, M. Krepstakies, J. Hauber, M. Rarey, C. Meier; *In silico* Design, Synthesis, and Screening of Novel Deoxyhypusine Synthase Inhibitors Targeting HIV-1 Replication; *ChemMedChem* **2014**, 9, 940-952.

Vortrag und Poster

K. Pfaff, J. Chemnitz, J. Hauber, C. Meier; Synthesis and *in vitro* Assay of Deoxyhypusine Synthase Inhibitors as Potential Anti-HIV Agents; *28th International Conference on Antiviral Research*, 11.-15. Mai **2015**, Rom, Italien.

Betreuung von Bachelorarbeiten

Die im Folgenden aufgeführten Bachelorarbeiten wurden im Rahmen der vorliegenden Dissertation unter meiner Betreuung angefertigt.

- Nora Constanze Fohrmann, *Synthese potentieller Inhibitoren der Desoxyhypusinsynthase*, Universität Hamburg, **2014**.
- Torben Baldau, *Synthese potentieller Inhibitoren gegen Bunyaviren*, Universität Hamburg, **2016**.
- Kristina Schuller, *Synthese und in-vitro-Assay Anthranilsäure-basierter Inhibitoren gegen Bunyaviren*, Universität Hamburg, **2016**.
- Tobias Schneider, *Synthese potentieller DHODH-Inhibitoren zum Einsatz gegen Bunyaviren*, Universität Hamburg, **2016**.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und Symbole	I
Zusammenfassung	VI
Abstract	X
1 Einleitung	1
2 Kenntnisstand	4
2.1 Wirkstoffentwicklung: Von der Leitstruktur zum Arzneistoff	4
2.1.1 Die Suche nach der Leitstruktur	4
2.1.2 Optimierung der Leitstruktur	8
2.1.3 Das ADME(T)-Prinzip	10
2.1.4 Vom Wirkstoff zum Arzneimittel	13
2.2 Die Desoxyhypusinsynthese: Aufbau, Funktion und Bedeutung für das HI-Virus	13
2.2.1 Nuklearer RNA-Export im HIV-Replikationszyklus: das Regulationsprotein Rev	14
2.2.2 Die Desoxyhypusinsynthese: Aktivator des eukaryotischen Initiationsfaktors 5A	19
2.3 Die Dihydroorotat-Dehydrogenase: Aufbau, Funktion und Einsatz als therapeutisches Target für Breitband-Virostatika	26
2.3.1 Gemeinsamkeiten in der viralen Replikation als Grundlage für Breitband-Virostatika: die Notwendigkeit der Nucleotid-Biosynthese	26
2.3.2 Die Dihydroorotat-Dehydrogenase: Enzym der <i>de novo</i> Pyrimidin-Biosynthese	32
3 Aufgabenstellung	38
4 Resultate und Diskussion	41
4.1 Entwicklung von Inhibitoren der Desoxyhypusinsynthese	41
4.1.1 Synthese der 2,5-substituierten Indole	42
4.1.2 Synthese der 3,5-substituierten Indole	49
4.1.3 Synthese der 1,4-substituierten 1,2,3-Triazole	59
4.1.4 Biochemische Analyse der DHS-Inhibitoren	67
4.1.5 Bindungsmodi zweier DHS-Inhibitoren im Vergleich	73
4.1.6 Fazit der DHS-Inhibitoren	76
4.2 Entwicklung von Inhibitoren der Dihydroorotat-Dehydrogenase	77
4.2.1 Synthese der Phenoxyacetyl-Anthranilsäurederivate	80
4.2.2 Synthese der Phenoxypropionyl- bis Phenoxyheptanoyl-Anthranilsäurederivate	102
4.2.3 Synthese der Fenaminsäurederivate	114

4.2.4	Biochemische Analyse der DHODH-Inhibitoren.....	121
4.2.5	Identifizierung der DHODH als Target und Bindungsmodus des DHODH-Inhibitors 408	139
4.2.6	Fazit der DHODH-Inhibitoren	145
5	Experimenteller Teil	147
5.1	Allgemeines.....	147
5.1.1	Edukte und Reagenzien.....	147
5.1.2	Lösungsmittel.....	147
5.1.3	Chromatographie	149
5.1.4	Geräte	150
5.2	Synthesen	151
5.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV).....	151
5.2.2	Synthesen der DHS-Inhibitoren	162
5.2.2.1	Synthesen der Vorläufer-Verbindungen für die Indolsynthese	162
5.2.2.2	Synthesen der 2,5-substituierten Indole	168
5.2.2.3	Synthesen der 3,5-substituierten Indole	174
5.2.2.4	Synthesen der 1,4-substituierten 1,2,3-Triazole sowie deren Vorläufer- Verbindungen.....	193
5.2.3	Synthesen der DHODH-Inhibitoren.....	203
5.2.3.1	Synthesen der Phenoxyacetyl-Anthranilsäurederivate.....	203
5.2.3.1.1	Synthesen der unsubstituierten Phenoxyacetyl-Anthranilsäure- derivate	203
5.2.3.1.2	Synthesen der 5-Methyl-substituierten Phenoxyacetyl- Anthranilsäurederivate	248
5.2.3.1.3	Synthesen der 5-Brom-substituierten Phenoxyacetyl-Anthranilsäure- derivate	250
5.2.3.1.4	Synthesen der 5-Fluor-substituierten Phenoxyacetyl-Anthranilsäure- derivate	254
5.2.3.1.5	Synthesen der 4-Fluor-substituierten Phenoxyacetyl-Anthranilsäure- derivate	288
5.2.3.1.6	Synthesen der 5-Trifluormethyl-substituierten Phenoxyacetyl- Anthranilsäurederivate	300
5.2.3.1.7	Synthesen der 3-Phenoxyacetylamino-2-naphthoesäurederivate.....	312
5.2.3.1.8	Synthesen der 5- <i>tert</i> -Butyl-substituierten Phenoxyacetyl-Anthranil- säurederivate	315
5.2.3.1.9	Synthesen der 5-Nitro-substituierten Phenoxyacetyl-Anthranilsäure- derivate	319
5.2.3.1.10	Synthesen der 5-Methoxy-substituierten Phenoxyacetyl-Anthranil- säurederivate	323

5.2.3.1.11	Synthesen der 4-Methoxy-substituierten Phenoxyacetyl-Anthranilsäurederivate	343
5.2.3.1.12	Synthesen der S- und N-analogen Phenoxyacetyl-Anthranilsäurederivate	345
5.2.3.1.13	Synthesen der AM- und POM-Prodrugs der Phenoxyacetyl-Anthranilsäurederivate	351
5.2.3.2	Synthesen der Phenoxypropanoyl-Anthranilsäurederivate	358
5.2.3.3	Synthesen der Phenoxybutanoyl-Anthranilsäurederivate	362
5.2.3.4	Synthesen der Phenoxypentanoyl-Anthranilsäurederivate	392
5.2.3.5	Synthesen der Phenoxyhexanoyl-Anthranilsäurederivate	402
5.2.3.6	Synthesen der Phenoxyheptanoyl-Anthranilsäurederivate	407
5.2.3.7	Synthesen der Fenaminsäurederivate	411
5.2.3.7.1	Synthesen der unsubstituierten Fenaminsäurederivate	411
5.2.3.7.2	Synthesen der 5-Methoxy-substituierten Fenaminsäurederivate	420
5.3	Biochemische Methoden	425
5.3.1	Expression und Reinigung des eukaryotischen Initiationsfaktors 5A ..	425
5.3.2	Expression und Reinigung der Desoxyhypusinsynthase	426
5.3.3	Inhibition der Desoxyhypusinsynthase	427
6	Literaturverzeichnis	429
Anhang	450
	Gefahrstoffverzeichnis	450
	Danksagung	463
	Verbindungsübersicht: DHS-Inhibitoren	464
	Verbindungsübersicht: DHODH-Inhibitoren	466
	Eidesstattliche Erklärung	469

Abkürzungen und Symbole

A	Adenosin
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
Ac	Acetyl
ADME(T)	<i>Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, (Toxicity)</i>
ADP	Adenosindiphosphat
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
AKR1C1	<i>Aldo-keto reductase family 1 member C1</i>
AM	Acetoxymethyl
ATP	Adenosintriphosphat
ATR	<i>Attenuated Total Reflexion</i>
AZT	3'-Azido-2',3'-didesoxythymidin, Zidovudin
Äquiv.	Äquivalent(e)
ber.	berechnet
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BOP	(Benzotriazol-1-yloxy)-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorphosphat
BSA	Bovines Serumalbumin
Bu	Butyl
C	Cytidin
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
cART	<i>combination Antiretroviral Therapy</i>
CCHFV	<i>Crimean Congo Haemorrhagic Fever Virus</i>
cDNA	<i>complementary Deoxyribonucleic Acid</i>
CMV	Cytomegalovirus
CTP	Cytidintriphosphat
CuAAC	kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition
CVB	Coxsackie-Virus B4
DABCO	1,4-Diazabicyclo-[2.2.2]octan
dba	Dibenzylidenacetone
DC	Dünnschichtchromatographie

dC	Desoxycytidin
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DENV	Dengue-Virus
dest.	destilliert
DFMO	α -Difluormethyl-Ornithin
DHO	Dihydroorotat
DHODH	Dihydroorotat-Dehydrogenase
DHS	Desoxyhypusinsynthase
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)pyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DOHH	Desoxyhypusinhydroxylase
DTT	Dithiothreitol
δ	chemische Verschiebung (NMR)
EBOV	Ebola-Virus
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EE	Ethylacetat
EI	Elektronenstoßionisation
eIF-4D	urspr. Bezeichnung des eukaryotischen Initiationsfaktors 5A
eIF-5A	eukaryotischer Initiationsfaktor 5A
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FMN	Flavinmononucleotid, oxidierte Form
FMNH ₂	Flavinmononucleotid, reduzierte Form
G	Guanosin
GC7	<i>N</i> -1-Guanyl-1,7-diaminoheptan
GDP	Guanosindiphosphat
gef.	gefunden

GST	Glutathion-S-Transferase
GTP	Guanosintriphosphat
HAZV	Hazara-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HEGA-8	Cyclohexylethanoyl- <i>N</i> -Hydroxyethylglucamid
HEPES	2-(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)-ethansulfonsäure
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPIV-3	Humanes Parainfluenza-3-Virus
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
HRP	<i>Horseradish Peroxidase</i>
IFV	Influenza-Virus
IMPDH	Inosinmonophosphat-Dehydrogenase
IPTG	<i>Isopropyl-β-D-thiogalactopyranosid</i>
IR	Infrarotspektroskopie
Kat.	Katalysator
KMR	Krebserzeugend, Mutagen, Reproduktionstoxisch
LASV	Lassa-Virus
LM	Lösungsmittel
Me	Methyl
mRNA	<i>messenger Ribonucleic Acid</i>
MS	Massenspektrometrie
N	Nucleosid
NAD ⁺	Nicotinamidadenindinucleotid, oxidierte Form
NADH	Nicotinamidadenindinucleotid, reduzierte Form
NHS	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
NPC	<i>nuclear pore complex</i>
NRTI	Nucleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NTA	Nitrilotriessigsäure
NTP	Nucleosidtriphosphat
OMP	Orotidinmonophosphat

Oro	Orotat
PAMPA	<i>Parallel Artificial Membrane Permeability Assay</i>
PBS	<i>Phosphate Buffered Saline</i>
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
PE	Petrolether 50-70
Ph	Phenyl
P _i	<i>inorganic Phosphate</i>
PMSF	Phenylmethylsulfonylfluorid
POM	Pivaloyloxymethyl
PP _i	Pyrophosphat
PRPP	5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat
PTV	Punta-Toro-Virus
Q ₁₀	Ubichinon-10, Coenzym Q ₁₀
R5P	Ribose-5-phosphat
<i>rac</i>	racemisch
RdRp	<i>RNA-dependent RNA polymerase</i>
Rev	<i>Regulator of expression of virion proteins</i>
R _f	Retentionsfaktor
Rkt.	Reaktion
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
RNP	Ribonucleoprotein
RP	<i>Reversed Phase</i>
RRE	<i>Rev Response Element</i>
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
RT	Reverse Transkriptase
Rt	Raumtemperatur
RV-1	Reovirus-1
RVFV	<i>Rift Valley Fever Virus</i>
SDS-PAGE	<i>Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis</i>
SINV	Sindbis-Virus
Smp.	Schmelzpunkt
subst.	substituiert
T	Thymidin
T	Temperatur
IV	

t	Zeit
T-705	Favipiravir
TAHV	Tahyna-Virus
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBEV	<i>Tick-borne Encephalitis Virus</i>
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Tos	4-Toluolsulfonyl
TOSV	Toskana-Virus
Tris	Tris(hydroxymethyl)aminomethan
Triton X-100	(<i>p-tert</i> -Octylphenoxy)polyethoxyethanol
U	Uridin
UDP	Uridindiphosphat
UMP	Uridinmonophosphat
UTP	Uridintriphosphat
UV	Ultraviolett
VEEV	<i>Venezuelan Equine Encephalitis Virus</i>
VSIV	Vesikuläres Stomatitis-Virus
VZV	Varizella-Zoster-Virus
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl (IR)
WHO	<i>World Health Organisation</i>
YFV	<i>Yellow Fever Virus</i>
ZIKV	Zika-Virus

Zusammenfassung

Eine Strategie in der Wirkstoffentwicklung zur Therapie von Virus-Infektionen stellt die Inhibition humaner, zellulärer Proteine und Cofaktoren dar, die in der viralen Replikation involviert sind. Die Vorteile gegenüber der Adressierung viruseigener Enzyme sind die Verringerung des Risikos von Resistenzentwicklungen sowie die Möglichkeit ein breiteres Anwendungsspektrum abzudecken. Im Rahmen dieser Dissertation wurden die wirtseigenen Enzyme Desoxyhypusinsynthase (DHS) und Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH) als Targets zur Entwicklung neuer Inhibitoren genutzt. Die DHS aktiviert den ebenfalls zellulären Cofaktor eIF-5A für den Transport viraler mRNA des Retrovirus HIV vom Zellkern ins Cytoplasma, während die DHODH eine entscheidende Rolle in der *de novo* Pyrimidin-Synthese einnimmt und somit einen Effekt auf eine Vielzahl an Viren ausüben kann. Beide Enzyme sind dementsprechend essentiell für die Replikation der jeweiligen Viren.

Ziel des ersten Projektes dieser Arbeit war die Darstellung neuer DHS-Inhibitoren sowie die anschließende Analyse ihrer biologischen Aktivität sowohl im Enzym- als auch im zellulären HIV-Assay. Aufbauend auf zuvor erhaltenen Ergebnissen wurde eine weitere Verbindung mit hoher vorhergesagter Affinität aus einem *in silico* Design synthetisiert. Des Weiteren erfolgte eine Optimierung der Leitstruktur 2-(2-Guanidinoethyl)-5-aminomethyl-1*H*-indol unabhängig von den bisher verwendeten computerbasierten Methoden durch Variation des Substitutionsmusters und Kernfragmentes.

Zur Darstellung der 2,5-substituierten Indole wurde größtenteils die bereits etablierte Syntheseroute der Leitstruktur befolgt (s. Kap. 4.1.1). Als zusätzlicher Reaktionsschritt wurde eine Iodierung benötigt, die durch die Wahl eines geeigneten Iodierungsmittels hinsichtlich Selektivität und Ausbeute erfolgreich optimiert werden konnte. Die 2,5-substituierten Indole wurden in Gesamtausbeuten von 9-23% über acht Stufen erhalten. Dieselbe Syntheseroute wurde weitestgehend für die Darstellung der 3,5-substituierten Indole beibehalten (s. Kap. 4.1.2). Lediglich zwei zusätzliche Reaktionsschritte, die Einführung sowie die anschließende Abspaltung einer Silylgruppe, wurden dabei benötigt. Die Darstellung der 3,5-substituierten Indole konnte in acht bzw. neun Stufen in Gesamtausbeuten von 1-14% realisiert werden. Für die palladiumkatalysierte Cyclisierung zum Indol wurden erfolgreich geeignete Reaktionsbedingungen gefunden. Lediglich bei der Synthese des

Guanidinomethyl-Indols stellte sich sowohl die Regioselektivität der Indolsynthese als auch die Hydrolyse der Boc-Schutzgruppen als problematisch heraus. In Gesamtausbeuten von 10-20% konnten die 1,4-substituierten 1,2,3-Triazole über fünf Stufen gewonnen werden (s. Kap. 4.1.3). Der Aufbau des Triazols erfolgte mittels Click-Chemie aus den jeweiligen Aziden und Alkinen. Das Gelingen dieser Reaktion sicherte dabei eine zusätzliche Boc-Schützung des 3-Azidopropan-1-amins.

Die inhibitorischen Eigenschaften betreffend wurde festgestellt, dass das aus dem *in silico* Design stammende 2-(2-Guanidinoethyl)-5-aminoethyl-1*H*-indol wider Erwarten keinerlei Einfluss auf die enzymatische Aktivität der Desoxyhypusinsynthase nahm (s. Kap. 4.1.4). Bis auf das 1-Aminopropyl-4-guanidinoethyl-1,2,3-triazol, das sich mit einem IC_{50} -Wert von ca. 2 μ M als potenter Inhibitor der DHS erwies und somit eine erfolgreiche Optimierung der Leitstruktur darlegt, zeigten alle weiteren Verbindungen eine lediglich schwache Hemmung der eIF-5A-Modifikation. Darüber hinaus konnte keine antivirale Aktivität der DHS-Inhibitoren gegenüber HIV-1 und -2 beobachtet werden, was vermutlich auf eine fehlende Anpassung der Assaybedingungen an die sehr hohe Halbwertszeit des bereits aktivierten eukaryotischen Initiationsfaktors 5A zurückzuführen ist. Die Bindungsmodi der Leitstruktur sowie des neu entwickelten potenten DHS-Inhibitors 1-Aminopropyl-4-guanidinoethyl-1,2,3-triazol wurden abschließend in erstellten Kristallstrukturen der Desoxyhypusinsynthase verglichen (s. Kap. 4.1.5).

Ziel des zweiten Projektes dieser Arbeit war die Darstellung potenterer Derivate der aus einem in u. a. Toskana-Virus-infizierten (TOSV) Zellen durchgeführten *High-Throughput-Screening* erhaltenen un- bzw. 5-Brom- oder 5-Methyl-substituierten Leitstruktur (*rac*)-2-[(2-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-benzoesäure. Zu Beginn des Projektes war das Targetenzym noch unbekannt, weshalb das Motiv der 2-[(2-*O*-(Phenoxy)acetyl)amino]-benzoesäure zunächst als Grundstruktur beibehalten wurde und die gezielte Modifikation der Leitstruktur in bestimmten Positionen im Hinblick auf Lipophilie, Flexibilität und Potential zur Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen erfolgte.

Über eine effiziente Syntheseroute mit in der Regel bis zu vier Stufen konnten die Phenoxyacetyl-Anthranilsäurederivate in Gesamtausbeuten von bis zu 90% erfolgreich dargestellt werden, wobei diverse Substituenten sowohl an der Anthranilsäure- als auch der Phenol-Einheit realisiert wurden (s. Kap. 4.2.1). Die über ein

Schwefelatom oder eine Aminogruppe verknüpften Sauerstoff-isosteren Derivate wurden über eine Route mit veränderter Reaktionsreihenfolge erhalten. Die Gesamtausbeute des Anilin-Derivates fiel mit 2% sehr gering aus. Durch einen Wechsel der Aktivierungsmethode der Carbonsäure wurde die Gesamtausbeute der Thiophenoxy-Verbindung trotz eines zusätzlichen Reaktionsschrittes von 3% auf 55% gesteigert. Die Güte der Zellmembran-Passierbarkeit wurde durch eine Maskierung der Carbonsäure ausgewählter Verbindungen mit AM- oder POM-Estern untersucht, die in sehr guten Ausbeuten von bis zu 90% durchgeführt werden konnte. Die 5-fluorierten Anthranilsäure-Derivate lieferten bei der Umsetzung mit Chlormethylpivalat jedoch als Hauptprodukt Oxazine. Die Darstellung der Phenoxypropionyl- bis Phenoxyheptanoyl-Anthranilsäurederivate erfolgte analog zur bereits für die isosteren Derivate angewandten Synthesestrategie in Gesamtausbeuten von bis zu 89% in drei bis vier Stufen (s. Kap. 4.2.2). Bei der Erprobung diverser Aktivierungsoptionen der Carbonsäure stellte sich die Kupplung über das Säurechlorid als erfolgreichste Methode heraus. Die α,β -ungesättigte (2-*sek*-Butylphenoxy-but-2-enoyl)anthranilsäure konnte unter den gewählten Reaktionsbedingungen lediglich in der (Z)-Konfiguration erhalten werden. In Gesamtausbeuten von bis zu 86% über eine bis drei Stufen konnte der Zugang zu den u. a. als Referenzsubstanzen dienenden un- bzw. 5-Methoxy-substituierten Fenaminsäurederivaten über übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen erschlossen werden (s. Kap. 4.2.3).

Alle synthetisierten Verbindungen wurden initial hinsichtlich einer antiviralen Aktivität in u. a. Toskana-Virus-infizierten Zellen untersucht (s. Kap. 4.2.4). Der IC_{50} -Wert der Leitstruktur von 1.5 μ M konnte beispielsweise durch die (*rac*)-2-[(4-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)butanoyl)amino]benzoesäure auf 70 nM optimiert werden, was zudem mit einer 6.5-fachen Erhöhung des Selektivitätsindex einherging. Darüber hinaus ist eine Inhibition zahlreicher weiterer RNA-Viren sowie auch in geringerem Maße von DNA-Viren durch mehrere in dieser Arbeit synthetisierte Verbindungen festgestellt worden. Teilweise konnte dieser Effekt sogar in verschiedenen Spezies erhalten werden. Die ADME-Eigenschaften ausgewählter Hitstrukturen lagen größtenteils bei akzeptablen Werten, allein die metabolische Instabilität erfordert eine weitere Optimierung der Strukturen in der zukünftigen Wirkstoffentwicklung. Schließlich wurde das Targetenzym erfolgreich anhand biochemischer und bioinformatischer Methoden identifiziert, sodass der Bindungsmodus des mit einem IC_{50} -Wert von 17 nM am

VIII

isolierten Enzym hochaffinen Inhibitors 2-(2-*sek*-Butyl-phenoxybutanoyl)-anthranilsäure zur Dihydroorotat-Dehydrogenase in der erhaltenen Cokristallstruktur aufgeklärt werden konnte (s. Kap. 4.2.5).

Abstract

A strategy in drug design for antiviral therapy is the inhibition of human cellular proteins and cofactors, which are involved in viral replication. Advantages compared to addressing viral enzymes are the risk reduction of a drug resistance development as well as the possibility to cover a broader scope of applications. In this thesis, the host cellular enzymes deoxyhypusine synthase (DHS) and dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) were employed as targets for the design of novel inhibitors. DHS activates the likewise cellular cofactor eIF-5A for the transport of viral mRNA of the retrovirus HIV from the nucleus to the cytoplasm, whereas the DHODH takes an important role in *de novo* pyrimidine synthesis causing an effect on a variety of viruses. Thus, both enzymes are essential for the replication cycle of respective viruses.

The first aim of this thesis was the synthesis of novel DHS inhibitors as well as the subsequent analysis regarding their biological activities in enzyme and cell-based HIV assays. Based on previously obtained results an *in silico* designed molecule with a high predicted affinity was synthesized. In addition, an optimization of the lead structure 2-(2-guanidinoethyl)-5-aminomethyl-1*H*-indol was carried out by variation of the substitution pattern and core fragment independently of previously used computer-based methods.

The 2,5-substituted indoles were mostly synthesized by following the already established route for the lead structure (see chapter 4.1.1). As an additional reaction step an iodination was required, that was successfully optimized concerning selectivity and yield by the choice of a suitable iodination reagent. Overall yields of 9-23% over eight steps were obtained. The same reaction procedures were widely kept for the synthesis of the 3,5-substituted indoles (see chapter 4.1.2). Merely two additional reaction steps, the introduction and removal of a silyl group, were required. The synthesis of the 3,5-substituted indoles was realized in eight to nine steps in overall yields of 1-14%. Applicable reaction conditions for the palladium-catalyzed cyclisation to the indole were successfully found. However, the synthesis of the guanidinomethyl indole turned out to be challenging regarding the regioselectivity of indole synthesis as well as the hydrolysis of the Boc protection groups. The 1,4-substituted 1,2,3-triazoles were obtained in overall yields of 10-20% over five

steps (see chapter 4.1.3). Click chemistry was applied for the formation of the triazole by utilizing the particular azides and alkynes. The success of this procedure was ensured by an additional Boc protection of 3-azidopropan-1-amine.

With regard to inhibitory properties the *in silico* designed 2-(2-guanidinoethyl)-5-aminoethyl-1*H*-indol was found to have no impact on the enzymatic activity of the deoxyhypusine synthase against expectation (see chapter 4.1.4). 1-Aminopropyl-4-guanidinoethyl-1,2,3-triazole proved to be a potent DHS inhibitor with an IC₅₀ value of approx. 2 μM demonstrating successful optimization of the lead structure. All remaining compounds were observed to only weakly inhibit eIF-5A modification. Furthermore, the DHS inhibitors showed no antiviral activity against HIV-1 or -2, which is probably due to a lack of adjustment of the assay conditions to the very high half-life of the already activated eukaryotic initiation factor 5A. The binding modes of the lead structure as well as the novel potent DHS inhibitor 1-aminopropyl-4-guanidinoethyl-1,2,3-triazole were finally analyzed by the solved crystal structures of the deoxyhypusine synthase (see chapter 4.1.5).

The second aim of this thesis was the synthesis of more potent derivatives of the unsubstituted or 5-bromo/methyl substituted lead structure (*rac*)-2-[(2-*O*-(2-*sec*-butylphenoxy)acetyl)amino]benzoic acid, which was identified in a high throughput screening in *i. a.* Toscana virus (TOSV) infected cells. Due to the fact that the target enzyme was unknown at the beginning of this project, the structure motive of 2-[(2-*O*-(phenoxy)acetyl)amino]benzoic acid was initially kept as a basis and the lead structure was modified in certain positions with regard to lipophilicity, flexibility and potential for formation of hydrogen bonds.

Following an efficient route of generally up to four steps the phenoxyacetyl anthranilic acid derivatives could be successfully synthesized in overall yields of up to 90%, in which applied anthranilic acids and phenols contained various substituents (see chapter 4.2.1). The oxygen isosteric derivatives linked by a sulphur atom or amino group were obtained by changing the order of reaction steps. The yield of the aniline derivative of 2% was extremely low. By an alteration of the activation method for the carboxylic acid the yield of the thiophenoxy compound could be increased from 3% to 55% despite an additional reaction step. The sufficiency of cell membrane penetration was investigated by masking the carboxylic acid of selected compounds with AM or POM esters, that was performed in high yields of up to 90%. However,

conversion of the 5-fluor anthranilic acid derivatives with chloromethyl pivalate provided oxazines as the main product. The synthesis of phenoxypropionyl to phenoxyheptanoyl anthranilic acid derivatives was performed by utilizing the same strategy as for the isosteric derivatives (see chapter 4.2.2). The achieved overall yields were up to 89% for three to four steps. Testing of diverse activation options for the carboxylic acid proved the coupling with the acid chloride to be the most successful method. Using the described reaction conditions the α,β -unsaturated (2-*sec*-butylphenoxybut-2-enoyl)anthranilic acid could only be obtained in (*Z*) configuration. The unsubstituted or 5-methoxy substituted fenamic acid derivatives, which were partly applied as reference compounds, were synthesized by transition metal catalysis in overall yields of up to 86% in one to three steps (see chapter 4.2.3).

All synthesized compounds were initially tested for their antiviral activity in i. a. Toscana virus infected cells (see chapter 4.2.4). The IC_{50} value of the lead structure (1.5 μ M) could be optimized to 70 nM by e. g. (*rac*)-2-[(4-*O*-(2-*sec*-butylphenoxy)-butanoyl)amino]benzoic acid, accompanied by a 6.5-fold increase of the selectivity index. Moreover, an inhibition of numerous other RNA viruses as well as to a minor degree DNA viruses could be achieved by several compounds synthesized in this thesis. This effect was even partially preserved in different species. The ADME properties consisted of largely acceptable data, just the metabolic instability requires further optimization in future drug development. Finally, the target enzyme was successfully identified by biochemical and bioinformatic methods, leading to elucidation of the binding mode of the high affinity inhibitor (IC_{50} = 17 nM) 2-(2-*sec*-butylphenoxybutanoyl)anthranilic acid to the dihydroorotate dehydrogenase by the obtained co-crystal structure (see chapter 4.2.5).

1 Einleitung

Viren sind infektiöse Partikel mit einer Größe von ca. 10-400 nm, die als solche erst gegen Ende des 19. Jahrhunderts erkannt und nachgewiesen werden konnten, aber schon seit Jahrtausenden die Ursache verschiedenster gravierender Erkrankungen und Epidemien darstellen.^[1]

Ein äußerst publikumswirksamer Krankheitserreger ist das seit den 1980er Jahren bekannte humane Immundefizienz-Virus (HIV), das als Auslöser des erworbenen Immunschwächesyndroms AIDS gilt. Im Jahr 2016 zählte es zwar laut WHO nicht mehr zu den weltweit häufigsten Todesursachen, war aber dennoch für 1 Mio. Todesfälle verantwortlich. Dank antiretroviraler Therapie konnte diese Zahl im Vergleich zum Jahr 2005 um 48% gesenkt werden. Nichtsdestotrotz sind insgesamt 36.7 Mio. Menschen HIV-positiv und mit 1.8 Mio. Neuinfektionen jährlich seit 2010 stellt das Virus nach wie vor eine Bedrohung dar. Die Lebenserwartung erkrankter Individuen hat eine deutliche Steigerung erfahren, dennoch bleibt eine HIV-Infektion eine nicht heilbare, lediglich behandelbare chronische Krankheit.^[2,3]

Weniger Aufmerksamkeit erfahren die sogenannten „(re)-emerging viruses“, deren Vorkommen bisher vornehmlich auf weniger entwickelte Länder in Teilen Afrikas, Asiens und Südamerikas beschränkt ist. Durch die heutige hohe Mobilität und Populationsdichte sowie die klimabedingte Migration der Vektoren stellen diese Viren jedoch zukünftig global epidemiologisch bedeutsame Erreger dar.^[4] Das Spektrum der auftretenden Krankheiten reicht dabei von milden Symptomen bis hin zu lebensbedrohlichen Stadien, hierzu zählen u. a. hämorrhagisches Fieber, Enzephalitis, Atemwegs- und Lebererkrankungen sowie in schweren und fortgeschrittenen Fällen schließlich multiples Organversagen.^[5] Mit einer Letalitätsrate von bis zu 80% bei endemischen Krankheitsausbrüchen gilt das Nairovirus CCHFV (*Crimean Congo Haemorrhagic Fever Virus*) beispielsweise als einer der gefährlichsten Vertreter der *Bunyaviridae*. Es zählt als das am weitesten verbreitete durch Zecken übertragene Virus, das den Menschen befällt.^[6] Ferner gehört zu dieser Virusfamilie das Phlebovirus *Rift Valley Fever Virus* (RVFV), das in erster Linie Nutztiere infiziert und dadurch eine wesentliche agrikulturelle Relevanz innehat. Impfstoffe für Nutztiere sind bereits im Einsatz, jedoch für eine Verwendung am Menschen nicht zugelassen.^[7] Während Bunyaviren den Menschen lediglich als

Irrwirt betreffen,^[8] ist eine Übertragung des Filovirus Ebola (EBOV) von Mensch zu Mensch gegeben. Das Ebola-Virus ist ein weiteres überaus prominentes Beispiel für eine derartige hämorrhagische Fiebererkrankung, welches in den Jahren 2014-2016 zu einer schweren Epidemie in Westafrika mit ca. 11.000 Toten von 28.000 Infizierten insgesamt führte.^[9]

Das besondere Merkmal von Viren ist, dass sie sich nicht eigenständig vermehren können, sondern dafür auf den Stoffwechsel einer geeigneten Wirtszelle angewiesen sind. Dabei ist die Replikation neben zahlreichen viruseigenen Enzymen ebenfalls von Proteinen und Zellfaktoren des Wirtes abhängig.^[1] Im Rahmen dieser Dissertation werden die beiden zellulären, humanen Enzyme Desoxyhypusinsynthase (DHS) und Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH), die jeweils individuell in der Replikation der oben genannten Viren involviert sind, als Targets zur Entwicklung neuer Inhibitoren genutzt. Das erstgenannte Enzym aktiviert einen ebenfalls zellulären Cofaktor für den Transport viraler mRNA des Retrovirus HIV vom Zellkern ins Cytoplasma^[10,11], wohingegen letzteres eine entscheidende Rolle in der *de novo* Pyrimidin-Synthese einnimmt^[12] und nebst dem Potential in der Krebs- oder Autoimmuntherapie somit auch einen Effekt auf die Replikation einer Vielzahl an Viren ausüben kann.^[13] Der Schwerpunkt des zweiten Projektes dieser Arbeit liegt hierbei auf der Entwicklung eines Breitband-Virostatikums für Vertreter diverser RNA-Virus-Familien wie Bunya-, Flavi-, Toga-, Arena-, Filo-, Rhabdo-, Picorna-, Pneumo-, Paramyxo- und Reoviren, sowie Exemplaren der Herpesviren als Gattung mit DNA-Genom.

Hinsichtlich der vorgestellten Beispiele fehlt in den meisten Fällen bislang eine effiziente vorbeugende oder therapeutische Behandlung sowie potentielle Alternativen zu bereits etablierten Methoden. Demzufolge ist es zwingend notwendig, geeignete Therapeutika zu entwickeln. Das Adressieren zellulärer anstelle viraler Targets bietet dabei den Vorteil, das Risiko von Resistenzentwicklungen zu verringern sowie die Möglichkeit, ein breiteres Anwendungsspektrum abzudecken. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass das therapeutische Fenster eingehalten wird, um cytotoxische Effekte im Wirtsorganismus zu vermeiden. Es werden daher Enzyme als Targets gewählt, die essentiell für die Virusreplikation sind, jedoch keine signifikante Beeinträchtigung der Zellproliferation verursachen und somit eine hohe Selektivität gewährleisten können.^[14,15]

Nach einer Einführung in die generelle Vorgehensweise in der Wirkstoffentwicklung werden in dieser Arbeit Aufbau und Funktion der beiden adressierten Enzyme DHS und DHODH sowie ihre Rolle in der Virusreplikation vorgestellt. Es folgt eine Auswahl bereits vorhandener Optionen zur Inhibition und der bisher zugelassenen Therapeutika, um schließlich die im Rahmen dieser Dissertation erhaltenen Ergebnisse in der Entwicklung neuer Inhibitoren zu präsentieren.

2 Kenntnisstand

2.1 Wirkstoffentwicklung: Von der Leitstruktur zum Arzneistoff

Während historisch betrachtet Arzneimittel zum großen Teil aus der Natur stammen, wie beispielsweise das Analgetikum Morphin **1**, das 1804/5 von F. W. A. SERTÜRNER aus Opium isoliert wurde,^[16] oder auf zufälligen Entdeckungen, wie die des Antibiotikums Penicillin G **2** durch A. FLEMING im Jahr 1928,^[17] basieren, wird heutzutage meist ein systematischer, interdisziplinärer Ansatz zur Suche nach neuen Wirkstoffen verfolgt, der nebst chemischer Synthese u. a. Methoden wie *in vitro* und *in vivo* Modelle, Proteinkristallographie sowie computergestütztes Design beinhaltet.^[18]

2.1.1 Die Suche nach der Leitstruktur

Bis Anfang des 19. Jahrhunderts fanden hauptsächlich pflanzliche Extrakte, Substanzen tierischer Herkunft oder Mineralien Anwendung als Therapeutika, die eine Grundlage unseres heutigen Arzneimittelbestandes bilden. Ergänzt wurde dieses Vorgehen durch die gezielte Isolierung und Synthese von Naturstoffen und ihren Derivaten, sowie Enzyminhibitoren und Rezeptoragonisten bzw. -antagonisten, was durch das neu gewonnene Verständnis von Wirkmechanismen und biologischen Prinzipien zusätzlich unterstützt werden kann.^[18] Dabei gewann in den letzten Jahren das *Molecular Modelling* zunehmend an Bedeutung, indem es eine konkrete Einsicht in Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen liefert und so das Auffinden neuer Leitstrukturen, sowie die gezielte Modifikation und Optimierung bereits vorhandener ermöglicht. Es bietet den Vorteil, dass ein geringerer experimenteller Aufwand betrieben werden muss und so eine Effizienzsteigerung erreicht werden kann. Voraussetzung dieser Methodik ist jedoch die Kenntnis des therapeutischen Targets einschließlich der hochaufgelösten, dreidimensionalen Struktur der Bindungsstelle. Diese kann entweder mittels Röntgenkristallographie erhalten werden oder aus einer bereits vorhandenen Struktur eines strukturell verwandten Proteins als Homologie-Modell abgeleitet werden.^[18,19]

Beim *in silico* Design finden diverse Strategien zur Wirkstoffentwicklung Anwendung. Eine davon ist das strukturbasierte Wirkstoffdesign, das in der Regel ein Screening

von Moleküldatenbanken (meist kommerziell erhältlicher Verbindungen) auf virtueller Ebene einschließt. Eine geeignete Zusammensetzung der Datenbank kann dabei entscheidend sein, da es nicht zwingend notwendig ist, eine besonders große Anzahl an Molekülen zu sichten. Stattdessen ist es meist sinnvoller, eine möglichst hohe Diversität zu erreichen oder das bereits vorhandene Wissen über das Protein zu nutzen und dementsprechende Strukturen auszuwählen. Dabei kann sich u. a. am Substrat und an bereits publizierten Inhibitoren dieses oder ähnlicher Targets orientiert werden. Beim Screening erfolgt ein Docking der Moleküle in die Bindetasche, wobei essentielle Bereiche für die Bindung, sogenannte „*hot spots*“, identifiziert werden können. Protein-Ligand-Interaktionen, die dabei besonders entscheidend sind, sind vor allem hochenergetische ionische Wechselwirkungen (Salzbrücken) und gerichtete aromatische Wechselwirkungen. Außerdem partizipieren Wasserstoffbrückenbindungen und hydrophobe Wechselwirkungen an der Bindung, erstere sind dabei direktional und geprägt durch definierte Bindungswinkel und -längen, letztere sind ungerichtet und ihr direkter Einfluss an sich relativ gering. Die Gesamtheit dieser nicht-kovalenten Bindungen zwischen Protein und Ligand gibt die Bindungsenthalpie des Komplexes wieder. Einen hohen positiven Beitrag zur Bindungsenergie können die beiden schwächeren Arten der Wechselwirkung dennoch leisten, indem sie zur Verdrängung von Wassermolekülen aus lipophilen Bereichen der Bindetasche und damit zu einer Zunahme an Freiheitsgraden des Systems führen. Die Bindungsaffinität wird demzufolge auch durch entropische Beiträge beeinflusst. Anhand der durch das Docking erhaltenen Bindungsgeometrien kann unter Berücksichtigung diverser Faktoren schließlich eine Bindungsaffinität vorhergesagt werden, die jedoch oftmals aufgrund einer unzureichenden Einbindung der Entropie nicht zuverlässig ist.^[18,20]

Eine weitere Methode stellt das *de novo* Wirkstoffdesign dar, bei dem die Modellierung einer neuen Struktur von Grund auf basierend auf einem ausgewählten Kernfragment lediglich anhand der Bindungsstelle erfolgt.^[21] Ähnlichkeit hierzu besitzt das fragmentbasierte Wirkstoffdesign. Ebenfalls ausgehend von der Kristallstruktur des Proteins wird hierbei anstelle eines Screenings ganzer Moleküle zunächst ein Docking verschiedenster kleiner Strukturfragmente durchgeführt, die bei Aufweisen einer jeweils eher geringen Bindungsaffinität anschließend sukzessiv zu einem vollwertigen Molekül mit möglichst hoher Affinität kombiniert werden, das optimal an die Bindungsstellen im aktiven Zentrum angepasst wird. Da auf diesem Weg meist

keine kommerziell erhältlichen Verbindungen modelliert werden, muss im Anschluss eine synthetische Zugänglichkeit geprüft werden.^[22]

Limitiert ist die Aussagekraft der genannten computerbasierten Methoden jedoch dadurch, dass wesentliche Aspekte bei Verwenden der Kristallstruktur nicht hinreichend berücksichtigt werden, wie die dynamische Veränderung von Protein und Ligand bei der Komplexbildung, eine induzierte sterische und dielektrische Anpassung, das grundsätzliche plastische Verhalten des Proteins sowie die Rolle des Wassers bei der Bindung. Die Kristallstruktur ist letztlich nur sehr eingeschränkt dazu geeignet, das natürliche Verhalten in Lösung und somit den komplexen Vorgang der Protein-Ligand-Bindung inklusive konformationeller Änderungen widerzuspiegeln.^[18] Um das zu erreichen, können Moleküldynamik-Simulationen, die sich jedoch extrem aufwendig gestalten,^[23] durchgeführt oder dreidimensionale Modelle mithilfe der Kryo-Elektronenmikroskopie, die erst in den letzten Jahren die erforderliche Auflösung erreicht hat,^[24] erstellt werden.

Ist die Voraussetzung des Vorhandenseins eines dreidimensionalen Strukturmodells nicht gegeben oder das biologische Target unbekannt, kann als weitere *in silico* Methode das ligandbasierte, auch als indirekt bezeichnete, Wirkstoffdesign zur Anwendung kommen. Anhand von Verbindungen mit bekannter Wirksamkeit wird dabei ein Modell des Pharmakophors, also der für die biologische Aktivität benötigten funktionellen Gruppen sowie ihre relative räumliche Positionierung zueinander, erstellt, das Rückschlüsse auf die Form der Bindetasche zulässt.^[25]

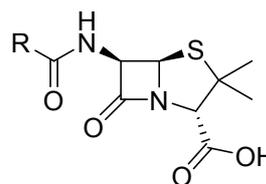
Eine experimentelle Alternative dazu stellt die klassische Suche nach Leitstrukturen dar. Hierbei dienen zum einen Naturstoffe pflanzlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft, endogene Substanzen, sowie Nebenwirkungen bereits vorhandener Arzneimittel als Inspiration zur gezielten Derivatisierung. So wurde beispielsweise der bereits eingangs erwähnte pflanzliche Inhaltsstoff Morphin **1** u. a. zu den Analgetika Codein **3** und Heroin **4** weiterentwickelt. Auch das aus dem Schimmelpilz *Penicillium notatum* hervorgehende Penicillin G **2** wurde nicht nur zu zahlreichen Derivaten modifiziert, sondern trug darüber hinaus zur Entdeckung einer neuen Wirkstoffklasse, der Antibiotika, bei (s. Abb. 1, S. 7).^[18,26]

Zum anderen werden Substanzbibliotheken synthetisch hergestellter Verbindungen gezielt auf eine biologische Wirkung getestet, was häufig als automatisiertes System mit extrem hohem Durchsatz durchgeführt wird. Seit Mitte der 1990er Jahre wird

diese als *High-Throughput-Screening* bezeichnete Methode betrieben, bei der die Übersetzung eines Effektes auf molekularer Ebene in ein makroskopisch beobachtbares Signal genutzt wird. Entsprechend zum virtuellen Screening ist die Gestaltung der Substanzbibliothek dabei maßgeblich für die generierten Ergebnisse. Aus ethischen Gründen ist die Anwendung überwiegend auf *in vitro* molekulare Testsysteme und Zellkulturmodelle beschränkt.^[18] Ausnahmen bilden jedoch wirbellose Tiere wie der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*^[27] oder die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*^[28], sowie der zu der Klasse der Wirbeltiere gehörende Zebrafisch *Danio rerio*^[29], die als geeignete Modellorganismen etabliert wurden. Trotz des teilweise hohen Aufwandes hat sich das *High-Throughput-Screening* beim Hervorbringen neuer, interessanter Leitstrukturen in der heutigen Wirkstoffforschung bewährt.^[30]



Morphin **1**: $R^1 = R^2 = H$
 Codein **3**: $R^1 = Me, R^2 = H$
 Heroin **4**: $R^1 = R^2 = Ac$



Penicillin G **2**: $R = Benzyl$

Abbildung 1: Beispiele naturstoffbasierter Wirkstoffe.

Sowohl der rationale Ansatz über das *in silico* Design als auch das eher arbiträr anmutende experimentelle Screenen, Synthetisieren und Testen können darüber hinaus problemlos parallel und gemeinsam verfolgt werden. Ziel ist es jedoch immer, eine Struktur-Wirkungsbeziehung aufzustellen, und so zu ermitteln, welche Bestandteile der Molekülstruktur für die biologische Aktivität essentiell sind. Anschließend erfolgt in einem iterativen Prozess, dessen einzelne Schritte in den folgenden Kapiteln beschrieben werden, die Weiterentwicklung der Leitstruktur im Idealfall bis zum fertigen Arzneimittel, (vgl. Abb. 2, S. 8).^[18,26]

2.1.2 Optimierung der Leitstruktur

Ist eine Leitstruktur gefunden worden, wird diese im folgenden Schritt u. a. hinsichtlich ihrer Wirkstärke, Spezifität, Stabilität, Nebenwirkungen und Toxizität in einem zyklischen Vorgang zu neuen Hitstrukturen optimiert. Wenn das Target bekannt ist, kann an dieser Stelle wiederum eine Cokristallisation mit der Leitstruktur hilfreich sein, um wichtige vorhandene Bindungsinteraktionen ausfindig zu machen und gezielt Derivate zu entwerfen und synthetisieren. Ist die Kristallisation nicht möglich oder das Target weiterhin unbekannt, bleibt hingegen nur die Synthese neuer Verbindungen, die gezielte Modifikationen an bestimmten Positionen der Leitstruktur aufweisen. Mit beiden Methoden kann das Pharmakophor schließlich über die Evaluation der *in vitro* Assay-Ergebnisse identifiziert werden.^[18,26]

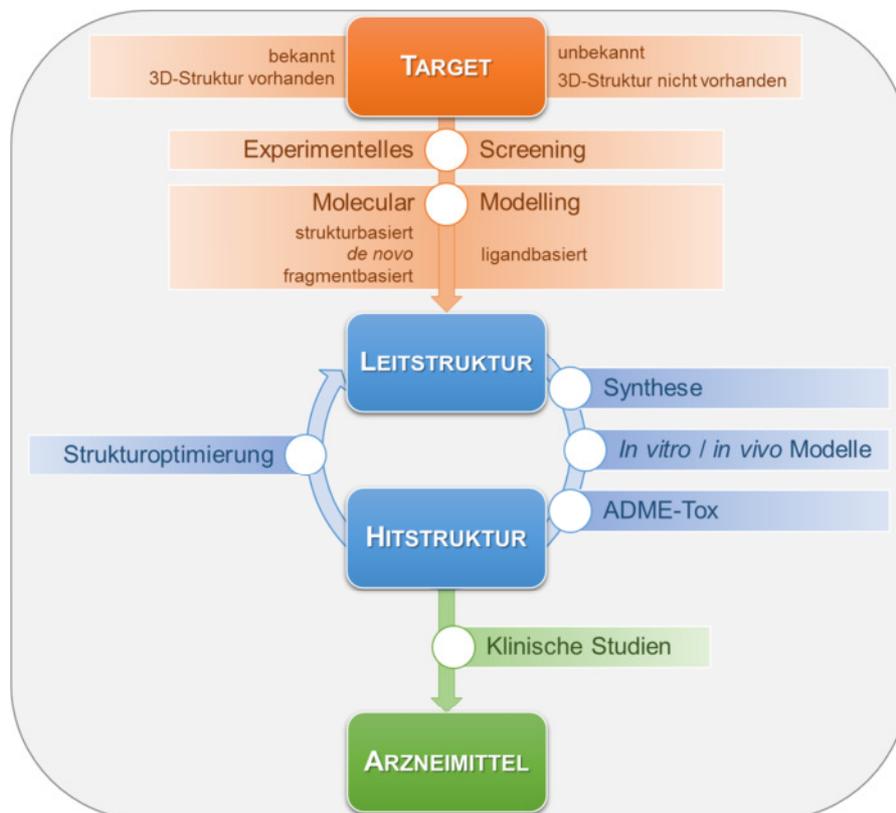


Abbildung 2: Prozess der Wirkstoffentwicklung.

Je nach Molekül und Zielsetzung des Optimierungsprozesses gibt es diverse Strategien zur Modifikation der Struktur, wofür im Folgenden nur einige konkrete Beispiele genannt werden sollen. Die Länge und Verzweigung von Alkylgruppen zu variieren, kann helfen, die Abmessungen der Bindungstasche zu erfassen. Eine verbesserte Anpassung an diese kann dabei zu stärkeren hydrophoben Wechsel-

wirkungen führen. Bei Aromaten können verschiedene Substitutionsmuster und ihre Auswirkungen auf die Interaktionen zum Protein erprobt werden. Verknüpfende Linkerelemente können verkürzt oder verlängert, sowie Ringsysteme vergrößert oder verkleinert oder durch gänzlich andere ausgetauscht werden. Auch ein Einsatz von Isosteren kann von Vorteil sein, um die Auswirkungen von strukturverwandten Aspekten wie der Größe, Polarität und Elektronenverteilung bestimmter funktioneller Gruppen des Liganden auf die Bindung zum Protein zu untersuchen. Bleibt unter Ersatz einer solchen Einheit mit gleicher Geometrie die gewünschte biologische Aktivität erhalten, bezeichnet man diese Gruppe auch als Bioisoster. Um eine höhere Selektivität zu erreichen, kann beispielsweise eine Rigidisierung der Struktur vollzogen werden. Diese Maßnahme kann außerdem einen geringeren Entropieverlust bei der Bindung bewirken, da der Ligand bereits in Lösung in einer geeigneten, festen Konformation vorliegt und dementsprechend weniger Freiheitsgrade im Vergleich zu einem flexiblen Molekül aufweist. Durch eine ergänzende funktionelle Gruppe kann eine grundsätzliche Erweiterung der Struktur erfolgen und so eine zusätzliche Bindung zum Enzym eingeführt werden. Teilweise kann aber auch eine Vereinfachung der Struktur sinnvoll sein, dies ist vor allem der Fall bei komplexen Leitstrukturen, die aus natürlichen Quellen stammen. Die Überlegung besteht hierbei darin, Gruppen zu entfernen, die nicht Teil des Pharmakophors sind, und das Grundgerüst somit zwecks einer leichteren synthetischen Zugänglichkeit zu vereinfachen. Außerdem sollten sowohl für die biologische Aktivität als auch für die Spezifität unnötige chirale Zentren hierbei berücksichtigt werden, da diese im weiteren Entwicklungsprozess zu zusätzlichen Experimenten u. a. hinsichtlich einer abweichenden Wirkungsstärke und -weise oder einer möglichen Isomerisierung führen.^[26]

Ein tragisches Beispiel eines unzulänglich geprüften, optisch aktiven Arzneistoffes ist das Ende der 1950er Jahre als Racemat vertriebene Thalidomid (Contergan[®]), das, wie später nachgewiesen, in der Form des (*R*)-Enantiomers eine sedierende Wirkung, in der Form des (*S*)-Enantiomers jedoch teratogene Eigenschaften aufweist.^[31] Demzufolge werden heutzutage in der Entwicklung neuer Wirkstoffe sowohl beide Enantiomere getrennt voneinander als auch das Racemat analysiert. Neben der biologischen Aktivität als solches werden dabei weitere physiologische Eigenschaften wie eine mögliche unterschiedliche Metabolisierung hinterfragt.^[18]

2.1.3 Das ADME(T)-Prinzip

Die Wirkstoffentwicklung basiert immer auf einem Zusammenspiel von Pharmakodynamik und Pharmakokinetik (Effekt vom Wirkstoff auf den Organismus und vice versa). Dies impliziert, dass neben einer effektiven biologischen Aktivität auch Verhalten und Auswirkungen der Substanz im Körper berücksichtigt werden müssen. Die pharmakokinetischen Prozesse, die dabei durchlaufen werden, werden anhand des ADME-Prinzips in Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion unterteilt (vgl. Abb. 3, S. 12). Oft wird auch die Toxizität mit eingeschlossen, wobei akute und chronische Folgen, sowie KMR-Eigenschaften untersucht werden.^[18,26]

Unter der Absorption versteht man zunächst die Aufnahme des Wirkstoffes in den Blutkreislauf. Erfolgt dies, wie es meist der Fall ist, durch eine orale Einnahme, müssen bei der Modulation des Arzneimittels die Bedingungen im Gastro-Intestinal-Trakt beachtet werden. Demgemäß sollte eine ausreichende chemische und enzymatische Stabilität des Pharmakons gegeben sein. Darüber hinaus ist eine passende Lipophilie zur Durchdringung von Zellmembranen Voraussetzung. Ein Maß dafür ist der logP-Wert, der als Verteilungskoeffizient in Octanol/Wasser bestimmt werden kann. Eine zu hohe Lipophilie wird hingegen nicht angestrebt, da sie mit einer schlechten Wasserlöslichkeit einhergeht und zudem meist mit einer höheren Toxizität assoziiert wird. Für einige polare Verbindungen wie Nucleotide und Aminosäuren stehen Transportmechanismen zur Verfügung, die diese Moleküle in die Zelle schleusen. Als Alternativen zur Anpassung der Lipophilie kommen beispielsweise andere Verabreichungsformen wie eine intravenöse Injektion oder Prodrug-Systeme zum Einsatz. Prodrugs sind an sich inaktive Verbindungen, die erst im Körper in ihre aktive Form überführt werden. Dies erfolgt meist durch enzymatische Reaktionen, selten durch spontanen chemischen Zerfall. Neben der Membranpassierbarkeit, für die z. B. Carbonsäuren meist als Ester maskiert werden, gibt es zahlreiche weitere Eigenschaften, die durch Prodrugs moduliert werden können. Dazu zählen u. a. eine pH-Wert-Anpassung, Wasserlöslichkeit, geringere Toxizität und längere Wirkdauer. Für die genannten potentiellen Einsatzgebiete kann anstelle eines Prodrugs ebenso eine besondere Formulierung des Wirkstoffes als Lösungsansatz gewählt werden.^[26]

Welche Eigenschaften für einen oral einzunehmenden Wirkstoff prinzipiell empfohlen werden, um ausreichend bioverfügbar zu sein, ist Richtlinien wie der von

C. A. LIPINSKI et al. aufgestellten *Rule of Five* von 1997 zu entnehmen: Das Molekül sollte ≤ 5 Wasserstoffbrückendonatoren, ≤ 10 Wasserstoffbrückenakzeptoren, ein Molekulargewicht ≤ 500 g/mol und einen $\log P \leq 5$ aufweisen. Diese Bestimmungen gelten meist nicht für naturstoffbasierte Wirkstoffe (bspw. Peptidstrukturen) oder Therapeutika, die Substrate für Transportproteine darstellen, wie beispielsweise Antibiotika oder Antimykotika.^[32] Das System ist inzwischen von u. a. A. K. GHOSE et al. und D. F. VEBER et al. weiterentwickelt und um einige Parameter wie die Atomanzahl, Molekülflexibilität und eine maximale polare Oberfläche ergänzt worden.^[33,34] Für Leitstrukturen gelten gesonderte Regeln, wie beispielsweise die *Rule of Three*,^[35] da Molekulargewicht und $\log P$ -Wert erfahrungsgemäß in der Entwicklung zum finalen Wirkstoff noch zunehmen. Je nach Anwendung und konkretem Fallbeispiel werden derartige Vorgaben tatsächlich nicht immer strikt eingehalten oder erfüllt. Letztlich entscheidet der experimentelle Test über eine ausreichende Bioverfügbarkeit, die auch jenseits der *Rule of Five* durch anderweitige Methoden optimiert werden kann.^[26]

Als Distribution wird die Verteilung eines Wirkstoffes in Gewebe und Organe des Körpers nach Gelangen in den Blutkreislauf bezeichnet. Je nach Wirkort kann folglich eine Anpassung der physikochemischen Eigenschaften notwendig sein. Berücksichtigt werden sollte eine Bindung an Plasmaproteine wie z. B. humanem Serumalbumin im Blut und eine Kumulation hinreichend lipophiler Stoffe im Fettgewebe, da die Konzentration an frei vorliegendem Wirkstoff dadurch reduziert wird. Des Weiteren erfolgt das Passieren der Blut-Hirn-Schranke hochselektiv zum Schutz des zentralen Nervensystems. Nur wenige Pharmaka können diese Barriere durchdringen, was in der Behandlung neurologischer Erkrankungen eine zusätzliche Herausforderung darstellt, die es zu überwinden gilt.^[26,36]

Der Metabolismus beschreibt die Modifikation von Molekülen durch bestimmte Enzyme insbesondere in der Leber, die im Anschluss eine verbesserte Ausscheidung aus dem Körper ermöglichen soll. Die daraus entstehenden Metaboliten können dabei ihre ursprüngliche Aktivität gänzlich oder nur teilweise einbüßen. So kann es bei einer oralen Einnahme zum *first pass effect* kommen, bei dem während der ersten Leberpassage bereits ein Großteil des Wirkstoffes metabolisiert werden kann, bevor eine ausreichende Verteilung im Organismus erfolgt ist. Ist dieser Effekt besonders ausgeprägt, kann dies trotz einer hohen Absorption zu einer geringen

Bioverfügbarkeit führen. Demgegenüber kann dieser Prozess auch gezielt genutzt werden, um beispielsweise Prodrugs metabolisch zu aktivieren und so die biologisch aktive Form erst freizusetzen. Als Folge des enzymatischen Abbaus können statt einer Entgiftung ebenfalls toxische Effekte und Nebenwirkungen auftreten, wie im Fall der aromatischen Amine, die erst durch den Metabolismus kanzerogene Eigenschaften entwickeln.^[26]

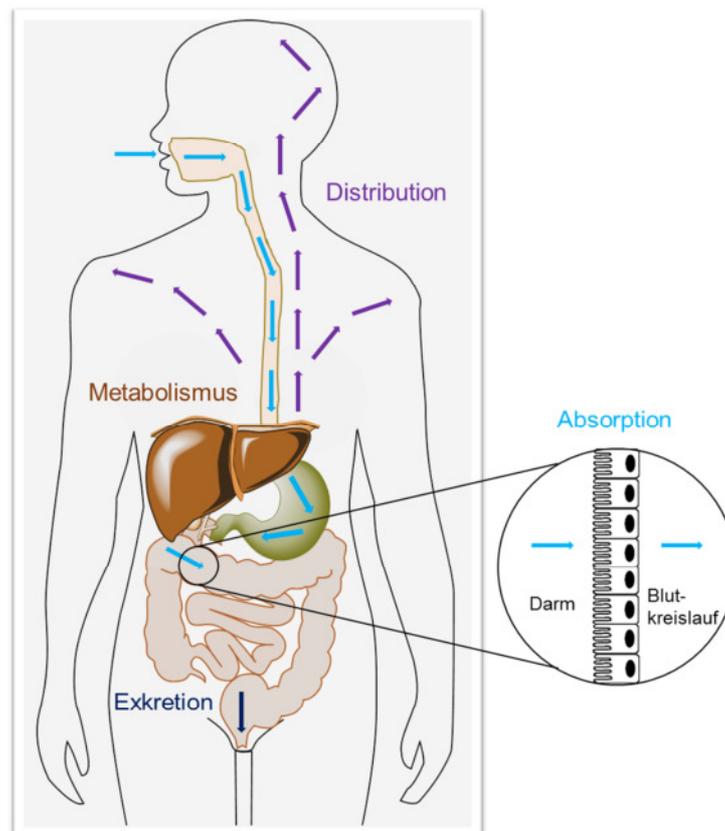


Abbildung 3: Pharmakokinetik eines oral eingenommenen Wirkstoffes im menschlichen Körper nach dem ADME-Prinzip.

Um renal ausgeschieden werden zu können, müssen Stoffe eine ausreichende Polarität aufweisen. Lipophile Substanzen werden folglich durch nichtspezifische Enzyme wie die Cytochrom-P450-Enzymfamilie (Monooxygenasen) in hydrophilere überführt, indem polare Gruppen in Strukturen eingeführt oder durch Spaltung freigelegt werden. Derartige Vorgänge sind als Phase I Reaktionen klassifiziert, dazu gehören hauptsächlich Oxidation und Reduktion, sowie Hydrolyse durch Esterasen und Peptidasen. Bei Phase II Reaktionen findet eine Konjugat-Bildung z. B. an Carbonsäurefunktionen statt, wobei die Erhöhung der Polarität durch das Anfügen eines körpereigenen, polaren Moleküls, wie z. B. Glucuronsäure, Glutathion oder

Sulfat, erreicht wird. Beide Phasen verlaufen je nach Spezies spezifisch, sodass sie in entsprechenden *in vivo* Modellen untersucht werden müssen.^[26]

Letztlich erfolgt die Exkretion hauptsächlich innerhalb eines Filterprozesses in der Niere. Polare Stoffe können dementsprechend über die Blase ausgeschieden werden, wohingegen lipophile Substanzen reabsorbiert werden. Lipophile Verbindungen mit einem Molekulargewicht von über 500-600 Da werden meist bereits infolge des *first pass effects* der Leber über die Galle und schließlich den Darm ausgeschieden.^[26]

2.1.4 Vom Wirkstoff zum Arzneimittel

Nach den präklinischen Studien, die Tierversuche, Metabolismus- und Toxikologieuntersuchungen einschließen, wird eine geeignete Arzneiformulierung entwickelt, um das Präparat verabreichen zu können. Erst nach erfolgreichem Durchlaufen klinischer Studien mit mehreren Phasen und abschließender Zulassung, kann der Arzneistoff vertrieben werden. Dass alle Kriterien zufriedenstellend erfüllt sind, ist kaum realisierbar, es wird jedoch versucht, dem Ideal möglichst nahezukommen.^[18] Neben der pharmakologischen Sicherheit ist natürlich auch entscheidend, ob ein Medikament wirtschaftlich rentabel ist. Bei einer Entwicklungsdauer von bis zu 15 Jahren und Entwicklungskosten von insgesamt bis zu ca. 3 Milliarden US Dollar pro auf den Markt gebrachtem Arzneimittel wird von der Pharmaindustrie selbstverständlich ein profitabler Ausgang angestrebt.^[37]

Trotz aller heutzutage vorhandenen rationalen Methoden und Erfahrungen ist für die Entwicklung eines erfolgreichen Arzneimittels nach wie vor auch Kreativität und Glück entscheidend, da die Forschung weiterhin zu einem gewissen Teil auf Versuch und Irrtum basiert.^[18]

2.2 Die Desoxyhypusinsynthese: Aufbau, Funktion und Bedeutung für das HI-Virus

Das erworbene Immunschwächesyndrom AIDS wird vom humanen Immundefizienz-Virus ausgelöst, das von L. MONTAGNIER et al.^[38] und R. C. GALLO et al.^[39] 1983 erstmalig isoliert werden konnte. Eine HIV-Infektion führt zur Zerstörung von T-Helferzellen und einer damit einhergehenden dramatischen Schwächung des

Immunsystems, die lebensbedrohliche Auswirkungen auf den Menschen haben kann.^[40] Eine eingehende Aufklärung des viralen Replikationszyklus ermöglicht es inzwischen, zahlreiche Therapieansätze zu verfolgen.^[41] Aufgrund der Bildung von (Multi-)Resistenzen^[42] gewinnen neben der klassischen Adressierung viraler Targets dabei auch zelluläre Enzyme, wie beispielsweise die Desoxyhypusinsynthase, an Bedeutung in der antiretroviralen Wirkstoffentwicklung.^[11]

2.2.1 Nuklearer RNA-Export im HIV-Replikationszyklus: das Regulationsprotein Rev

HIV gehört zu der Familie der Retroviren, die sich dadurch auszeichnen, mittels des viruseigenen Enzyms Reverse Transkriptase (RT) die virale RNA in provirale DNA umschreiben zu können. Die Viruspartikel weisen einen Durchmesser von ca. 100 nm auf und sind von einer Hüllmembran umgeben, die die Glykoproteine gp120 und gp41 enthält. Über diese Proteine erfolgt die spezifische Bindung an den CD4-Rezeptor und die beiden Corezeptoren CCR5 und CXCR4 auf der Oberfläche von Zellen des Immunsystems, wie T-Helferzellen und Makrophagen, sowie die anschließende partielle Insertion in die Wirtszellmembran (vgl. Abb. 4). Durch Endocytose wird das Virus als Membranvesikel in die Zelle aufgenommen und die virale RNA aus dem Capsid in das Cytoplasma freigesetzt.

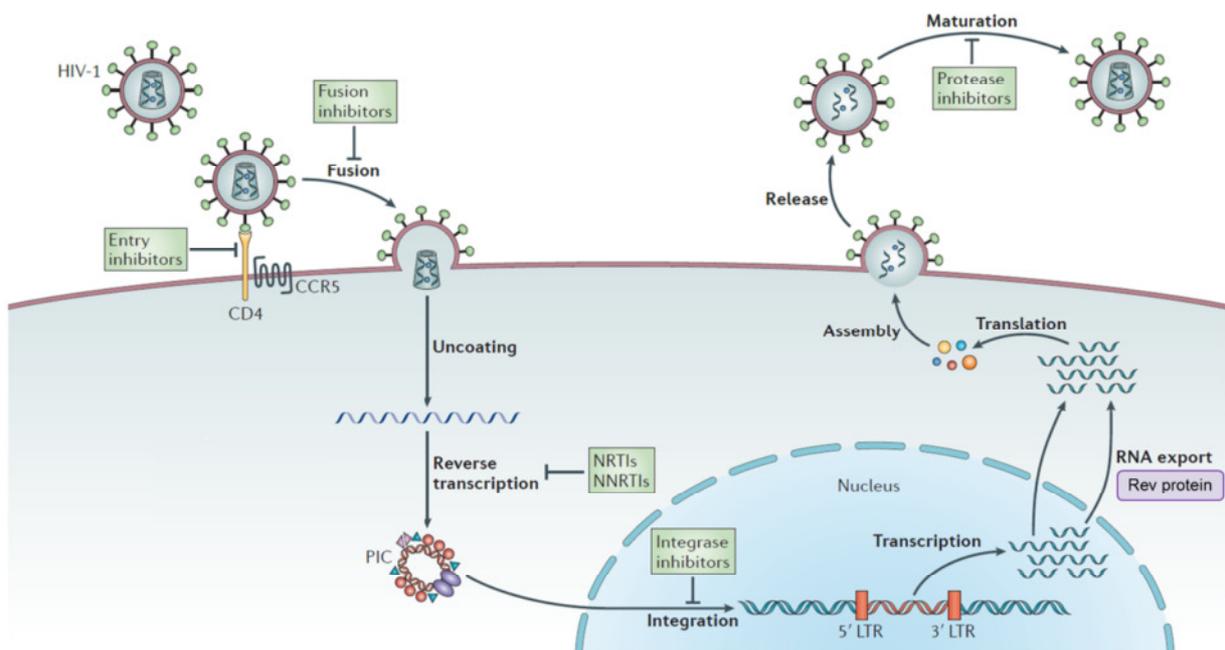


Abbildung 4: Schematische Übersicht des HIV-Replikationszyklus. Aktuelle therapeutische Lösungsansätze sind in grün, ein zukünftig denkbares Target ist in violett dargestellt.^{[43](mod.)}

Anschließend erfolgt die reverse Transkription des als einzelsträngige RNA vorliegenden viralen Genoms zu doppelsträngiger cDNA, die im Zellkern in das Genom der Wirtszelle integriert wird. Die so gebildete provirale DNA wird wiederum zu verschiedenen mRNA-Typen transkribiert, die entweder gespleißt und zu viralen Enzymen, Strukturproteinen, sowie Regulationsfaktoren translatiert werden, oder ungespleißt für die Transkription des Genoms neuer Viren zu Verfügung stehen. Die Translokation gespleißter als auch ungespleißter mRNA vom Nucleus ins Cytoplasma wird dabei durch das viruseigene Regulationsprotein Rev (*regulator of expression of virion proteins*) gesteuert. Abschließend lagern sich die neu gebildeten HIV-Proteine und RNA-Einzelstränge zusammen und werden mittels Knospung als neue Virionen aus der Wirtszelle freigesetzt, wo sie zu vollständigen Viruspartikeln heranreifen.^[1]

Ein klassisches Target in der antiretroviralen Therapie stellt die Reverse Transkriptase dar. Die ersten in der Literatur beschriebenen RT-Inhibitoren sind Suramin^[44] und HPA 23^[45], die jedoch aufgrund von Ineffizienz und Toxizität über die klinische Phase hinaus keine Anwendung fanden.^[46] Der erste große Erfolg gelang schließlich 1987 mit dem ersten lizenzierten Medikament Zidovudin (3'-Azido-2',3'-dideoxythymidin, AZT), das von H. MITSUYA et al. zwei Jahre zuvor als aktiv gegen HIV getestet wurde.^[47] AZT gehört zur Klasse der nucleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) und führt aufgrund der fehlenden 3'-Hydroxygruppe nach Einbau in den proviralen cDNA-Strang zu einem Kettenabbruch.^[41] Ein derartiger Einbau von NRTIs kann nicht korrigiert werden, da die RT keine *proof reading* Funktion besitzt. Die fehlende Korrekturfunktion ist darüber hinaus mitverantwortlich für die extrem hohe Mutationsrate des Virus.^[48]

Derzeit sind über 41 Verbindungen und Kombinationspräparate zur Behandlung von HIV-Infektionen zugelassen. Neben der Reversen Transkriptase, für die die meisten Chemotherapeutika (Nucleosidanaloga sowie nichtnucleosidische Inhibitoren) vorliegen, gehören außerdem die Protease, die mittels Spaltung von Vorläufer-Polypeptiden für die Reifung der Virionen verantwortlich ist, sowie die Fusion des Virus mit der Zelle zu bewährten Angriffspunkten im Replikationszyklus.^[41] Erst kürzlich (März 2018) ist von der *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) ein neuer Fusionsinhibitor, der erste monoklonale Antikörper in der HIV-Therapie Ibalizumab

(Trogarzo[®]), zugelassen worden, der das Eindringen des Virus in die Zelle durch eine Bindung an den CD4-Rezeptor verhindert.^[49]

Seit 1995 findet im Allgemeinen die *combination antiretroviral therapy* (cART) Anwendung, wobei eine Kombination aus mindestens drei verschiedenen Wirkstoffen verabreicht wird, die mehrere der oben genannten viralen Targets inhibieren. Im Vergleich zur Monotherapie kann auf diese Weise die durch Punktmutation hervorgerufene, rapide Evolution von resistenten HIV-Stämmen verringert werden.^[50]

Trotz cART bleibt ein geringes Level an viraler Replikation vorhanden, das unterhalb der klinischen Detektionsgrenze von 50 Kopien pro mL liegt. Zudem liegen zelluläre Reservoirs vor, die sich u. a. im zentralen Nervensystem befinden können und unabhängig von der Viruslast im Blutkreislauf agieren. Latent infizierte CD4-positive T-Helferzellen können so jahrelang im Organismus überleben und bei einer Therapieunterbrechung zu einem erneuten Krankheitsausbruch führen.^[51,52]

Problematisch sind des Weiteren die Entstehung von Multiresistenzen und nicht absehbare Langzeit-Nebenwirkungen, sodass der Bedarf an neuen therapeutischen Ansätzen stetig vorhanden ist.^[42,53,54] Um die Anpassung des Virus an den neuartigen Wirkstoff zu umgehen, werden statt viruseigener Enzyme zunehmend für eine erfolgreiche virale Replikation notwendige Proteine der Wirtszelle als Targets in Betracht gezogen. Ein wichtiges Beispiel hierfür stellt der eukaryotische Initiationsfaktor 5A (eIF-5A) dar, der als zellulärer Cofaktor des viralen Regulationsproteins Rev an der mRNA-Translokation beteiligt ist.^[10]

Das viral codierte, sequenzspezifische RNA-Bindungsprotein Rev reguliert den nuklearen Export von intronhaltiger (ungespleißter bzw. nicht vollständig gespleißter) viraler RNA. Es ist ein ca. 18 kDa großes, aus 116 Aminosäuren bestehendes Phosphoprotein, das 1986 von J. SODROSKI et al. entdeckt wurde.^[55] Nebst anderen Funktionen agiert Rev hauptsächlich als Shuttle zwischen Zellkern und Cytoplasma. In der frühen Phase der viralen mRNA-Expression des HI-Virus, in Abwesenheit oder nur geringer Konzentration an Rev, wird die mRNA im Zellkern gespleißt oder degradiert. Nur die vollständig gespleißte RNA kann ins Cytoplasma transportiert werden, wo sie für die Expression von Rev und u. a. zwei weiteren Regulationsproteinen verwendet wird. Der Übergang in die späte Phase findet statt, indem Rev über sein *N*-terminales, argininreiches *nuclear localization signal* an das Transportprotein Importin β bindet und so zurück in den Zellkern gelangt. Von dort

wird nun die ungespleißte und nicht vollständig gespleißte RNA exportiert und steht im Cytoplasma für die Translation weiterer viraler Proteine zur Verfügung (vgl. Abb. 5).^[56,57]

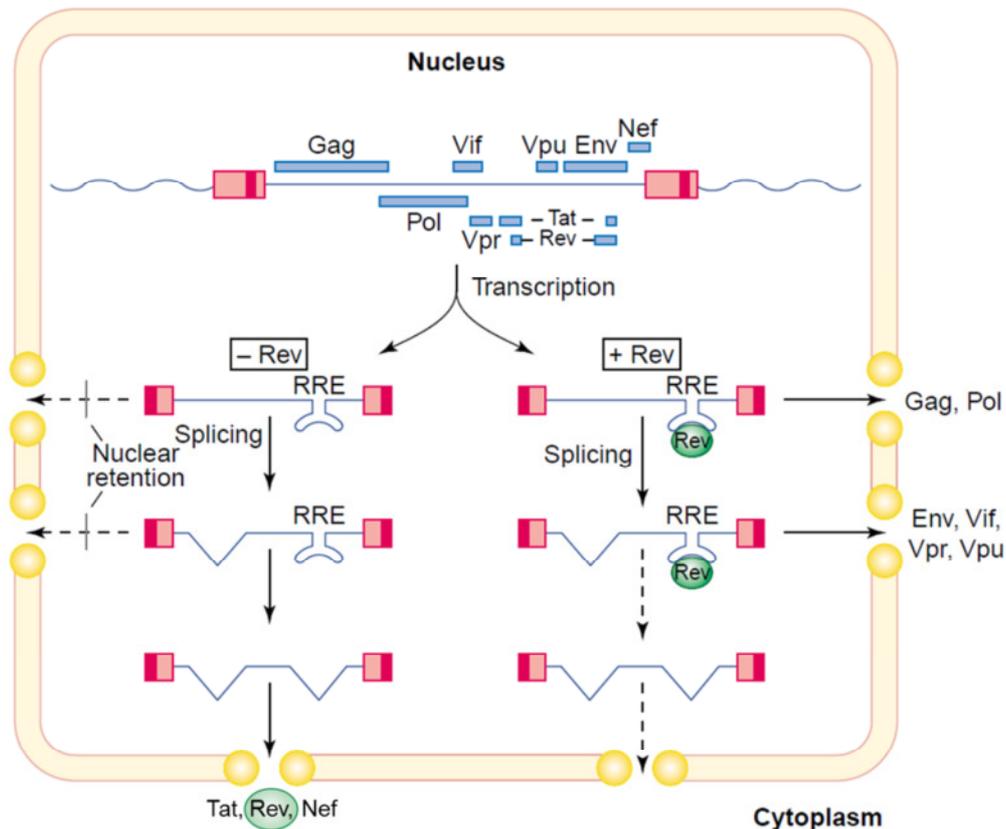


Abbildung 5: Rolle des Rev-Proteins in der frühen und späten Phase der mRNA-Expression des HI-Virus.^{[58](mod.)}

In allen unvollständig gespleißten mRNAs ist das *Rev response element* (RRE) enthalten, das den Export induziert und direkt mit der *N*-terminalen RNA-Bindungsdomäne von Rev interagiert. Das RRE ist ein komplexer, ca. 350 Nucleotide langer Teil der RNA innerhalb des *env* Introns, das eine *stem-loop* Struktur sowie eine einzige hochaffine Bindungsstelle für Rev aufweist.^[59] Nach der Bindung an das RRE findet eine Oligomerisierung von bis zu 12 Rev Proteinen unter Bildung eines Ribonucleoprotein-Komplexes (RNP-Komplexes) statt.^[60] Das am C-Terminus befindliche, leucinreiche *nuclear export signal* initiiert im Folgenden die Translokation des RNP-Komplexes über den zellulären CRM1-Export-Weg ins Cytoplasma. Der Rev Transport-Zyklus kann folglich nur unter Zuhilfenahme zellulärer Import- und Exportmechanismen ablaufen. Er stellt einen hochkomplexen Vorgang dar, der auf einer Interaktion mit einer Vielzahl von Wirtszellproteinen, wie CRM1, Importin β ,

Ran-GTP/GDP, B23, eIF-5A, Sam68, hRIP, DDX-1 und -3, RHA, den Nucleoporinen Nup98 und -214, etc., beruht (s. Abb. 6).^[61]

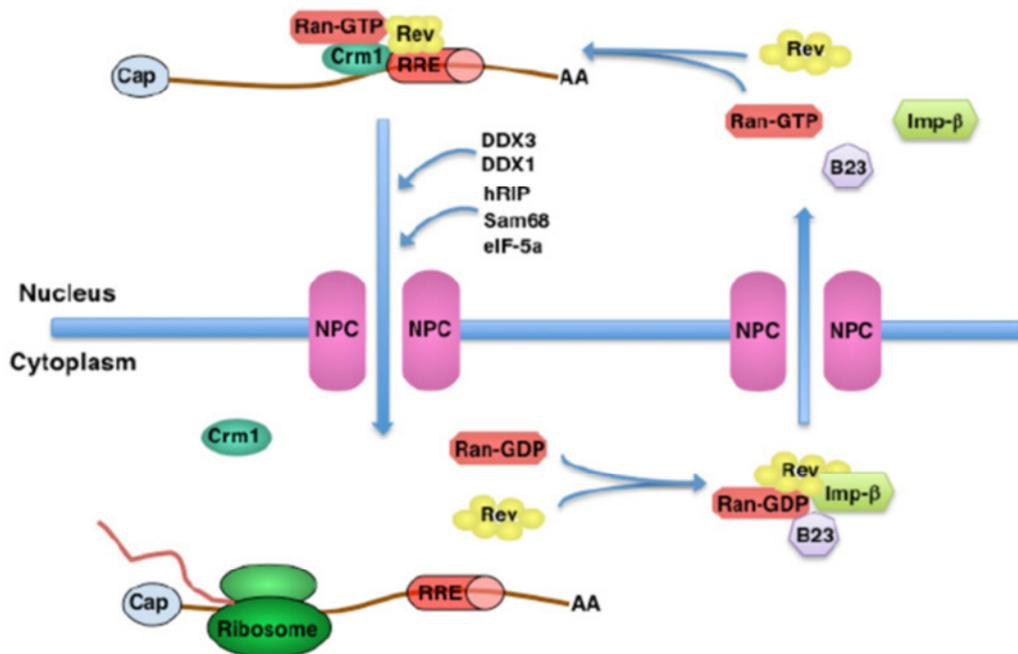


Abbildung 6: Schematische Übersicht des HIV RNA-Exports vom Nucleus ins Cytoplasma über NPCs (*nuclear pore complex*) und der involvierten zellulären Cofaktoren.^{[62](mod.)}

Das Regulationsprotein Rev ist dementsprechend von essentieller Bedeutung für die virale Protein-Expression während der Replikation und stellt deswegen ein geeignetes Target in der antiretroviralen Therapie dar. Potentielle Strategien beinhalten u. a. eine Inhibition der Bildung des Rev-RRE-Komplexes durch Aminoglycosid-Antibiotika wie bspw. Neomycin B, Diphenylfuran-Kationen oder Antisense-Oligonucleotide; einen Einsatz von Rev-Mutanten wie RevM10 in Konkurrenz zum Wildtyp; oder ein Unterbinden von Interaktionen zu zellulären Proteinen wie CRM1. Problematisch bei diesen Ansätzen sind u. a. eine nicht ausreichende Effizienz, die Bildung von Resistenzen, sowie die Toxizität durch das Eingreifen in vitale zelluläre Prozesse.^[57] Vielversprechend erscheint hingegen eine indirekte Inhibition von Rev ohne eine gravierende Beeinträchtigung gesunder Zellen, wofür u. a. die Adressierung des zellulären Cofaktors eIF-5A in Frage kommt.^[10,11]

2.2.2 Die Desoxyhypusinsynthese: Aktivator des eukaryotischen Initiationsfaktors 5A

Der eukaryotische Initiationsfaktor 5A ist ein 17 kDa großes, acides, hochkonserviertes Protein, das in allen Eukaryoten sowie Archaea vorkommt, und von essentieller Bedeutung für den Erhalt der Zellviabilität ist.^[63] Es ist das einzig bekannte zelluläre Protein, das die seltene Aminosäure Hypusin (N6-(4-Amino-2(R)-hydroxybutyl)lysin) enthält,^[63,64] deren Strukturaufklärung 1971 erstmalig von T. SHIBA et al. erfolgte, nachdem es aus bovinen Hirnzellen isoliert werden konnte.^[65] Hypusin konnte schließlich als Modifikation des eIF-5A, das ursprünglich noch als eIF-4D bezeichnet wurde, 1983 von H. L. COOPER et al. identifiziert werden.^[63] Die Funktion des eIF-5As war zum damaligen Zeitpunkt noch unklar. Es scheint notwendig für Zellwachstum und -proliferation zu sein,^[66,67] wobei zunächst dem Namen entsprechend angenommen wurde, dass es als ein Initiationsfaktor der Proteinbiosynthese agiert.^[68] Wie u. a. in eIF-5A-defizienten Zellen gezeigt werden konnte, ist der zelluläre Faktor statt an der Einleitung der Proteinbiosynthese^[66] vermutlich eher an der Translation von Poly-Proline-codon-haltiger mRNA^[69,70] sowie an der Elongation prolinfreier Tripeptidsequenzen und der Termination der Translation spezifischer mRNAs beteiligt.^[71] Eindeutig nachgewiesen ist hingegen, dass eIF-5A als zellulärer Cofaktor des viralen Regulationsproteins Rev fungiert und als Teil des nuklearen Export-Systems an der Translokation viraler mRNA beteiligt ist und somit eine wichtige Rolle bei der Virus-Replikation einnimmt.^[10]

Die posttranslationale Modifikation des eukaryotischen Initiationsfaktors 5A wird in zwei hochspezifischen, enzymkatalysierten Reaktionen eingeführt. Zunächst wird ein Aminobutyl-Rest des natürlichen Substrates Spermidin durch die Desoxyhypusinsynthese unter Verbrauch von NAD⁺ auf die terminale Aminogruppe des Lys50 des inaktiven eIF-5A-Vorläufers übertragen. Das resultierende Intermediat wird im zweiten Schritt durch die Desoxyhypusinhydroxylase (DOHH) hydroxyliert und so in die aktive Form überführt (vgl. Abb. 7, S. 20).^[72]

Die therapeutisch eigentlich anderweitig eingesetzten α -Hydroxypyridone Ciclopirox und Deferipron konnten bislang als DOHH-Inhibitoren mit einem antiretroviralen Effekt identifiziert werden.^[73,74,75] Da für das Metalloenzym erst seit 2015 zwei Kristallstrukturen von Z. HAN et al. vorliegen (PDB: 4D50 und 4D4Z), ist der

Forschungsschwerpunkt zur Wirkstoffentwicklung bisher eher auf die DHS gelegt worden.^[76]

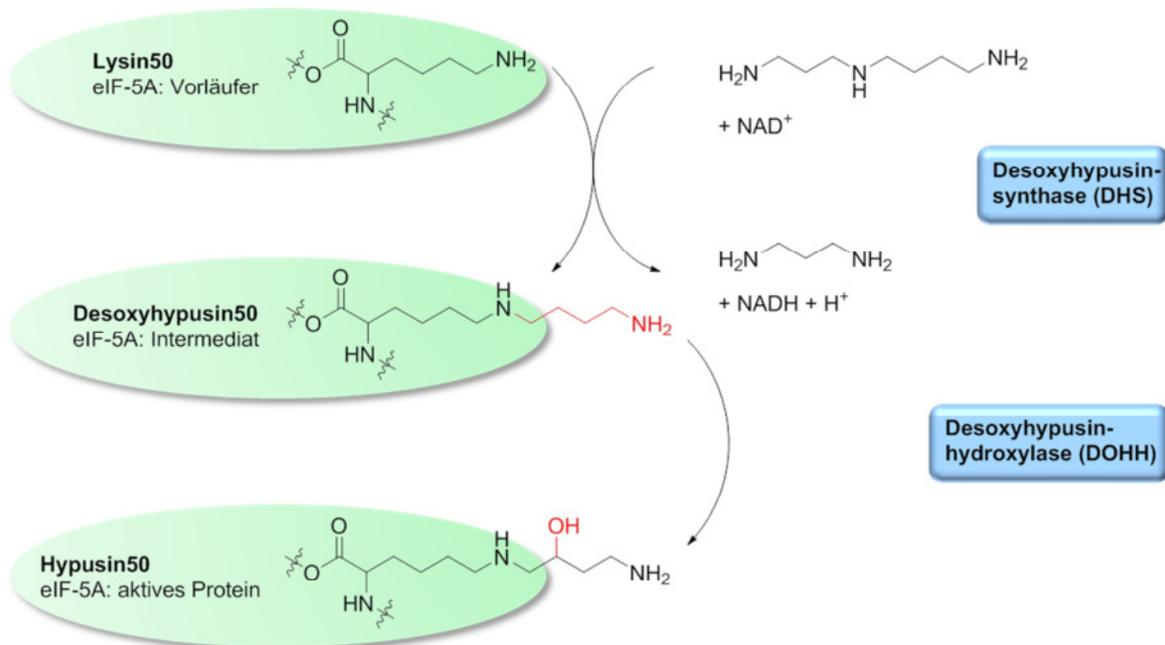


Abbildung 7: Posttranslationale Aktivierung von eIF-5A katalysiert von den Enzymen DHS und DOHH.

Eine Inhibition der Desoxyhypusinsynthase stellt einen potentiellen, neuartigen Ansatz zur HIV-Therapie dar, da die nachfolgende Inaktivität des eukaryotischen Initiationsfaktors 5A, wie von D. BEVEC et al. 1996 erstmals beschrieben, zu einer Suppression der viralen Replikation führt.^[11] Eine Hochregulation der eIF-5A-Aktivierung wird zudem generell unter zellulärem Stress ausgelöst,^[77] demzufolge kann eine Inhibition der DHS außerdem als Behandlungsmöglichkeit bei zahlreichen anderen Krankheitsbildern, wie zum Beispiel chronischer myeloischer Leukämie^[78], Diabetes^[79] oder Malaria^[80] sowie bei Pflanzenpathogenen^[81] in Betracht gezogen werden. Da die Konzentration an aktivem eIF-5A in nicht-infizierten Zellen vergleichsweise gering ist, ist eine Differenzierung zu infizierten Zellen möglich.^[77]

Das Enzym Desoxyhypusinsynthase ist ein 164 kDa großes Homotetramer, das aus zwei eng assoziierten Dimeren besteht und 1990 von E. C. WOLFF et al. isoliert und gereinigt werden konnte.^[82,83] Die maximale Aktivität *in vitro* liegt bei einem pH-Wert von 9.0-9.5, nimmt bis zu einem pH-Wert von 7.0 kontinuierlich ab und fällt darunter auf nahezu null.^[83] Im Jahr 1998 ist von D.-E. LIAO et al. erstmalig eine Röntgenkristallstruktur (PDB: 1DHS) unter sauren Bedingungen erhalten worden, die das

Enzym in einer inaktiven Form darstellt. Die vier aktiven Zentren sind in tiefen Binde-taschen platziert, deren Eingänge jeweils durch ein *ball-and-chain* Motiv blockiert sind (vgl. Abb. 8A).^[84]

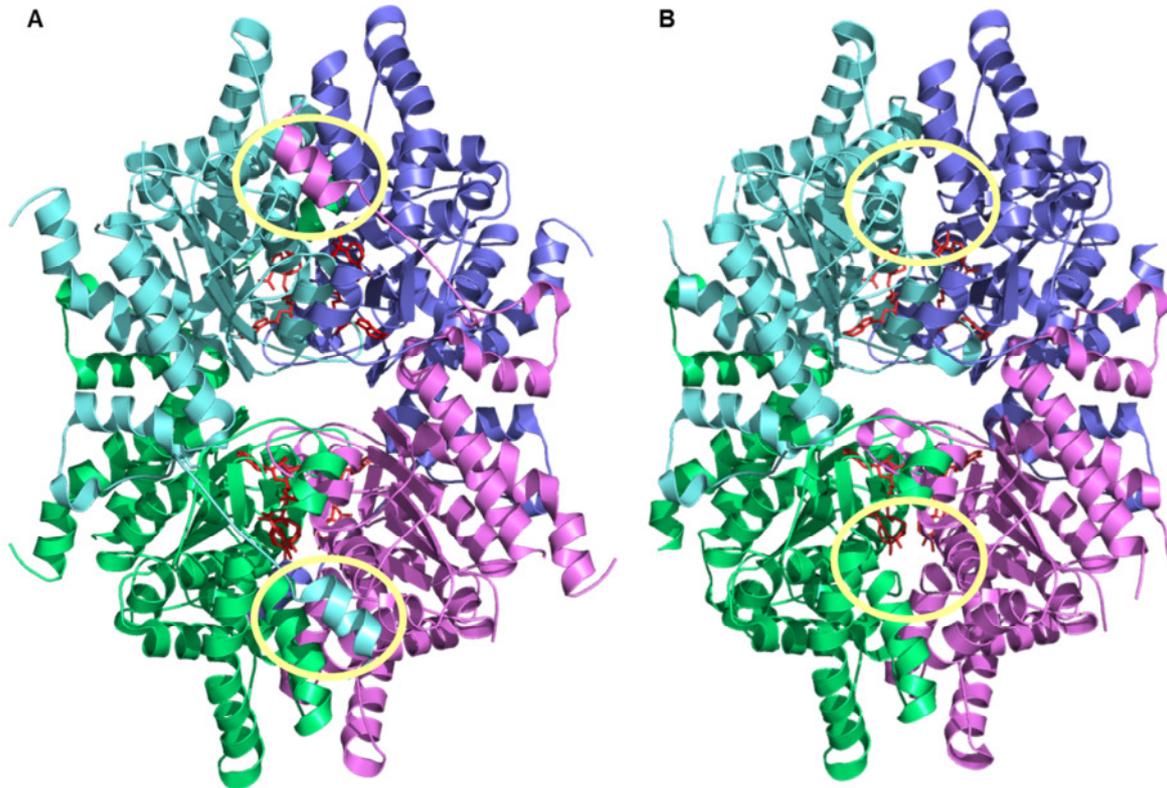


Abbildung 8: Kristallstrukturen der DHS im Vergleich: **A)** bei saurem pH-Wert sind die Zugänge zu den aktiven Zentren (gelb markiert) durch ein *ball-and-chain*-Motiv blockiert (PDB: 1RLZ), **B)** bei physiologischem pH-Wert liegen die Zugänge zu den aktiven Zentren frei (PDB: 1ROZ). In rot dargestellt sind die NAD-Moleküle.

Sechs Jahre später publizierte T. C. UMLAND et al. u. a. eine Röntgenstruktur des unter physiologischen Bedingungen kristallisierten Proteins (PDB: 1ROZ), bei der die Zugänge zu den aktiven Zentren freiliegen (vgl. Abb. 8B). Die Bindungsstellen der DHS sind ca. 17 Å groß und werden hauptsächlich von geladenen Seitenketten flankiert. In den aktiven Zentren selbst liegen überwiegend negativ geladene Aminosäuren vor, sodass ein potentieller Inhibitor vorzugsweise über positiv geladene Gruppen verfügen sollte. Eine Seitentasche am Ende der aktiven Zentren bietet zudem Raum für sterisch anspruchsvollere Reste.^[83]

Bereits 1993 ist von J. JAKUS et al. *N*-1-Guanyl-1,7-diaminoheptan **5** (GC7, s. Abb. 9, S. 22) durch Testen von Spermidin-Derivaten, die unter Verwendung des natürlichen Substrates als Leitstruktur sowohl Variationen bezüglich ihrer funktionellen Gruppen

als auch Alkylkettenlängen aufwies, als einer der ersten kompetitiven Inhibitoren der DHS mit einem IC_{50} -Wert von $0.02 \mu\text{M}$ identifiziert worden.^[85] T. C. UMLAND et al. gelang 2004 die Kristallisation der DHS mit GC7 **5** und dem Cofaktor NAD (PDB: 1RQD) (s. Abb. 9).^[83] Aufgrund der hohen Flexibilität weist GC7 **5** keine ausreichend selektiven Bindungseigenschaften auf und ist für einen antiviralen Einsatz *in vivo* eher weniger geeignet.^[86] Die vorhandenen antiproliferativen und Apoptose-induzierenden Eigenschaften verleihen GC7 **5** jedoch Potential zur Anwendung in der Antitumortherapie,^[67] so kommt es beispielsweise gemeinsam mit α -Difluormethyl-Ornithin (DFMO), das als Inhibitor der Ornithin-Decarboxylase das Level an Spermidin verringert, als synergistische Wirkstoffkombination gegen Neuroblastome in Frage.^[87] Darüber hinaus konnte GC7 **5** als Leitstruktur für das Design neuer Wirkstoffe verwendet werden.^[86,88]

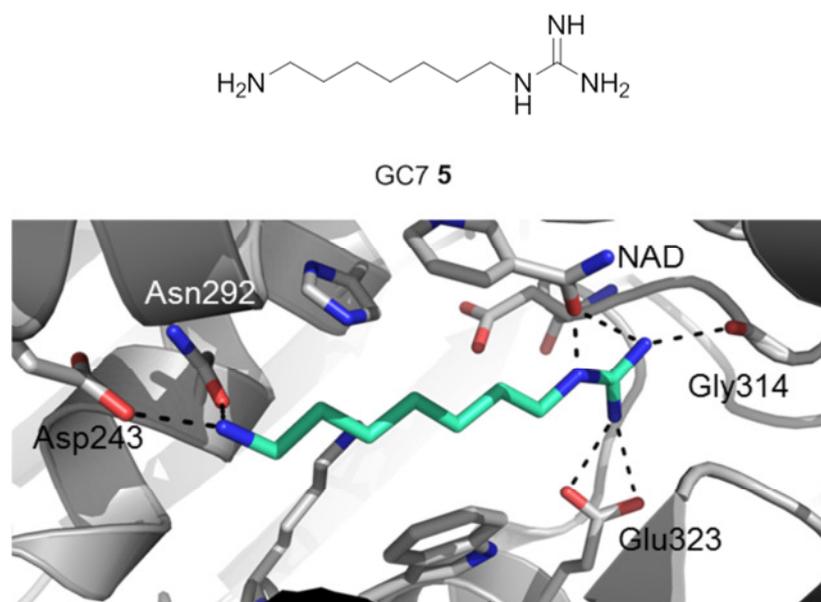


Abbildung 9: Ausschnitt der DHS-Kristallstruktur mit dem Inhibitor GC7 **5** und NAD (PDB: 1RQD).

Das Guanylhydrazon CNI-1493 **6** (auch bekannt als Semapimod, s. Abb. 10A, S. 23) hat sich 2004 in einem von M.-N. SOMMER et al. durchgeführten *in vitro* Screening mit einem IC_{50} -Wert von $2 \mu\text{M}$ ebenfalls als effektiver Inhibitor der DHS herausgestellt.^[89] Ursprünglich wurde es als Inhibitor des Cytokin-induzierten Arginin-transportes und der Stickstoffmonoxid-Produktion im Zusammenhang mit inflammatorischen Reaktionen von M. BIANCHI et al. entwickelt.^[90] Aufgrund der Molekülgröße kann CNI-1493 **6** nicht in den aktiven Zentren der DHS binden. Einer nicht publizierten Kristallstruktur zufolge erfolgt die Bindung über die Guanidin-Einheiten des Inhibitors

in einer U-förmigen Konformation an der Oberfläche des Proteins nahe einem schmalen Tunnel.^[88,91] Diese Beobachtungen konnten durch die Kristallisation eines in der Gruppe um C. MEIER synthetisierten CNI-Derivates bestätigt werden.^[92] Der genaue Wirkmechanismus ist folglich noch unbekannt, möglicherweise wird die Interaktion zwischen DHS und eIF-5A auf diese Art und Weise unterbunden.^[88]

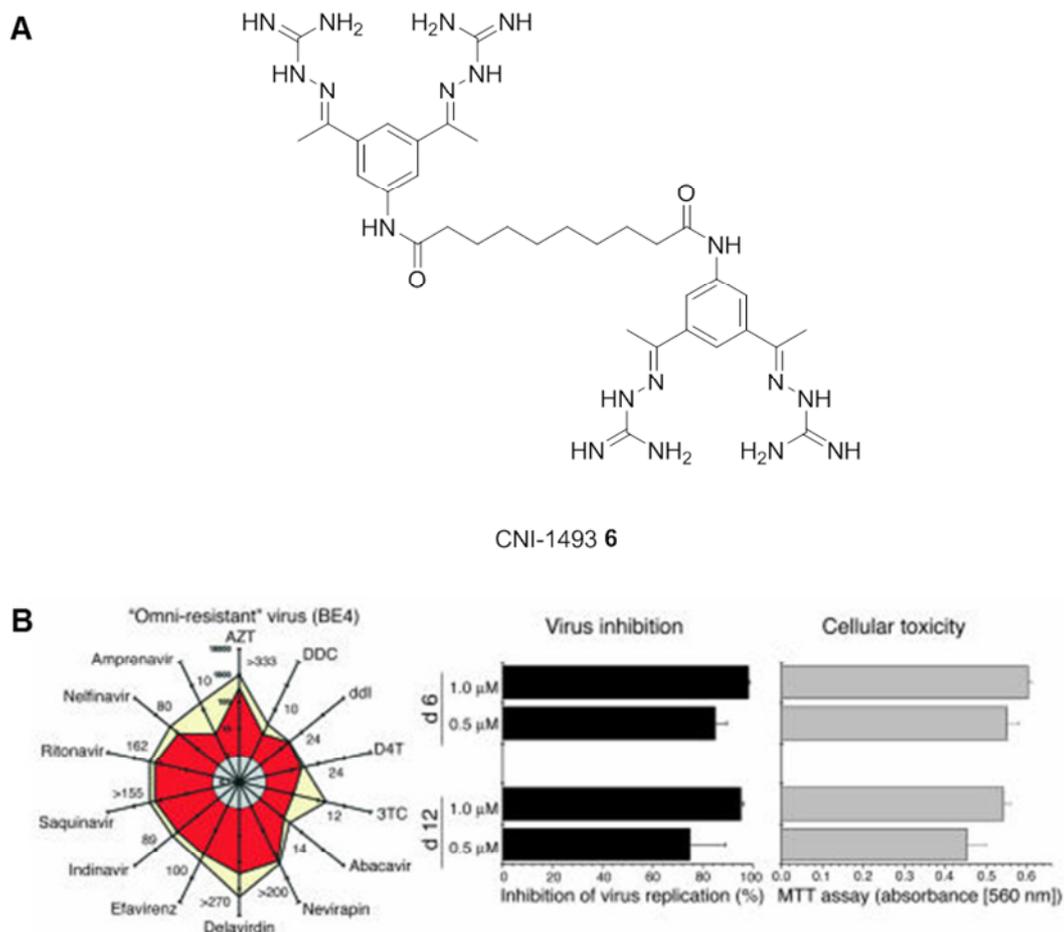


Abbildung 10: DHS-Inhibitor CNI-1493 6 inhibiert multiresistenten HIV-1-Stamm nach Inkubation für sechs bzw. zwölf Tage.^{[93](mod.)}

I. HAUBER et al. konnten 2005 erstmals anhand der DHS-Inhibition sowohl durch CNI-1493 6 als auch durch RNA-Interferenz eine effektive Hemmung des Rev Proteins und damit der HIV-Replikation sowohl in Laborstämmen als auch in klinischen Virus-Isolaten erreichen. Die antivirale Aktivität wurde bei einer Konzentration von 0.5-1.0 μM CNI-1493 6 erhalten, bei der weder toxische Reaktionen, noch eine Induktion von Apoptose oder ein Einfluss auf den Zellzyklus beobachtet werden konnten (vgl. Abb. 10B). Dass außerdem eine Inhibition von multiresistenten HIV-Stämmen erreicht werden konnte, macht wiederum deutlich, dass die Desoxyhypusinsynthese

ein vielversprechendes, alternatives Target in der anti-retroviralen Therapie darstellt.^[93]

Allein aufgrund der Molekülgröße weist CNI-1493 **6** jedoch eine unzureichende Bioverfügbarkeit auf,^[94] sodass in einer Kooperation der Forschungsgruppen um J. HAUBER, C. MEIER und M. RAREY daraufhin nach neuen Inhibitoren gesucht wurde.^[86,91]

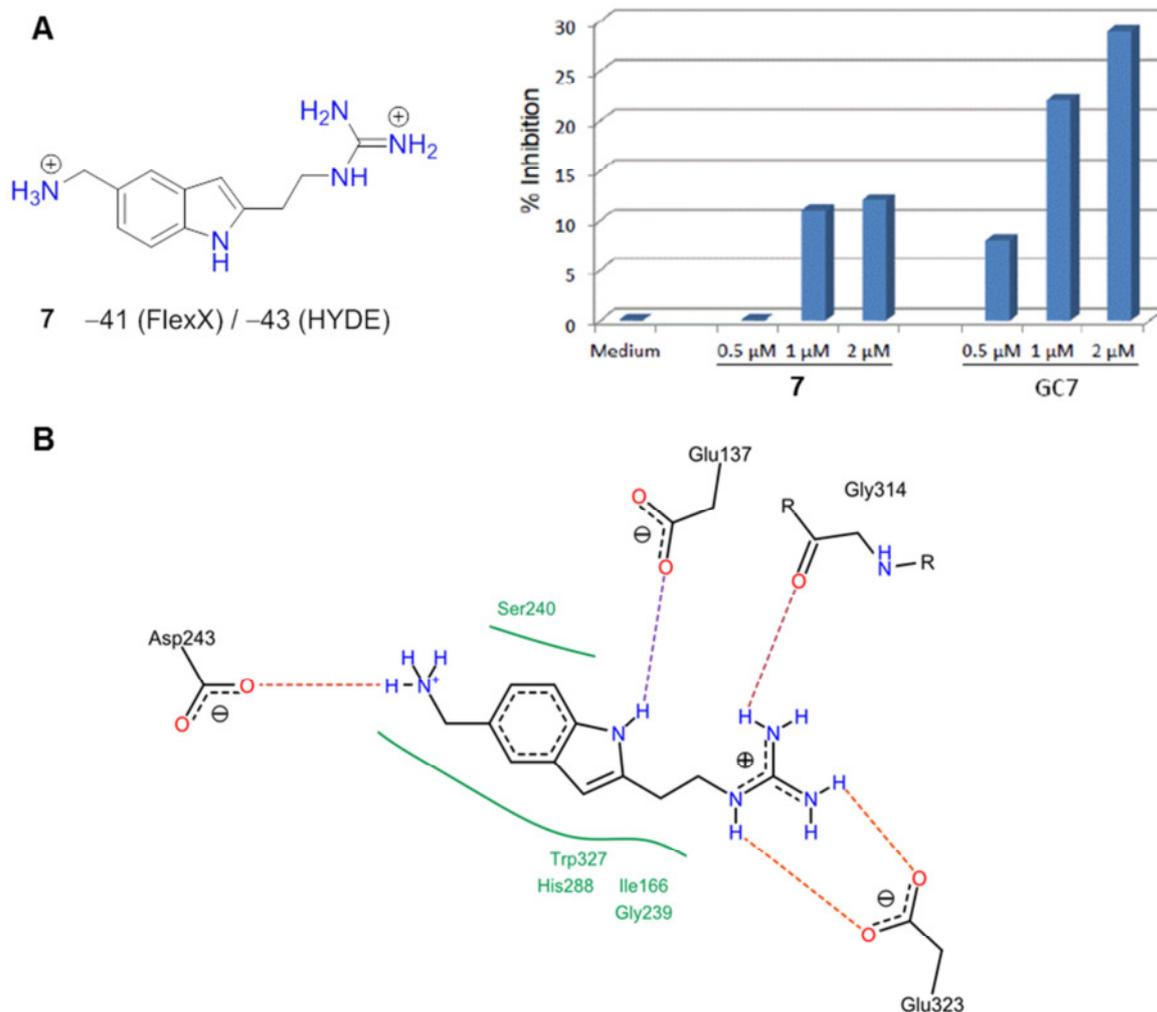


Abbildung 11: **A)** Aktivität von Verbindung **7** gegen HIV-1 in PM1-Zellen mit GC7 **5** als Positivkontrolle. **B)** Bioinformatische Berechnung des Bindungsmodus von Verbindung **7** zum aktiven Zentrum der DHS.^{[86](mod.)}

Basierend auf den publizierten Röntgenkristallstrukturen der DHS sowie dem hochpotenten, bekannten Inhibitor GC7 **5** wurde ein rationales, virtuelles Wirkstoffdesign durchgeführt. Dabei wurden sowohl struktur- als auch ligandbasierte Methoden angewendet. Nach dem Durchlaufen mehrerer Optimierungszyklen wurde u. a. für die Verbindung **7** eine hohe Bindungsaffinität vorhergesagt (s. Abb. 11A).

Das aromatische Indol-Kernfragment sollte laut Berechnung π - π -Wechselwirkungen zu Trp327, und die Amino- sowie Guanidinoeinheit als leicht protonierbare Gruppen Ionenpaar- und/oder Wasserstoffbrückenbindungen in der Peripherie eingehen (vgl. Abb. 11B, S. 24). Nach erfolgreicher, mehrstufiger Synthese konnte Verbindung **7** schließlich im *in vitro* DHS-Assay als Inhibitor mit einem IC_{50} -Wert $\approx 12 \mu\text{M}$ bestätigt werden. In HIV-1-infizierten Zellen konnte zudem bei einer Konzentration von $2 \mu\text{M}$ des Indols **7** eine moderate Inhibitionsrate von 14% erreicht werden, ohne cytotoxische Effekte hervorzurufen (s. Abb. 11A, S. 24).^[86,88]

Da GC7 **5** deutlich höhere Aktivitätswerte aufwies, wurde die von M. SCHRÖDER et al. entwickelte Verbindung **7** als neue Leitstruktur für Versuche zur weiteren Optimierung verwendet.^[95] Durch Variation der Alkylkettenlänge in Position 2 des Indols konnte jedoch nur eine vergleichsweise schwache oder gar keine Inhibition der Desoxyhypusinsynthese erhalten werden (vgl. Abb. 12).

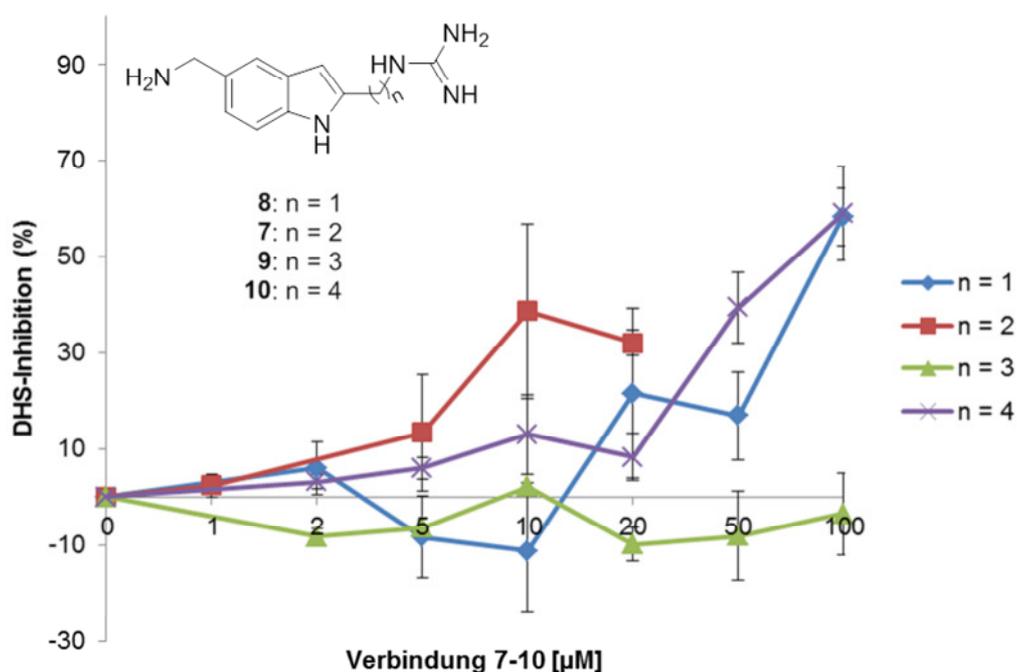


Abbildung 12: Inhibition der DHS durch die 2,5-substituierten Indole **7-10**.

Obwohl bspw. CNI-1493 **6** bereits in mehreren klinischen Studien (Morbus Crohn^[96], Krebs^[97]) untersucht wurde, ist bislang keine Verbindung zur Hemmung der Desoxyhypusinsynthese als Arzneimittel zugelassen. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit zur weiteren Entwicklung neuer DHS-Inhibitoren beispielsweise für die potentielle Anwendung in der antiretroviralen Chemotherapie, für die im Rahmen

dieser Dissertation u. a. die im oben beschriebenen rationalen Wirkstoffdesign erhaltenen Ergebnisse weiter verfolgt werden sollten.

2.3 Die Dihydroorotat-Dehydrogenase: Aufbau, Funktion und Einsatz als therapeutisches Target für Breitband-Virostatika

Tropenkrankheiten, wie hämorrhagische Fiebererkrankungen und bestimmte Encephalitis-Arten sind schwer infektiös und können durch eine Vielzahl diverser viraler Krankheitserreger ausgelöst werden.^[4] Bedeutsame Vertreter sind bspw. die *Bunyaviridae*, die mit über 350 identifizierten Mitgliedern die größte RNA-Virusfamilie darstellen. Die erstmalige Isolierung eines Bunyavirus erfolgte 1943 in dem namensgebenden Ort Bunyamwera in Uganda.^[98] Aufgrund der Entstehung einer zunehmend globalen Bedrohung ist es zwingend notwendig, die Wirkstoffentwicklung in diesem Bereich weiter voranzutreiben. Virale Targets wie z. B. die RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRp) werden bereits zur Behandlung derartiger Erkrankungen adressiert.^[99] Da die Enzyme der verschiedenen Virus-Spezies jedoch selten konserviert vorliegen, ist es für die Entwicklung eines Breitband-Virostatikums folglich meist sinnvoller, ein zelluläres Target zu wählen,^[100] wobei sich die Dihydroorotat-Dehydrogenase als geeignet erwiesen hat.^[101]

2.3.1 Gemeinsamkeiten in der viralen Replikation als Grundlage für Breitband-Virostatika: die Notwendigkeit der Nucleotid-Biosynthese

Im Gegensatz zu Antibiotika sind antivirale Wirkstoffe meistens lediglich auf einen Virus oder eine Virusgruppe beschränkt (*one drug - one bug*, vgl. Abb. 13, S. 27).^[102] Der Bedarf an Wirkstoffen gegen virale Infektionen, die vornehmlich in Entwicklungsländern auftreten und meist durch Arthropoden, wie Zecken und Stechmücken, oder Nagetiere übertragen werden, ist jedoch hoch.^[4] Das Entstehen neuartiger Virus-Spezies sowie das erneute Vorkommen bereits bekannter führt zu Krankheitsausbrüchen, die pandemisches Potential besitzen. Um derartige Phänomene effektiv behandeln zu können, werden bspw. Breitband-Virostatika entwickelt. Neben dem direkten Adressieren der Pathogene (*one drug - multiple bugs, virus-targeted*, vgl. Abb. 13, S. 27), bei dem meist virale Polymerasen, die für die Synthese neuer Nucleinsäuren in der Regel anhand einer Matrize und somit für die Vervielfältigung des Genoms notwendig sind, das gemeinsame Target darstellen, kann auch der Wirt

selbst das Ziel der Wirkstoffentwicklung sein (*one drug - multiple bugs, host-targeted*, vgl. Abb. 13). Zwei grundsätzliche Strategien, die dabei gewählt werden können, sind zum einen die Interferenz mit der viralen Replikation und zum anderen das Auslösen von Immunreaktionen. Aus kosten- und zeitsparenden Gründen erfolgt hierbei häufig eine Orientierung an bereits vorhandenen Arzneimitteln gegen Krebs, sowie metabolische oder cardiovaskuläre Erkrankungen, die derart für einen neuen Zweck eingesetzt werden.^[100,102]

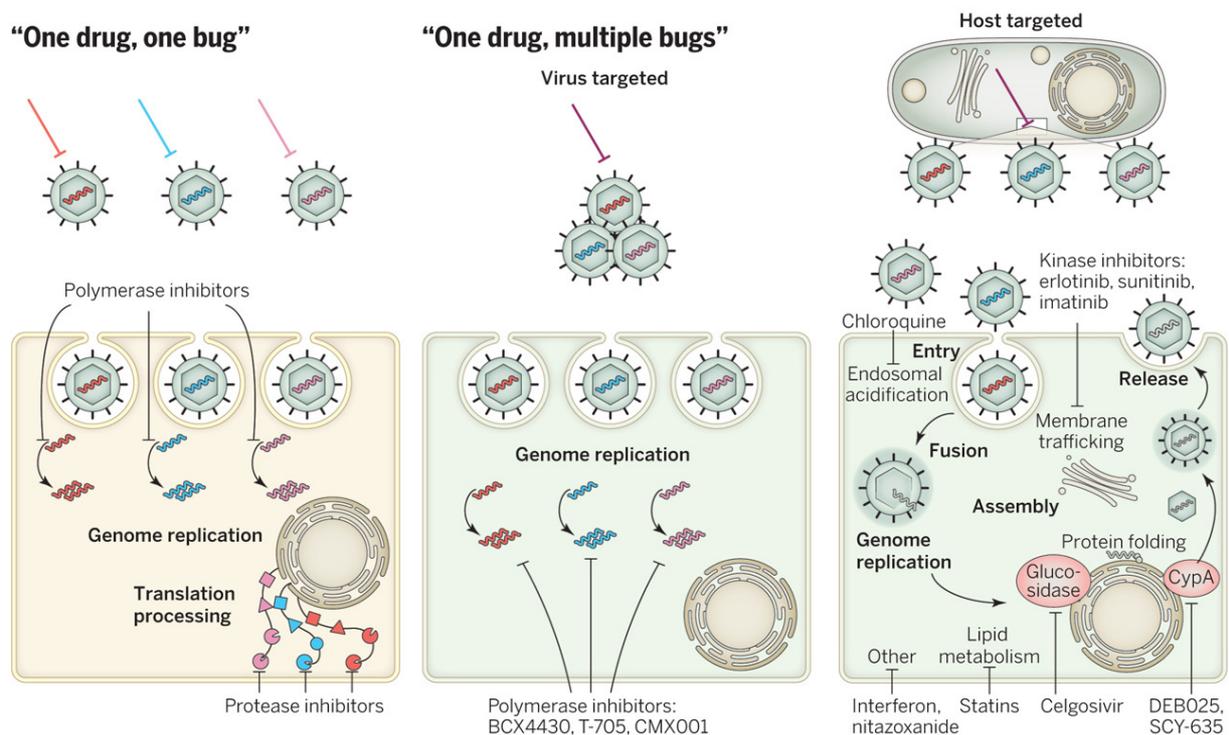


Abbildung 13: Inhibition eines einzelnen Virus (links) im Vergleich zur Inhibition mehrerer Virus-Spezies durch Adressierung gemeinsamer viraler (Mitte) oder zellulärer (rechts) Targets.^[100]

Breitband-Virostatika bieten viele Vorteile. Aufgrund ihrer multiplen Wirksamkeit sind sie nicht nur ökonomisch sinnvoll und können bei einer fehlenden Schnelldiagnose zum Einsatz kommen, sondern weisen darüber hinaus häufig eine geringere Resistenzanfälligkeit auf. Ein Nachteil kann jedoch das Eingreifen in ein komplexes Netzwerk an Zellinteraktionen und die möglicherweise damit einhergehende Toxizität sein. Die Toleranz einer solchen ist dabei abhängig von dem Ausmaß der viralen Bedrohung und der Behandlungsdauer mit dem jeweiligen Wirkstoff. Daraus kann folglich ein schmales therapeutisches Fenster resultieren. Weiterhin kann sich die Übertragung positiver *in vitro* Ergebnisse auf die *in vivo* Anwendung als problematisch gestalten. Systemische Mechanismen können eventuell den

inhibitorischen Effekt kompensieren, was im zellbasierten Assay zunächst noch nicht ersichtlich ist.^[100,103]

Das Konzept des Breitband-Virostatikums wurde erstmals 1972 mit dem Nucleosidanalogen Ribavirin **11** (s. Abb. 14) von R. W. SIDWELL et al. eingeführt.^[104] Das Guanosin- und Adenosin-Analogon ist gegen eine Vielzahl von RNA- und DNA-Viren aktiv, wie beispielsweise das Hepatitis-C- (HCV)^[105], Lassa- (LASV)^[106] oder Krim-Kongo-Hämorrhagisches-Fieber-Virus^[107], und wird bereits als Arzneistoff eingesetzt. Der Wirkmechanismus ist bislang noch nicht vollständig aufgeklärt. Nach der Phosphorylierung zum Mono- bzw. Triphosphat innerhalb der Zelle kann Ribavirin **11** vermutlich auf drei mögliche Arten in die Replikation des Virus eingreifen: über eine direkte Inhibition der viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerase; eine Inhibition der zellulären Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), was zu einem Mangel an Guanosintriphosphat (GTP) führt; oder über eine letale Mutagenese der viralen RNA.^[108,109] Nachteil einer Therapie mit Ribavirin **11** sind zum Teil schwere Nebenwirkungen wie u. a. hämolytische Anämie, Dermatitis, Dyspepsie und Anorexia.^[110] Des Weiteren ist der Einsatz von Ribavirin **11** gleichwohl limitiert, so zeigt es keine oder nur geringe antivirale Aktivität gegen beispielsweise das Ebola-, Gelbfieber- (YFV) oder Dengue-Virus (DENV).^[111]

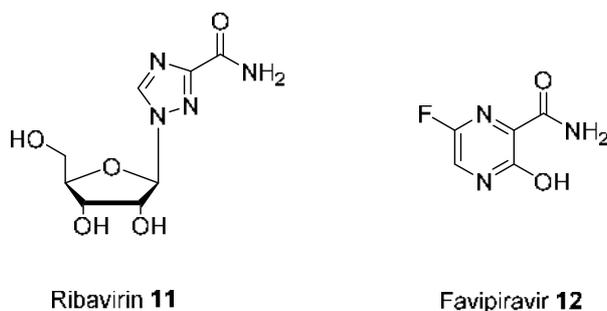


Abbildung 14: Beispiele bekannter Breitband-Virostatika.

Einen Wirkstoff mit hingegen höherer Aktivität und Selektivität stellt Favipiravir **12** (T-705, s. Abb. 14) dar, welches 2002 von Y. FURUTA et al. zunächst als aktiv gegen das Influenza-Virus (IFV) getestet worden ist.^[112] Darüber hinaus stellte sich der Heterocyclus ebenso als wirksam gegen diverse RNA-Viren wie z. B. Vertreter der *Bunya-* und *Flaviviridae* sowie viele weitere heraus und wurde bereits als Notfall-Medikament gegen das Ebola-Virus verabreicht.^[99,113,114] Nach einer intrazellulären Phosphoribosylierung inhibiert das entsprechende Nucleotid die virale RdRp.^[115]

T-705 **12** ist zwar in Japan seit 2014 zur Behandlung von Influenza zugelassen, die anderen Viren betreffend liegen jedoch meist lediglich *in vitro* Daten sowie Tiermodellstudien vor, sodass der Wirkstoff sich in diesen Fällen noch in der Entwicklung befindet. Zudem kann eine eventuelle Resistenzbildung nicht gänzlich ausgeschlossen werden.^[99]

Für die Entwicklung eines Breitband-Virostatikums auf Basis eines zellulären Proteins oder Prozesses sind sehr vielfältige Möglichkeiten vorhanden. Als Targets verwendet werden bislang beispielsweise die α -Glucosidase oder Cyclophilin A, die an der Proteinfaltung beteiligt sind, oder Kinasen (z. B. GAK, AAK1) als Regulatoren des intrazellulären viralen Transports. Außerdem kommen zelluläre Mechanismen wie die Biosynthese und der Metabolismus von Lipiden oder Nucleotiden in Frage (vgl. Abb. 13, S. 27).^[100,116]

Nucleotide sind Bestandteile der Nucleinsäuren (DNA und RNA) und dienen somit als Speicher der genetischen Information. Darüber hinaus sind sie in zahlreichen zellulären Prozessen involviert, z. B. als Energieüberträger (ATP), in Biosynthesen sonstiger Moleküle (in Form von Cofaktoren (Coenzym A) oder anderweitigen Derivaten (UDP-Glucose)) sowie in der Signaltransduktion (cAMP). Strukturell erfolgt die Einteilung je nach Nucleobase in die zwei Klassen der Purine (Adenin und Guanin) und der Pyrimidine (Cytosin, Thymin und Uracil **13**). Nucleotide sind nicht essentiell, sondern werden vom Körper selbst synthetisiert und abgebaut.^[117]

Zur Replikation ihres Genoms sind Viren auf einen ausreichenden Nucleotid-Pool in der Zelle angewiesen, weswegen sich die Hemmung der Biosynthese als eine Möglichkeit in der antiviralen Therapie anbietet.^[118] Eine bereits genannte Methode stellt die Inhibition der IMPDH durch Ribavirin **11** dar, was zu einer ungenügenden Konzentration des Purinnucleotids GTP in der Zelle führt, welches dementsprechend für den Einbau in die virale RNA nicht hinreichend zur Verfügung steht.^[108,109] Ferner ist der Pyrimidin-Metabolismus ebenso für die virale Replikation von signifikanter Bedeutung.^[118] Die Biosynthese der Nucleotide kann über zwei verschiedene Prozesse erfolgen: entweder über die *de novo* Synthese, einem schrittweisen Aufbau aus kleinen, einfachen Molekülen, oder über den *salvage pathway*, einer Wiederverwertung der entsprechenden Abbauprodukte.^[12]

An der *de novo* Synthese von Uridinmonophosphat **14** (UMP) sind insgesamt sechs Enzyme beteiligt (vgl. Abb. 15, S. 31). Im ersten Schritt wird Carbamoylphosphat **15**

aus Hydrogencarbonat, Glutamin **16** und zwei Molekülen Adenosintriphosphat gebildet. Diese Reaktion wird sukzessiv durch die Carbamoylphosphat-Synthetase II katalysiert. Zunächst wird Hydrogencarbonat durch ATP zu Carboxyphosphat phosphoryliert. Dabei kommt es zu einer Freisetzung von ADP. Das Carboxyphosphat reagiert daraufhin mit der Ammoniumgruppe des Glutamins **16**, sodass anorganisches Phosphat und Carbaminsäure entstehen, die im Folgenden durch ein zweites Molekül ATP zu Carbamoylphosphat **15** phosphoryliert wird. Im zweiten Schritt katalysiert die Aspartat-Transcarbamoylase die Reaktion des Carbamoylphosphats **15** mit Aspartat **17** unter der Bildung von Carbamoylaspartat **18**. Der anschließenden Cyclisierung zu Dihydroorotat **19** katalysiert durch die Dihydroorotase folgt eine Oxidation zu Orotat **20** unter Verbrauch von Flavinmononucleotid **21** (FMN). Dieser Schritt wird als einziger durch ein mitochondriales Enzym, die Dihydroorotat-Dehydrogenase, durchgeführt, wohingegen die restlichen Reaktionen im Cytosol stattfinden. Ist der Heterocyclus Orotat **20** aufgebaut, erfolgt die Kupplung mit einer aktivierten Riboseeinheit in Form von 5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat (PRPP). Die Triebkraft hinter der Bildung des Pyrimidinnucleotids Orotidinmonophosphat **22** (OMP) ist die Hydrolyse des Pyrophosphats durch das entsprechende Enzym Orotat-Phosphoribosyltransferase. Im letzten Schritt erfolgt unter Katalyse der OMP-Decarboxylase schließlich die Decarboxylierung des OMPs **22** zu Uridinmonophosphat **14**, das als Vorläufer-Verbindung der weiteren Pyrimidin-Nucleotide gilt.^[12,117]

Der Pyrimidin-Stoffwechsel in Form des *salvage pathways* ist ein Recyclingprozess, der eine energieeffizientere Alternative zur *de novo* Synthese darstellt. Aus der Nahrung aufgenommene oder mittels Katabolismus erhaltene Nucleobasen können derart zu Nucleotiden metabolisiert werden. Die Synthese wird üblicherweise in zwei Stufen vollzogen, bei der zuerst die Pyrimidinbase durch eine entsprechende Phosphorylase zum Nucleosid umgesetzt und dieses anschließend durch eine Kinase phosphoryliert wird. Dieser Vorgang kann jedoch auch erfolgen, indem Ribose-5-phosphat in der aktivierten Form PRPP direkt an die Nucleobase gekuppelt wird (exemplarisch dargestellt für Uracil **13** in Abb. 15, S. 31).^[12,119]

Unabhängig davon auf welchem Weg das Uridinmonophosphat **14** erhalten wurde, kann dieses im Folgenden erst durch die UMP-Kinase zum entsprechenden Di- und daraufhin durch die Nucleosiddiphosphat-Kinase zum Triphosphat phosphoryliert

werden. Außerdem gilt UMP **14** als Vorläufer-Verbindung zur Bildung der weiteren Pyrimidin-Nucleotide: der Cytidin-, Desoxycytidin- und Thymidinphosphate.^[12]

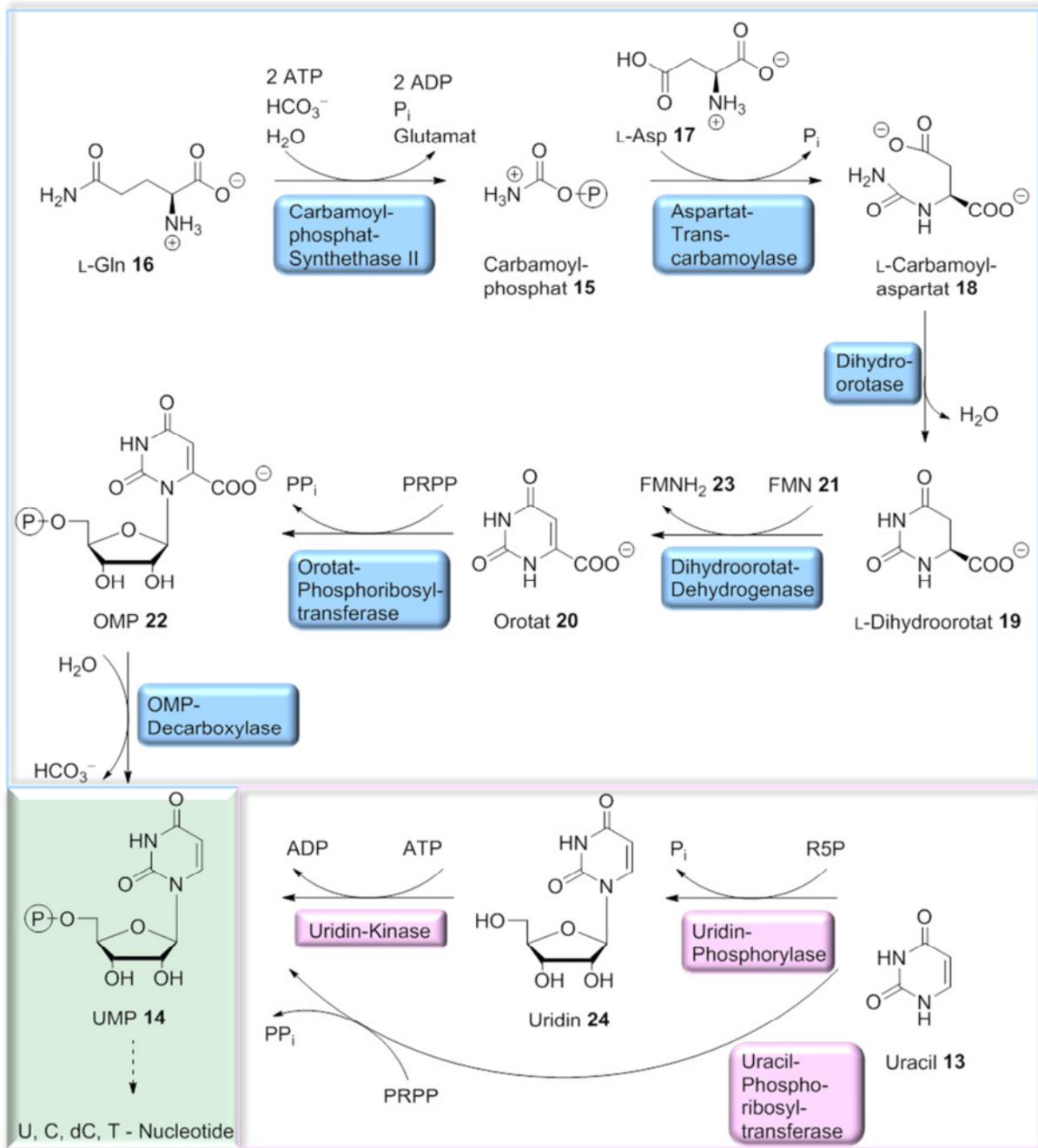


Abbildung 15: De novo Synthese (blau) und salvage pathway (rosa) von Uridinmonophosphat **14**.

In den meisten langsam proliferierenden Zellen spielt die *de novo* Synthese im Vergleich zum *salvage pathway* eine untergeordnete Rolle.^[120] Viren besitzen jedoch einen erhöhten Bedarf an Nucleotiden zur Vervielfältigung ihres Genoms und sind folglich zusätzlich zum *salvage pathway* auf deren *de novo* Synthese angewiesen,

sodass sich hierbei eindeutig eine Möglichkeit zur Differenzierung ergibt.^[121] Eine gezielte Inhibition eines Enzyms der *de novo* Pyrimidin-Synthese wie z. B. der Dihydroorotat-Dehydrogenase kann demzufolge zu einer Hemmung der viralen Replikation gleich mehrerer, verschiedener Virustypen führen und besitzt daher ein hohes Potential als therapeutisches Target.^[101]

2.3.2 Die Dihydroorotat-Dehydrogenase: Enzym der *de novo* Pyrimidin-Biosynthese

Die Dihydroorotat-Dehydrogenase katalysiert den vierten Schritt der *de novo* Pyrimidin-Biosynthese: die Oxidation von Dihydroorotat **19** zu Orotat **20** unter der Reduktion von Flavinmononucleotid **21** zu Dihydroflavinmononucleotid **23** (FMNH₂, vgl. Abb. 16, S. 33).^[12] Die humane DHODH ist ein aus 396 Aminosäuren bestehendes Redox-Enzym,^[122] das der Klasse 2 (höhere Eukaryoten und gramnegative Bakterien) der DHODH-Typen^[123,124] zugeordnet ist. Gemeinsame Merkmale der als Typ 2 klassifizierten DHODHs sind das Verwenden eines Serinrestes als katalytische Base sowie von Ubichinon-10 **25** (auch Coenzym Q₁₀ oder nur Q₁₀) als Oxidans des Cofaktors FMNH₂ **23**.^[125] Im Fall der gramnegativen Bakterien liegt das Enzym an der Zellmembran,^[126] bei höheren Eukaryoten an der inneren Mitochondrienmembran gebunden vor.^[127,128]

Die ersten Kristallstrukturen der humanen DHODH wurden im Jahr 2000 von S. LIU et al. im Komplex mit zwei Inhibitoren, einem Brequinar-Analogon **26** (PDB: 1D3G) und Teriflunomid **27** (PDB: 1D3H), erhalten (vgl. Abb. 18&19, S. 36&37). Das Enzym besitzt zwei Domänen, eine große C-terminale (Met78 - Arg396), sowie eine kleinere N-terminale Domäne (Met30 - Leu68), die über einen *extended loop* miteinander verbunden sind. Die C-terminale Domäne besteht aus einem α/β -Fass, in dessen Zentrum sich acht parallele β -Faltblätter befinden, die von acht α -Helices umgeben werden. Oberhalb des Fasses liegen drei kurze antiparallele β -Faltblätter, die eine rigide Flanke nahe des Zentrums der Redoxreaktion bilden. Außerdem flankieren zwei weitere antiparallele β -Faltblätter den unteren Teil (vgl. Abb. 17, S. 34).^[125]

Die N-terminale Domäne besteht aus zwei α -Helices und befindet sich seitlich des α/β -Fasses (vgl. Abb. 17, S. 34). Sie formt den Eingang eines Tunnels zum aktiven Zentrum und scheint verantwortlich für die Assoziation zur mitochondrialen Membran zu sein, da sie an der Oberfläche einen hydrophoben Bereich besitzt, der in das

Innere der Membran vordringen kann. Parallel dazu weist die *N*-terminale Domäne eine positiv geladene Peripherie auf, die mit den negativ geladenen Kopfgruppen der Phospholipide interagieren könnte. Am Ende dieses Tunnels liegen einige geladene und polare Seitenketten vor. Das Q₁₀ **25**, das ohne weiteres in die innere Mitochondrienmembran diffundieren kann, nutzt diesen Tunnel als Zugang zum aktiven Zentrum für die Redoxreaktion mit FMNH₂ **23** und steht über die Kopfgruppe in Wechselwirkung mit den hydrophilen Aminosäuren. Tief in der Bindetasche binden das natürliche Substrat Dihydroorotat **19**, sowie der Cofaktor FMN **21**.^[125]

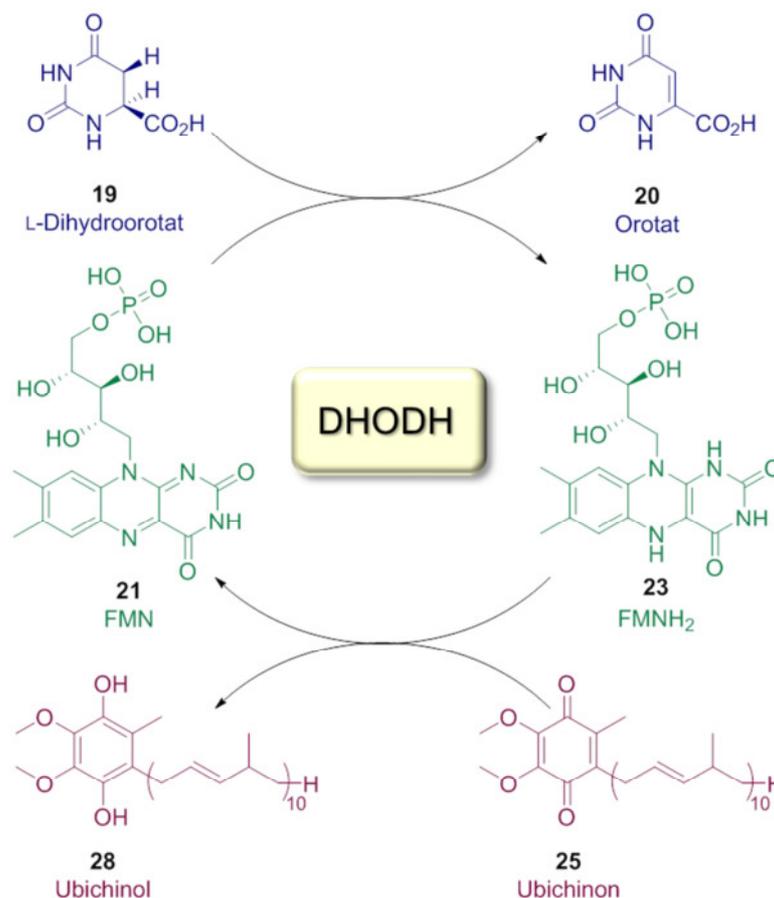


Abbildung 16: Durch die DHODH katalysierte Redoxreaktionen.

Kinetische Studien an boviner DHODH haben gezeigt, dass die katalytische Base Ser215 die Reaktion initiiert, indem es das Proton an der C5-Position des Dihydroorotats **19** abstrahiert, woraufhin das Proton an C6 auf den Cofaktor **21** übertragen wird. Bevor das nächste Substrat umgesetzt werden kann, wird das FMNH₂ **23** durch das Ubichinon-10 **25** reoxidiert. Das resultierende Ubichinol **28** diffundiert auf gleichem Weg zurück und steht dort als Elektronenüberträger in der mitochondrialen Atmungskette zur Verfügung.^[125]

2008 konnte von B. WALSE et al. die erste inhibitorfreie Kristallstruktur des Proteins (PDB: 2PRM) erhalten werden (s. Abb. 17). Im Vergleich zu den Inhibitor-gebundenen Strukturen, bei denen sich die Seitenketten der Aminosäuren im hydrophoben Tunnel an die gebundenen Moleküle anpassen können, zeigten sich nur leichte Konformationsänderungen im freien Bereich der Bindungsstelle des Ubichinons.^[129]

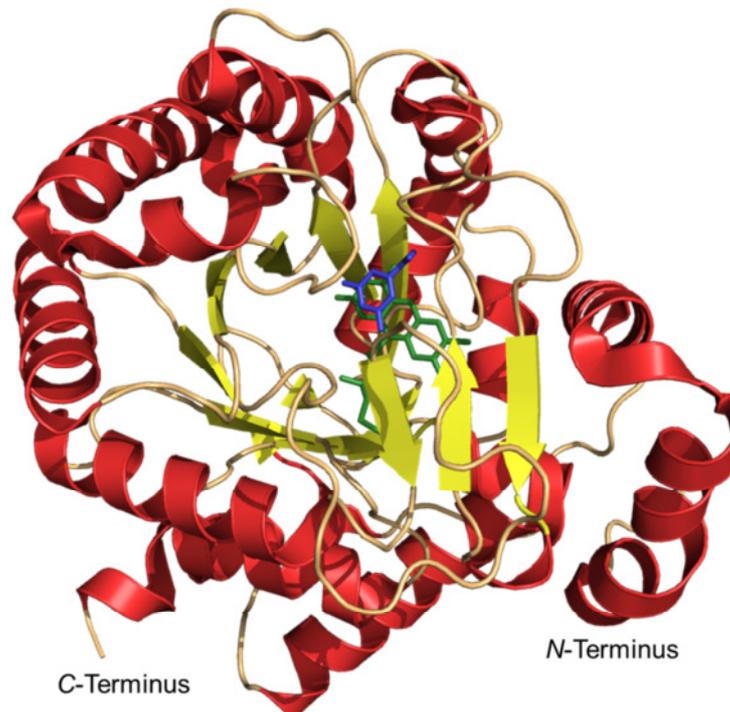


Abbildung 17: Kristallstruktur der DHODH (PDB: 2PRM) mit gebundenem Substrat Dihydroorotat **19** (blau) und Cofaktor FMN **21** (grün).

Der zelluläre Grundbedarf an Nucleotiden zur Synthese von Nucleinsäuren, Membranlipiden und Glycoproteinen ist in der Regel durch den *salvage pathway* gedeckt.^[120,130] Schnell proliferierende Zellen, wie Zellen des Immunsystems^[131] oder Tumorzellen^[132], und außerdem viral infizierte Zellen^[121] sind jedoch stark abhängig von der *de novo* Synthese. Infolge einer Hemmung dieser vermehrten Produktion können Einschränkungen in Zellwachstum und -teilung resultieren. Dies kann für diverse therapeutische Zwecke genutzt werden, beispielsweise bei Autoimmunerkrankungen, wie psoriatischer^[133] oder rheumatoider Arthritis^[134], Lupus^[135] oder multipler Sklerose^[136], der Prophylaxe von Transplantatabstoßungen^[137], in der Krebstherapie, z. B. bei Leukämie^[138] oder malignen Melanomen^[139] sowie bei viralen Infektionen, u. a. IFV^[140], HCV^[101] oder Dengue-Virus^[141].

Eine Inhibition der Dihydroorotat-Dehydrogenase und damit einhergehend des zellulären Pyrimidin-Nucleotid-Levels kann mittels verschiedener Strategien erreicht werden. Die naheliegendste Methode ist das Verwenden von kompetitiven Analoga des Substrates Dihydroorotat **19**. Pyrimidin-Derivate wie Dihydro-5-azaorotat und (*Z*)-Dihydro-5-methylorotat sind mit K_i -Werten von 9 und 694 μM jedoch als vergleichsweise schwache DHODH-Inhibitoren einzuordnen.^[142]

Eine indirekte Inhibition kann mit Verbindungen wie Myxothiazol oder Antimycin A über eine Hemmung des Cytochrom-*bc*₁-Komplexes der mitochondrialen Atmungskette erfolgen, die die Oxidation des Ubichinols **28** katalysiert.^[143] Das Ubichinon **25** kann dementsprechend nicht regeneriert werden und steht folglich nicht für die Redoxreaktion der DHODH zur Verfügung, sodass der Umsatz des Substrates verhindert wird.^[144,145]

Es können auch Strukturanaloga des Ubichinon **25** selbst eingesetzt werden, die anstelle dessen im hydrophoben Zugangstunnel zum aktiven Zentrum binden. Derart wird eine Inhibition der Reoxidation des Cofaktors FMNH₂ **23** bewirkt, was sich als überaus effektive Methode zur Hemmung der DHODH herausgestellt hat.^[125] Als einer der potentesten DHODH-Inhibitoren gilt Brequinar **29** (s. Abb. 18, S. 36) mit einem IC₅₀-Wert von 10 nM.^[146] Ursprünglich wurde es 1985 von D. L. DEXTER et al. zur Krebstherapie entwickelt.^[147]

Eine Cokristallstruktur der DHODH mit Brequinar **29** konnte 2006 von R. BAUMGARTNER et al. erhalten werden (nicht in der PDB hinterlegt), deren strukturelle Unterschiede zum bereits oben genannten zuvor publizierten Komplex mit einem Brequinar-Analoga **26** (PDB: 1D3G) vernachlässigbar sind (vgl. Abb. 18, S. 36).^[148] Einen der wichtigsten Beiträge zur Bindungsaffinität liefert das Carboxylat, das eine Salzbrücke zur Seitenkette des Arg136 und zusätzlich eine Wasserstoffbrückenbindung zum Gln47 bildet. Zum anderen kann der Biphenyl-Rest eine Vielzahl von hydrophoben Interaktionen am Eingang des Tunnels eingehen. Demzufolge sollte in der Entwicklung neuer potentieller Inhibitoren eine Anpassung an den amphiphilen Charakter der Bindungstasche erfolgen.^[125,148]

Neben dem eingangs geplanten Einsatz in der Antitumorthherapie, in der es sich in klinischen Studien aufgrund von auftretender Toxizität bei effektiven Dosen als nicht geeignet herausstellte,^[149] gilt Brequinar **29** zudem als potenter Immunsuppressor.^[150] Hier zeigte sich jedoch, wenn auch nicht im selben Maße, ein zu

schmales therapeutisches Fenster, um die erste klinische Phase erfolgreich zu bestehen.^[151] Brequinar **29** und dessen Analoga weisen außerdem ein breites antivirales Wirkspektrum auf, das beispielsweise das Dengue-^[152], Influenza-^[153] und Vesikuläre Stomatitis-Virus (VSIV)^[154] umfasst.

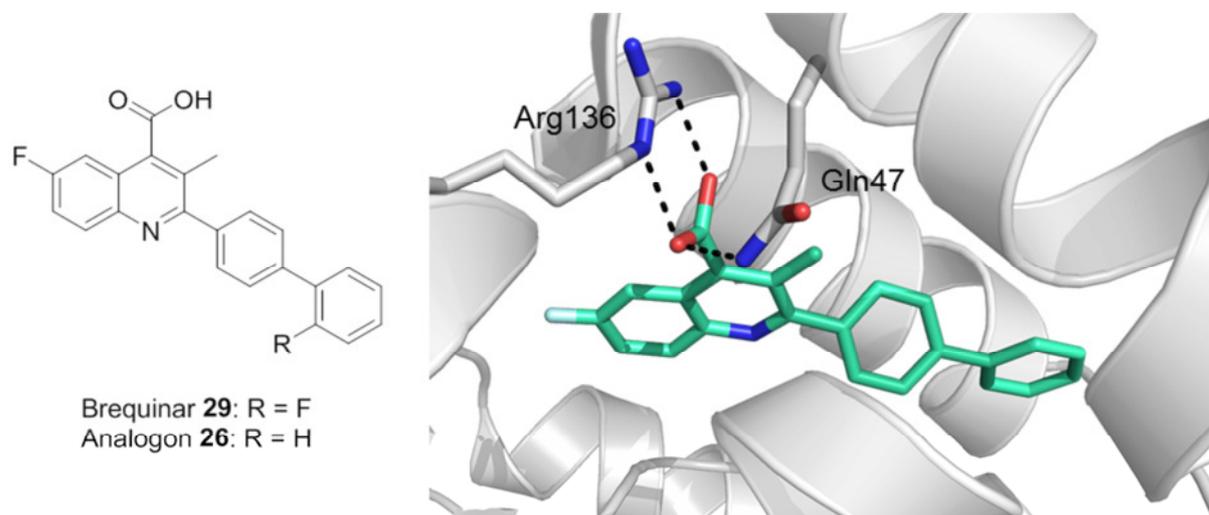


Abbildung 18: Ausschnitt der DHODH-Cokristallstruktur mit dem Inhibitor Brequinar-Analogon **26** (PDB: 1D3G).

Ein weiterer bekannter DHODH-Inhibitor ist das Teriflunomid **27**, das als aktiver Metabolit durch eine nicht-enzymatische baseninduzierte Ringöffnung des Prodrugs Leflunomid **30** im Blutplasma oder in der Darmschleimhaut gebildet wird (s. Abb. 19, S. 37).^[13] Während das Isoxazol **30** selbst *in vitro* keinerlei Effekt auf die DHODH ausübt, erreicht das freie Enol **27** einen IC_{50} -Wert von $0.3 \mu\text{M}$ am rekombinanten Enzym.^[146] Im Gegensatz zu Brequinar **29** besitzt Teriflunomid **27** folglich eine deutlich geringere Bindungsaffinität, was bereits im Vergleich der Bindungseigenschaften in beiden Cokristallstrukturen deutlich wird. Teriflunomid **27** bindet an derselben Position wie Brequinar **29** im vom Ubichinon **25** genutzten, hydrophoben Tunnel. Es bildet jedoch keine Salzbrücke zum Arg136, sondern eine energetisch schwächere Wasserstoffbrückenbindung über ein Wassermolekül mit der Carbonylgruppe. Eine weitere Wasserstoffbrückenbindung erfolgt über die Hydroxylgruppe des Enols an das Tyr356. Analog zum Biphenyl-Rest des Brequinars **29** kann auch hier der aromatische Ring hydrophobe Wechselwirkungen eingehen (vgl. Abb. 19, S. 37). Insgesamt sind jedoch weniger Interaktionen zwischen Enzym und Inhibitor vorhanden, was an der geringeren hydrophoben Oberfläche des kleineren Teriflunomids **27** liegt.^[125]

Leflunomid **30** wurde ursprünglich 1975 von G. HEUBACH et al. als Pestizid entwickelt,^[155] besitzt aber darüber hinaus auch antiproliferative^[156], immunmodulierende^[157] und antivirale (u. a. Cytomegalovirus (CMV)^[158] und Respiratorisches Synzytial-Virus (RSV)^[159]) Eigenschaften. 1998 wurde es schließlich als erster DHODH-Inhibitor für die Behandlung von rheumatoider Arthritis zugelassen,^[134] seit 2013 wird es ebenfalls in der aktiven Form für die Behandlung von multipler Sklerose verwendet.^[136] Ein Nachteil in der therapeutischen Anwendung ist jedoch die lange Plasma-Halbwertszeit von über 14 Tagen,^[160] sowie das Auftreten von starken Nebenwirkungen und Lebertoxizität.^[161,162]

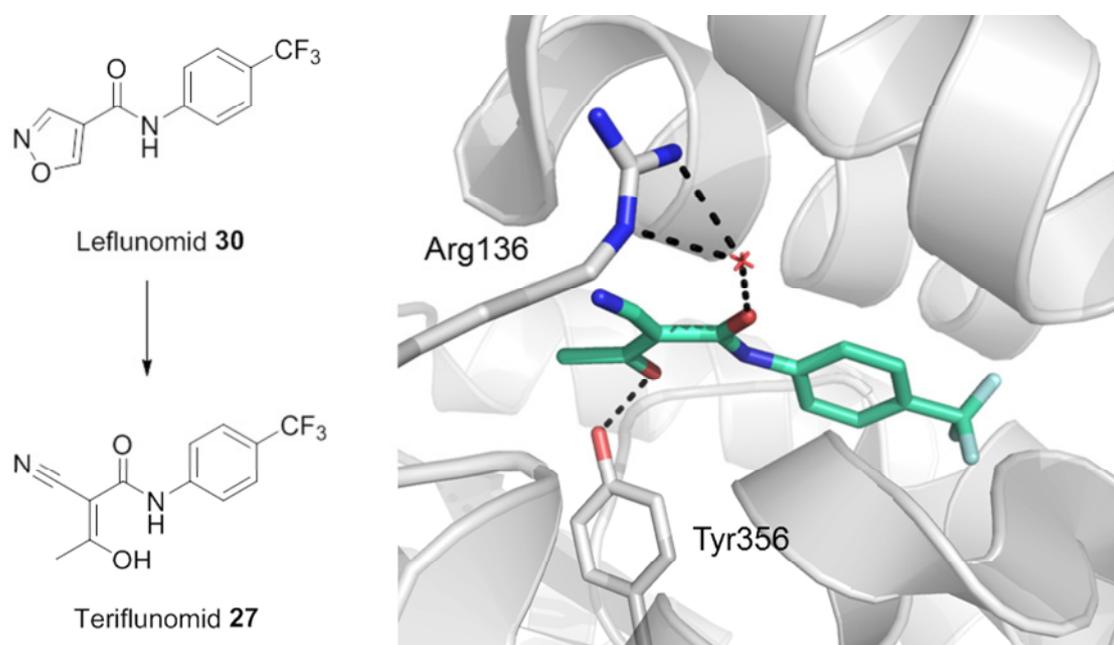


Abbildung 19: Ausschnitt der DHODH-Cokristallstruktur mit dem Inhibitor Teriflunomid **27** (PDB: 1D3H).

Neben den zwei genannten Verbindungen sind zahlreiche weitere DHODH-Inhibitoren mit einem breiten antiviralen Wirkspektrum in der Literatur beschrieben.^[13,101,141,161,163,164,165] Nichtsdestotrotz stellt die Dihydroorotat-Dehydrogenase als zelluläres Target in Zusammenhang mit viralen Erkrankungen ein relativ neues Forschungsgebiet dar, sodass bislang kein DHODH-Inhibitor in der antiviralen Therapie eingesetzt wird.^[13] Besonders im Hinblick auf die Toxizität bereits bekannter Inhibitoren und die bestehende Problematik den vorhandenen *in vitro* Effekt erfolgreich auf *in vivo* Modelle zu übertragen,^[118,166] ist es von hohem Interesse neue Strukturen zu entwickeln, die das Potential besitzen, als (Breitband)-Virostatika Anwendung zu finden.

3 Aufgabenstellung

Virale Infektionen fordern nach wie vor jährlich mehrere Millionen an Todesopfern weltweit, was die Notwendigkeit zur Forschung und Entwicklung in diesem Bereich der medizinischen Chemie besonders verdeutlicht. Seit der Zulassung des ersten antiviralen Medikamentes Idoxuridin 1963 wurden bislang 90 weitere Arzneimittel ergänzt, die sich auf 9 den Menschen infizierende Viren konzentrieren (Stand: April 2016). Nur 11 der 90 Wirkstoffe werden dabei für die Therapie von mehr als einer Virus-Art verwendet. Außerdem findet teilweise eine zulassungsüberschreitende Anwendung dieser Arzneimittel im „*off-label treatment*“ von neu auftretenden Viren statt.^[41]

Folglich ist das Interesse hoch, zum einen Alternativen zu bereits bestehenden Therapiemethoden zu bieten, um Resistenzentwicklungen zu vermeiden, und zum anderen effiziente Behandlungsmöglichkeiten von „*emerging viruses*“ mit möglichst breitem Anwendungsspektrum zu entwickeln. Im Rahmen dieser Dissertation wurde die Strategie gewählt, zelluläre Enzyme als Targets für virale Erkrankungen zu adressieren, die eine essentielle Rolle in der viralen Replikation einnehmen und deren Inhibition folglich zu einer Hemmung dieser führen kann. Als geeignete Targets haben sich die beiden zellulären Enzyme Desoxyhypusinsynthase und Dihydroorotat-Dehydrogenase herausgestellt, für die als Ziel dieser Arbeit jeweils neue effektive Inhibitoren ausgehend von zwei verschiedenen Startpunkten identifiziert werden sollten. Die ausbleibende Aktivierung eines ebenfalls zellulären Cofaktor für den nuklearen Export der viralen mRNA durch die DHS^[10,11] sollte dabei zur Inhibition des Retrovirus HIV genutzt werden, wohingegen die DHODH als entscheidendes Enzym der *de novo* Pyrimidin-Synthese^[12] zur Entwicklung eines Breitband-Virostatikums für Vertreter diverser RNA-Virus-Familien wie Bunya-, Flavi-, Toga-, Arena-, Filo-, Rhabdo-, Picorna-, Pneumo-, Paramyxo- und Reoviren, sowie für Exemplare der Herpesviren als Gattung mit DNA-Genom eingesetzt werden sollte.

Für die DHS wurde in vorherigen Arbeiten bereits ein rationales, computerbasiertes Wirkstoffdesign durchgeführt, sowie zahlreiche daraus hervorgegangene Verbindungen synthetisiert und in biologischen Assays evaluiert.^[86,88,95] Folglich war hier bereits eine Grundlage für weitere Forschungen geschaffen. Im Rahmen dieser Arbeit sollte eine weitere Verbindung **31** mit hoher vorhergesagter Affinität aus dem

in silico Design^[167] synthetisiert werden. Außerdem sollte eine Optimierung des DHS-Inhibitors **7** unabhängig von den bisher verwendeten computerbasierten Methoden erfolgen. Dafür wurden Substitutionsmuster und Kernfragment der Leitstruktur **7** variiert, um eine Struktur-Wirkungsbeziehung zu ermitteln und so neue DHS-Inhibitoren als potentielle Wirkstoffe gegen HIV zu erhalten (s. Abb. 20).

Die dargestellten Verbindungen sollten in Kooperation mit Mitarbeitern von J. HAUBER am Heinrich-Pette-Institut in Hamburg in einem DHS-Aktivitätsassay getestet werden. Des Weiteren sollte in Kooperation eine mögliche HIV-Inhibition der Verbindungen geprüft und eine Kristallisation der Desoxyhypusinsynthase sowohl mit der Leitstruktur als auch einer neuen Hitverbindung durchgeführt werden.

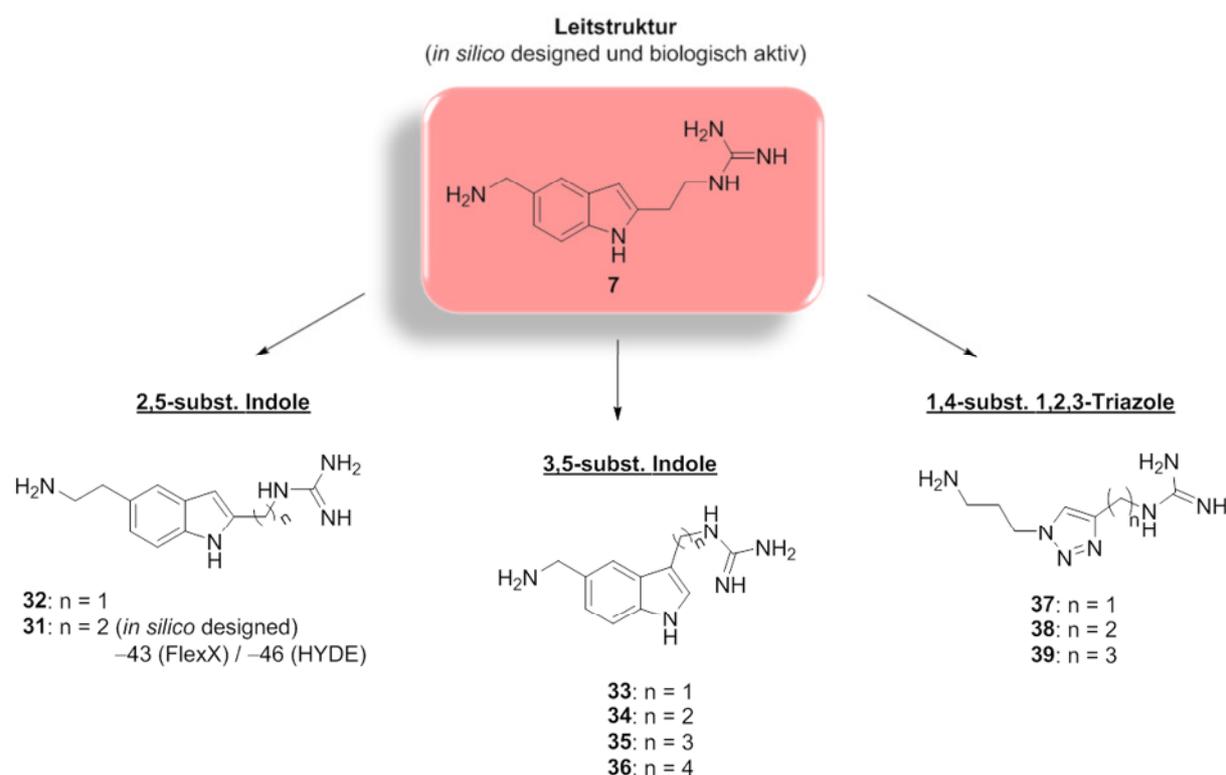


Abbildung 20: Auf der Leitstruktur **7** basierende zu synthetisierende Zielverbindungen **31-39**.

Im Fall der DHODH war zu Beginn des Projektes das Target als solches noch unbekannt, sodass dementsprechend weder eine Kristallstruktur noch literaturbekannte Inhibitoren für die Wirkstoffentwicklung genutzt werden konnten. Basierend auf drei strukturell ähnlichen Hitstrukturen eines von der Forschungsgruppe um G. QUERAT an der Aix-Marseille Universität (Frankreich) in u. a. Toskana-Virus-infizierten (TOSV) Zellen durchgeführten *High-Throughput-Screenings*^[168] sollten potentere Derivate ermittelt werden (vgl. Abb. 21, S. 40).

Die Synthese neuer Verbindungen sollte dabei im Hinblick auf Lipophilie, Flexibilität und Potential zur Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen mit gezielten Modifikationen an bestimmten Positionen der gegebenen Leitstrukturen **40-42** erfolgen. Anhand der anschließend von G. QUERAT ermittelten biologischen Aktivitäten sollte versucht werden, eine Struktur-Wirkungsbeziehung zu erkennen, um diese für den nächsten Optimierungszyklus zu nutzen. Neben der initialen Testung von Bunyaviren sollte zudem erkundet werden, ob das Anwendungsspektrum auf diverse Vertreter anderer Virusgattungen ausgeweitet werden kann. Eine Analyse der ADME-Eigenschaften ausgewählter Hitstrukturen sollte als nächster Schritt im Wirkstoffdesign erfolgen.

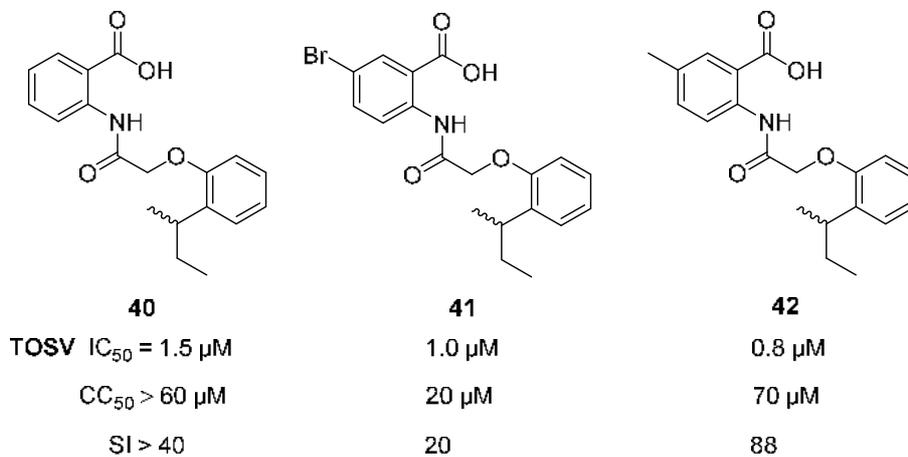


Abbildung 21: Aus dem *High-Throughput-Screening* gewonnene Leitstrukturen **40-42**.

Nachdem in Kooperation zudem das Targetenzym identifiziert und nachgewiesen werden konnte, sollte eine Cokristallisation der Dihydroorotat-Dehydrogenase mit einem neu entwickelten Inhibitor den Bindungsmechanismus darlegen.

4 Resultate und Diskussion

4.1 Entwicklung von Inhibitoren der Desoxyhypusinsynthese

Die Desoxyhypusinsynthese hat sich als geeignetes zelluläres Target zur Entwicklung von Therapeutika gegen das HI-Virus herausgestellt (s. Kap. 2.2.2, S. 19).^[11] Aufbauend auf den in einer Kooperation der Forschungsgruppen um J. HAUBER, C. MEIER und M. RAREY bereits gewonnenen Erkenntnissen^[86,88,95] wurden im Rahmen dieser Dissertation weitere Derivate als potentielle Inhibitoren der DHS ausgewählt (s. Abb. 20, S. 39), deren Synthese und biochemische Evaluierung in den folgenden Kapiteln vorgestellt werden.

Verbindung **31** wurde in dem von A. KOLODZIK durchgeführten *in silico* Design neben der Leitstruktur **7** als Hit mit der höchsten bioinformatisch berechneten Bindungsaffinität identifiziert.^[167] Ergänzend dazu wurde ein weiteres 2,5-substituiertes Indol **32** mit einer verkürzten Guanidinoalkylkette synthetisiert, um einen analogen Abstand zwischen den polaren Haftgruppen im Vergleich zur Leitstruktur **7** zu erreichen (s. Kap. 4.1.1, S. 42).

Des Weiteren wurde eine Änderung des Substitutionsmusters durch eine Verschiebung der Guanidinoalkylgruppe von der 2- auf die 3-Position des Indols erprobt (s. Kap. 4.1.2, S. 49). Um die Abmessungen der Bindungstasche zu erfassen, wurde wiederum eine Variation der Alkylkettenlänge durchgeführt.

Ein kleineres, aromatisches Kernfragment wurde mittels eines Triazols realisiert (s. Kap. 4.1.3, S. 59). Aufgrund der resultierenden höheren Flexibilität des Moleküls kann sich dieses im Vergleich zum relativ rigiden Indol eher an die Bindungstasche des Enzyms anpassen. Die interagierenden Gruppen können dabei vermutlich verbesserte Abstände und Winkel zueinander einnehmen, was eine positive Auswirkung auf die Bindungsaffinität zur Folge hätte. Darüber hinaus besitzt das Triazol im Gegensatz zum Indol Wasserstoffbrücken-Akzeptoren, die eventuell anderweitige Wechselwirkungen zum Enzym eingehen können. Die Molekülgröße sollte erneut im Bereich der Leitstruktur **7** liegen. Die Alkylkette ist lediglich auf Seiten der Guanidinogruppe variiert worden, da aus Sicherheitsgründen auf die Synthese kurzkettiger, organischer Azide verzichtet wurde.

Alle neun synthetisierten Verbindungen **31-39** wurden am Heinrich-Pette-Institut (Hamburg) mit freundlicher Unterstützung von S. KAPNOOR und J. CHEMNITZ aus der Arbeitsgruppe von J. HAUBER hinsichtlich ihres Inhibitionsvermögens gegenüber der Desoxyhypusinsynthese untersucht. Darüber hinaus wurde die antivirale Aktivität in HIV-infizierten Zellen von J. BALZARINI und D. SCHOLS am Rega-Institut der KU Leuven (Belgien) geprüft (s. Kap. 4.1.4, S. 67).

Am Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (Hamburg) wurden Kristallstrukturen der DHS sowohl mit der Leitstruktur **7** als auch mit einer Triazol-Verbindung **38** erstellt, sodass ein Vergleich der Bindungsmodi auch in Bezug auf GC7 **5** vorgenommen werden konnte (s. Kap. 4.1.5, S. 73). Die entsprechenden Experimente, sowie das Lösen der Kristallstrukturen wurden von S. D. CHATZIEFTHIMIOU aus der Arbeitsgruppe von M. WILMANNs durchgeführt.

4.1.1 Synthese der 2,5-substituierten Indole

Die Synthese der 2,5-substituierten Indole **31** und **32** sollte größtenteils nach einer von M. SCHRÖDER et al.^[86,88] etablierten Route erfolgen, die sich bereits bei der Darstellung der Leitstruktur **7** als effizient erwiesen hat. Die Schlüsselschritte sind retrosynthetisch in Abb. 22 aufgeführt.

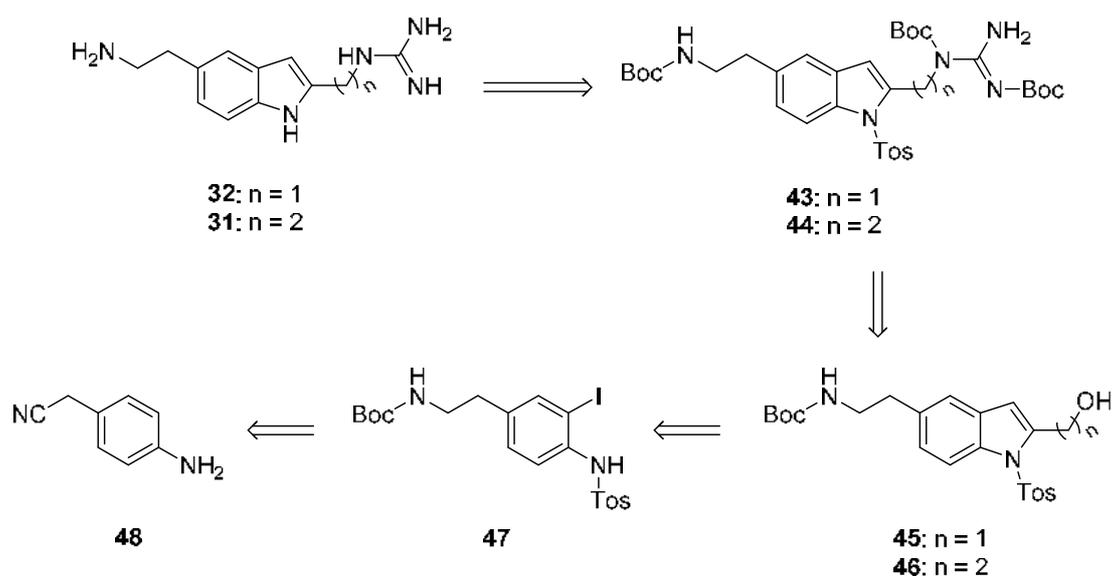


Abbildung 22: Retrosynthese der 2,5-substituierten Indole **31** und **32**.

Die Zielverbindungen **31** und **32** sollten nach Abspaltung der Schutzgruppen von Verbindung **43** bzw. **44** als Hydrochloride erhalten werden. Zuvor sollte die Boc-geschützte Guanidinogruppe durch Substitution einer Hydroxygruppe unter MITSUNOBU-Reaktionsbedingungen eingeführt werden. Der Aufbau der Indoleinheit sollte anhand einer *in situ* C-C-Kreuzkupplung und Ringschlussreaktion desselben Aryliodids **47** mit den entsprechenden Alkinolen erfolgen. Für die Cyclisierung sollte der aromatische Vorläufer mit einer Tosylgruppe aktiviert werden. Mit einer Boc-Gruppe sollte zudem die Aminoethylfunktion vor Nebenreaktionen geschützt werden, die zuvor aus dem entsprechenden Nitril generiert werden sollte. Als zusätzlicher Schritt zur publizierten Route^[86,88] sollte die Iodierung des kommerziell erhältlichen 4-Aminobenzylcyanids **48** den Beginn der Synthese darstellen.

Die Synthesen der aus dem *in silico* Design stammenden Verbindung **31** wurden von N. C. FOHRMANN durchgeführt und bereits in ihrer Bachelorarbeit^[169] beschrieben.

Das Benzylcyanid-Derivat **49** war im Vergleich zum 4-Amino-3-iodbenzonitril **50**, dem Vorläufer der Leitstruktur **7**, kommerziell nicht zu einem ähnlich günstigen Preis erhältlich, sodass die Iodierung des Aromaten selbst vorgenommen wurde. Die elektrophile aromatische Substitution am 4-Aminobenzylcyanid **48** wurde zunächst in Anlehnung an Y.-G. SUH et al.^[170] mit elementarem Iod durchgeführt (s. Abb. 23).

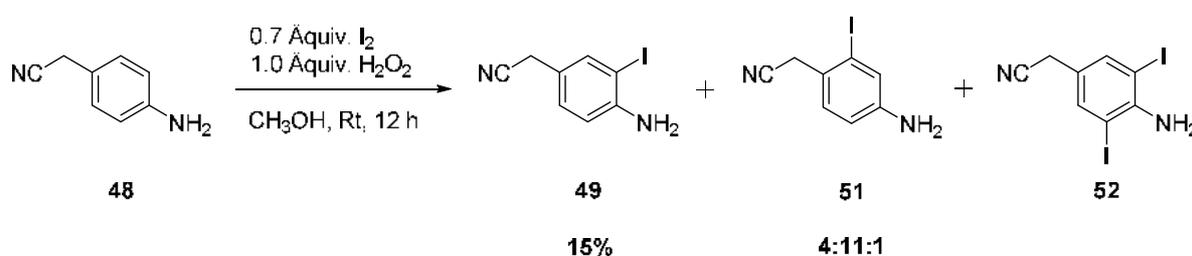


Abbildung 23: Iodierung von 4-Aminobenzylcyanid **48** mit elementarem Iod.

4-Aminobenzylcyanid **48** wurde in Methanol gelöst und mit 0.7 Äquivalenten Iod und 1.0 Äquivalenten Wasserstoffperoxid versetzt. Iod an sich ist nicht elektrophil genug, um die Aromatizität des Benzolringes aufzuheben, sodass eine Aktivierung durch ein Oxidationsmittel gewählt wurde. Durch die Oxidation zur Iodsäure konnte eine hinreichende Elektrophilie für die ursprünglich endotherme Reaktion erreicht werden. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung konnte 4-Amino-3-iodbenzylcyanid **49** in einer Ausbeute von 15% erhalten werden. Neben dem gewünschten Produkt sind außerdem als Hauptprodukt 4-Amino-2-iodbenzyl-

cyanid **51** sowie in geringen Mengen das doppelt-substituierte 4-Amino-3,5-diiodbenzylcyanid **52** entstanden. In Abb. 24 sind die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der entsprechenden Verbindungen im Vergleich dargestellt.

Die unterschiedlich iodierten Verbindungen lassen sich leicht im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum unterscheiden. Die doppelt-substituierte Verbindung **52** ist allein an der geringeren Gesamtzahl der Signale erkennbar. Aufgrund der Symmetrie des Moleküls ergeben die beiden äquivalenten aromatischen Protonen ein gemeinsames Signal in Form eines Singuletts, das durch den Einfluss der beiden entschirmenden Nachbarn stark tieffeldverschoben ist. Befindet sich das Iodatome in *ortho*-Position zur Aminogruppe wie es bei den Verbindungen **49** und **52** der Fall ist, liegt das entsprechende Signal der NH_2 -Funktion bei ca. 5 ppm. Befindet es sich in *meta*-Stellung wie bei der 2-Iodsubstituierten Verbindung **51**, erfährt es eine stärkere Tieffeldverschiebung zu 6 ppm. Dies gilt ebenso für das Proton H-2 in Verbindung **49** und **52** zwischen dem Iodatome und der Methylcyanidgruppe, das weniger stark entschirmt wird als das entsprechende Proton H-3 von Verbindung **51** zwischen dem Iodatome und der Aminogruppe, das dementsprechend eine höhere Tieffeldverschiebung zu ca. 8 ppm aufweist.

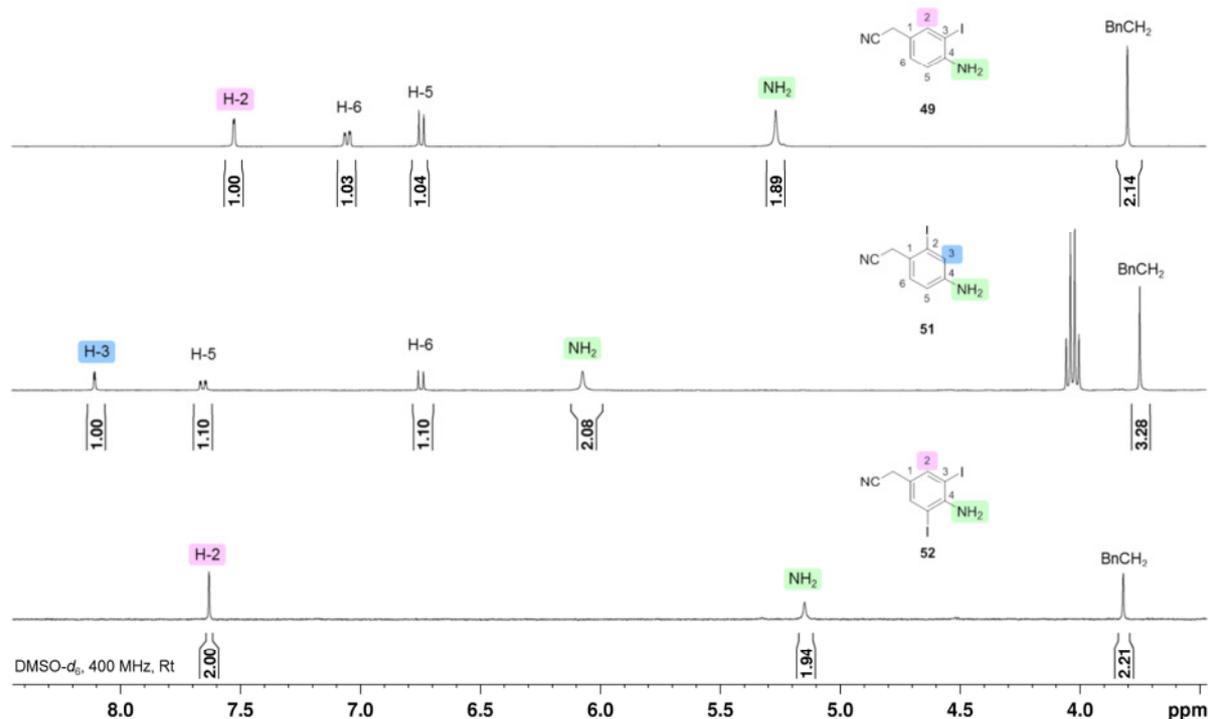


Abbildung 24: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der iodierten Verbindungen **49**, **51** und **52**.

Die Aminofunktion übt als Donorsubstituent einen aktivierenden +M-Effekt auf den zweifach substituierten Benzolring aus und dirigiert somit die Drittsubstitution durch Iod bevorzugt in die *ortho*- und *para*-Position, wobei letztere bereits durch den Cyanmethylsubstituenten besetzt ist. Dementsprechend wurde eigentlich erwartet, dass als Hauptprodukt 4-Amino-3-iodbenzylcyanid **49** und in Spuren das 2-Iod- bzw. 3,5-Diiod-substituierte Produkt **51** bzw. **52** gebildet werden würden. Die Methylcyanidgruppe spielt durch ihren elektronenziehenden Effekt bei der elektrophilen aromatischen Substitution eher eine untergeordnete Rolle. Eine doppelte Substitution durch Iod zum 1,2,3,4-substituierten Aromaten ist zum einen aus sterischen Gründen nicht begünstigt, zum anderen dirigiert das erstsubstituierte Iodatome bevorzugt die folgende Substitution in die *meta*-Stellung.

Aufgrund der mangelhaften Selektivität der Synthese mit elementarem Iod und der damit einhergehenden geringen Ausbeute des 4-Amino-3-iodbenzylcyanids **49** wurden alternativ die Reaktionsbedingungen von B. GABRIELE et al.^[171] erprobt. Hierbei wurde, wie in Abb. 25 dargestellt, Iodmonochlorid als Iodonium-Quelle verwendet, das bereits ohne weitere Aktivierung eine partiell positive Ladung am Iodatome aufweist.

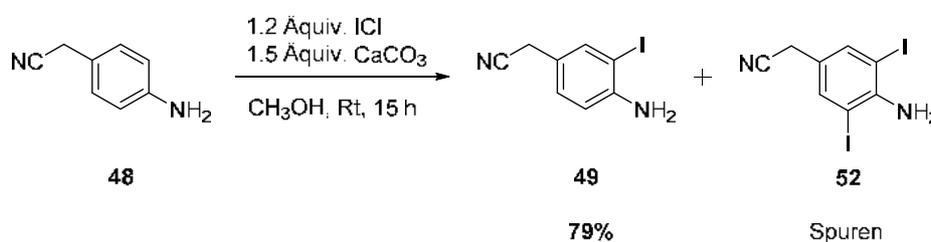


Abbildung 25: Iodierung von 4-Aminobenzylcyanid **48** mit Iodmonochlorid.

Zu dem in Methanol gelösten 4-Aminobenzylcyanid **48** wurden 1.5 Äquivalente Calciumcarbonat, gelöst in dest. Wasser, sowie 1.0 Äquivalente Iodmonochlorid gegeben. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung konnte der 3-Iod-substituierte Aromat **49** in einem ersten Ansatz in einer Ausbeute von 61% erhalten werden. Durch eine Erhöhung der Menge des Iodierungsmittels um 0.2 Äquivalente konnte die Ausbeute auf 79% gesteigert werden. Auch unter diesen Reaktionsbedingungen wurde zu einem geringen Anteil das doppelt-substituierte Nebenprodukt **52** erhalten.

Bei der elektrophilen aromatischen Substitution mit Iodmonochlorid wurden folglich im Vergleich zur Verwendung von Iod ausschließlich die erwarteten *ortho*-substituierten Verbindungen **49** und **52** erhalten. Offenbar liefert Iodmonochlorid das geeignetere Elektrophil zur selektiven Substitution am 4-Aminobenzylcyanid **48**, was zu einer damit einhergehenden höheren Ausbeute des gewünschten Produktes 4-Amino-3-iodbenzylcyanid **49** führte.

Die weiteren Schritte wurden analog zu dem bereits publizierten Syntheseprotokoll von M. SCHRÖDER et al.^[86,88] durchgeführt.

Die Reaktionsbedingungen der folgenden Reduktion und Boc-Schätzung wurden originär der Vorschrift von F.-N. LI et al.^[172] entnommen. Das Benzylcyanid **49** wurde unter Zugabe von 3 Äquivalenten einer 1 M Boran-THF-Lösung zunächst zum primären Amin reduziert und anschließend durch Zugabe von 2 M Salzsäure als entsprechendes Hydrochlorid **53** gefällt. Dieses wurde ohne weitere Aufarbeitung in Dichlormethan suspendiert und im nächsten Schritt mit 3 Äquivalenten Triethylamin, 0.2 Äquivalenten 4-(*N,N'*-Dimethylamino)pyridin (DMAP) als Katalysator und 2 Äquivalenten Di-*tert*-butyldicarbonat versetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung konnte das reduzierte und *tert*-Butyloxycarbonyl-geschützte Produkt **54** in einer Ausbeute von 85% über beide Stufen erhalten werden (s. Abb. 26). Die Ausbeute des Homobenzyl-Precursors liegt somit im selben Bereich wie die der benzylicischen Vorläufer-Verbindung **55** (87%, s. Kap. 4.1.2, S. 50).

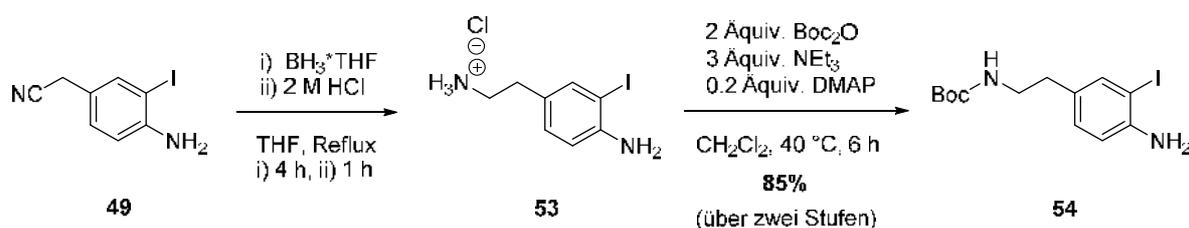


Abbildung 26: Synthese der *tert*-Butyloxycarbonyl-geschützten Verbindung **54**.

Die Ringschlussreaktion zum Indol wurde bereits in vorherigen Arbeiten^[88,173] vielfach erprobt und hinsichtlich Selektivität und Ausbeute optimiert. Als effektivste Methode für diese Art von Substitutionsmuster stellte sich die Vorschrift von H. ADACHI et al.^[174] heraus.

Zunächst wurde die aromatische Aminogruppe zur Erhöhung der Acidität und der damit verbundenen Reaktivität durch Einführung einer 4-Toluolsulfonyl-Gruppe über einen Additions-Eliminierungs-Mechanismus aktiviert. Der bei der Umsetzung von Verbindung **54** mit 1.2 Äquivalenten *para*-Toluolsulfonsäurechlorid freiwerdende Chlorwasserstoff wurde durch die Zugabe von 3 Äquivalenten Pyridin gebunden. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung konnte die tosylierte Verbindung **47** in einer Ausbeute von 88% isoliert werden (s. Abb. 27). Auch hier liegt die Ausbeute im Bereich derer der benzylichen Vorläufer-Verbindung **56** (95%, s. Kap. 4.1.2, S. 50).

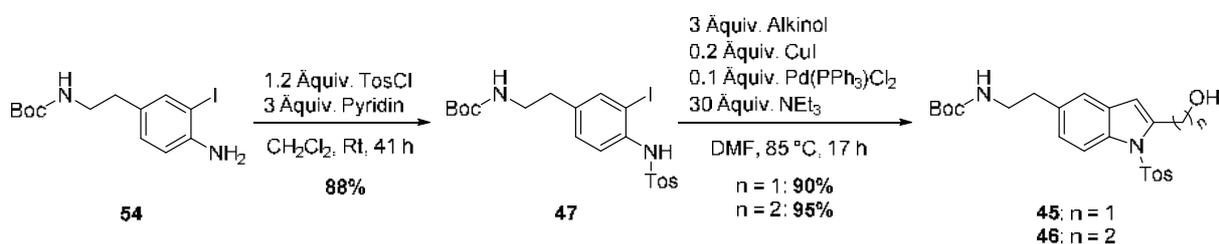


Abbildung 27: Einführung der Tosyl-Gruppe zur Darstellung von Verbindung **47** und anschließende übergangsmetallkatalysierte Ringschlussreaktion zu den Indolen **45** und **46**.

Das *N*-tosylierte Amin **47** konnte anschließend unter Kupfer- und Palladiumkatalyse in Triethylamin und DMF mit 3 Äquivalenten 3-Butin-1-ol bzw. 2-Propin-1-ol zu den entsprechenden Indolen **45** und **46** umgesetzt werden. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung wurden das 2-Hydroxyethyl- und das 2-Hydroxymethylindol **46** und **45** in einer Ausbeute von 95% respektive 90% erhalten (s. Abb. 27). Folglich konnten auch hier die hohen Ausbeuten der bisherigen Indolsynthesen (81-98%)^[86,95] erfolgreich übertragen werden.

Nach erfolgter Ringschlussreaktion zum Indol wurde die Hydroxygruppe durch eine Boc-geschützte Guanidinogruppe unter MITSUNOBU-Reaktionsbedingungen^[175] nach dem Syntheseprotokoll von D. S. DODD et al.^[176] substituiert. Zu einer Lösung aus dem jeweiligen Hydroxyalkylindol **45/46**, je 1.5 Äquivalenten Triphenylphosphin und *N,N'*-Bis-*tert*-butoxycarbonylguanidin in absolutem THF wurden nach Kühlen auf 0 °C 1.5 Äquivalente DIAD langsam getropft. Die Reaktionslösung wurde bis zum vollständigen Umsatz unter Rückfluss erhitzt, sodass nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung das Boc-geschützte 2-Guanidinoethyl- und 2-Guanidinomethylindol **44** und **43** in guten Ausbeuten von 87% und 73% erhalten werden konnten (s. Abb. 28, S. 48). Im Vergleich zum benzylichen Derivat mit der

kürzesten Alkylverknüpfung zwischen Indol und Guanidin, das lediglich in moderaten Ausbeuten von 57-59%^[95] dargestellt werden konnte, konnte für das homobenzylische Analogon **43** eine Steigerung erhalten werden, die jedoch nicht wie das 2-Guanidinoethylindol **44** die hohen Ausbeuten der länger-kettigen Verbindungen (92-96%)^[86,95] erreicht.

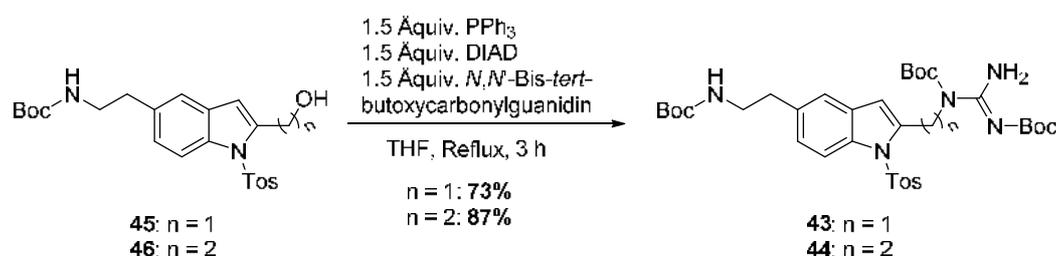


Abbildung 28: Synthese der Verbindungen **43** und **44** unter MITSUNOBU-Reaktionsbedingungen.

In den letzten beiden Reaktionsschritten wurden die Schutzgruppen abgespalten, um die beiden Zielverbindungen **31** und **32** zu erhalten.

Die Abspaltung der Tosylgruppe wurde nach der klassischen Methode mit methanolischer Natriumhydroxidlösung durchgeführt. Die zu detosylierende Verbindung **43** bzw. **44** wurde in Methanol gelöst und portionsweise mit Natriumhydroxid bis zu einer finalen Konzentration von 5 M versetzt (s. Abb. 29). Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung konnten die Produkte wie bereits in vorherigen Arbeiten^[95] beobachtet unter Abspaltung einer Boc-Schutzgruppe erhalten werden. Die Ausbeuten betragen dabei 80% für das Derivat mit n = 2 und 67% für n = 1 und liegen damit im Bereich zwischen der Vorläufer-Verbindung der Leitstruktur (95%)^[86] und den anderen detosylierten 2,5-substituierten Indolen (46-59%)^[95], bei deren Darstellung jeweils die Bildung eines Nebenproduktes beschrieben wurde.

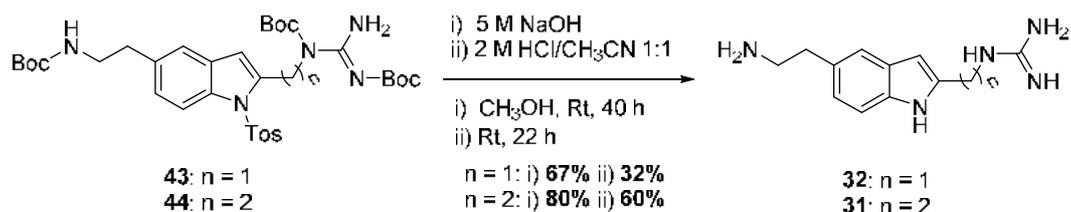


Abbildung 29: Darstellung der Zielverbindungen **31** und **32** durch Abspaltung der Schutzgruppen.

Die Hydrolyse der Boc-Schutzgruppen erfolgte in Acetonitril mit einer 2 M Salzsäurelösung unter Abspaltung von *iso*-Buten und Kohlenstoffdioxid. Die Zielverbindungen **31** und **32** wurden als Hydrochloride erhalten und mittels Umkehrphasen- und Größenausschlusschromatographie gereinigt. Die Isolierung konnte in Ausbeuten von 60% bzw. 32% erfolgen (s. Abb. 29, S. 48). Die Ausbeuten der Boc-Entschützung der Derivate aus vorherigen Arbeiten liegen ebenfalls in einem Bereich von 25-75%.^[86,95] Es konnte dabei wie bereits zuvor^[95] teilweise die Bildung von Nebenprodukten beobachtet werden. Darüber hinaus resultierten Ausbeuteverluste aus der vielfachen Reinigung mittels Säulenchromatographie.

4.1.2 Synthese der 3,5-substituierten Indole

Die bereits für die 2,5-substituierten Indole verwendete Syntheseroute^[86,88] (s. Kap. 4.1.1, S. 42) sollte weitestgehend für die Darstellung der 3,5-substituierten Indole **33-36** beibehalten werden. Lediglich zwei zusätzliche Reaktionsschritte, die Einführung sowie die anschließende Abspaltung der Silylgruppe, sollten dabei benötigt werden (s. Abb. 30).

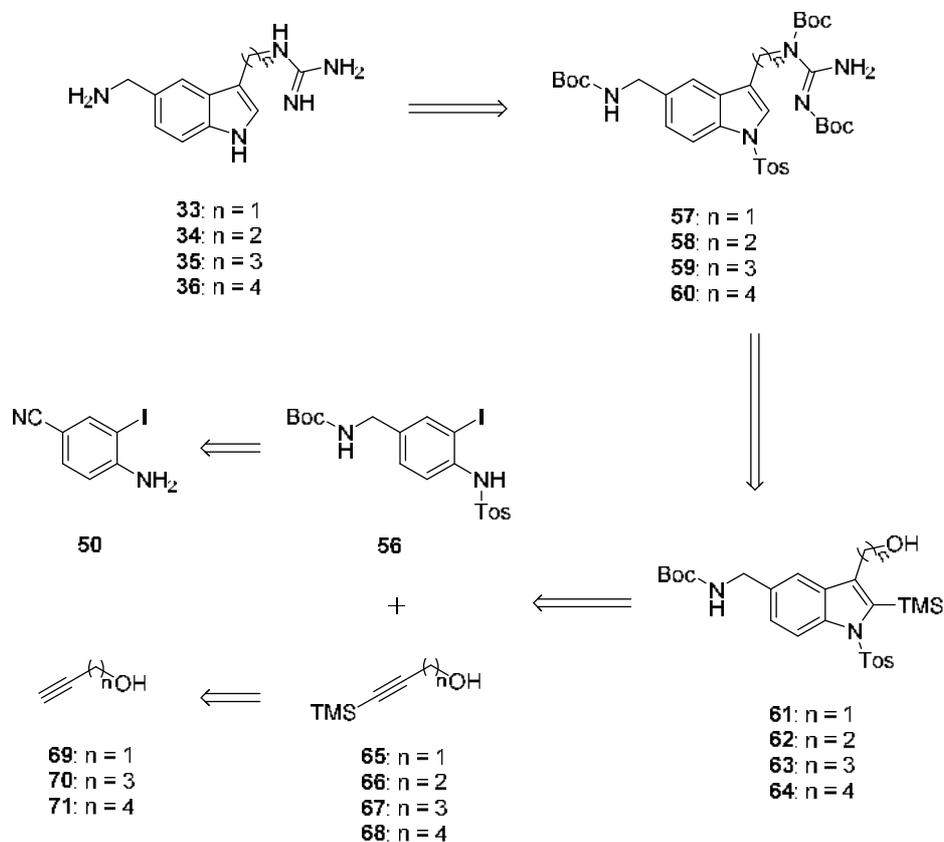


Abbildung 30: Retrosynthese der 3,5-substituierten Indole **33-36**.

In vorherigen Arbeiten^[95] wurden bereits eine geeignete Silylgruppe bestimmt und erste Versuche zur palladiumkatalysierten Indolsynthese nach R. C. LAROCK et al.^[177] unternommen, für die weiterhin Optimierungsbedarf bestand. Unter Verwendung von Trimethylsilyl-Alkinolen sollte mithilfe dieser Methode ein Zugang zu 3-Alkyl-substituierten Indolen geschaffen werden. Die Regioselektivität der Cyclisierung sollte dabei durch den unsymmetrischen sterischen Anspruch der Alkin substituenten dirigiert werden.^[177,178]

Die Synthese des aromatischen Vorläufers **56**, die über drei Stufen in einer Ausbeute von 83% realisiert werden konnte (s. Abb. 31), wurde bereits in Kap. 4.1.1, S. 46 für das entsprechende Homobenzyl-derivat **47** beschrieben.

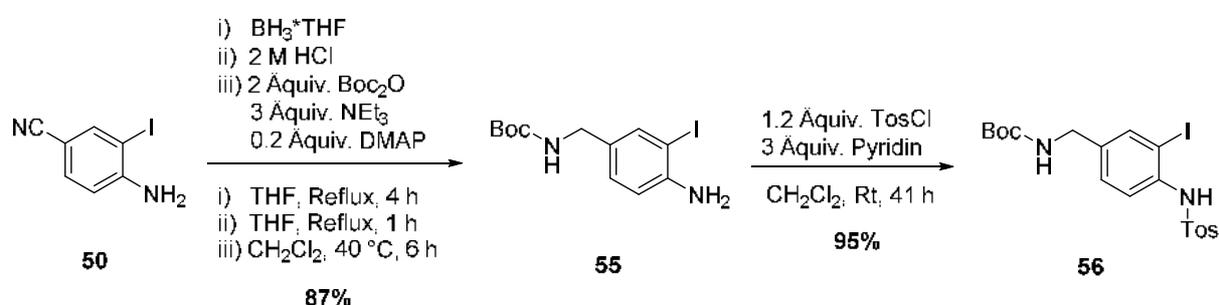


Abbildung 31: Darstellung der aromatischen Vorläufer-Verbindung **56** für die Indolsynthesen.

Die Trimethylsilyl-geschützten Alkinole **65**, **67** und **68** (s. Abb. 32) wurden nach der Vorschrift von R. M. HENSARLING et al.^[179] dargestellt. 4-Trimethylsilyl-3-butin-1-ol **66** war hingegen in der Arbeitsgruppe vorhanden.

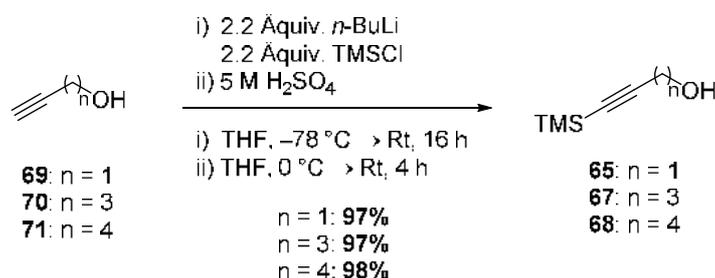


Abbildung 32: Darstellung der TMS-geschützten Alkinole **65**, **67** und **68**.

Zu einer Lösung des jeweiligen Alkinols **69-71** in Tetrahydrofuran wurden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 2.2 Äquivalente einer 1.6 M Lösung aus n -Butyllithium in Hexan zugetropft und für eine Stunde gerührt. Anschließend wurden 2.2 Äquivalente Trimethylsilylchlorid hinzugegeben und für weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Mittels der Zugabe

von 5 M Schwefelsäure wurde der gleichermaßen gebildete Silylether hydrolysiert, sodass das jeweilige TMS-geschützte Alkin **65**, **67** oder **68** nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden konnte.

Die folgende Cyclisierung zum Indol sollte nach der von R. C. LAROCK et al. 1991 entwickelten Methode, einer palladiumkatalysierten Heteroanellierung interner Alkine unter Verwendung von *ortho*-Iodanilinen oder deren Derivaten, erfolgen. Sie wird als vielseitig anwendbar beschrieben, auch wenn die optimalen Reaktionsbedingungen oft stark abhängig von den verwendeten Substraten sind und dementsprechend angepasst werden müssen. Einen wichtigen Einfluss besitzt dabei u. a. die Base, die zur Deprotonierung des aromatischen Amins benötigt wird. Von R. C. LAROCK et al. wurden hauptsächlich je 5 Äquivalente Natrium- und Kaliumcarbonat sowie -acetat erprobt. Des Weiteren wurden als Katalysator 0.05 Äquivalente Palladiumacetat in An- oder Abwesenheit einer ebenfalls katalytischen Menge Triphenylphosphin, sowie 1.0 Äquivalente Lithiumchlorid als Aktivator verwendet. Bei der Zugabe von Letzterem wurde außerdem beobachtet, dass eine darüber hinausgehende Menge zu geringeren Ausbeuten und multi-Insertionsprodukten führte.^[177,178]

Die Anellierung unsymmetrischer Alkine soll hoch regioselektiv verlaufen. Der sterisch anspruchsvollere Substituent wird laut postuliertem Reaktionsmechanismus (vgl. Abb. 33, S. 52) bevorzugt in die 2-Position dirigiert.^[178]

In den ersten beiden Schritten **I** und **II** des Katalysezyklus erfolgt die Aktivierung des Katalysators durch Koordination eines Chlorid-Liganden. In Schritt **III** findet eine oxidative Addition des Aryliodids an die aktive Spezies statt, worauf die Koordination des Alkins an das Palladium-Atom des Intermediates folgt (Schritt **IV**). Das Alkin insertiert anschließend regioselektiv und in *syn*-Orientierung in die Aryl-Palladiumbindung, wobei es zur Substitution des Iodids durch das Stickstoff-Atom unter Ausbildung eines sechsgliedrigen Heteroatom-beinhaltenen Palladacyclus kommt (Schritt **V**). Der größere Rest R^L des Alkins ist dabei geminal zum Palladium-Atom und vicinal zum Aromaten angeordnet, da vermutlich eine geringere sterische Hinderung auf Seiten der kürzeren C-C-Bindung gegenüber der längeren C-Pd-Bindung favorisiert wird. Die darauffolgende reduktive Eliminierung **VI** führt zur Freisetzung des 2,3-substituierten Indols sowie des Katalysators.^[178]

Die Regioselektivität ist folglich vom Alkin abhängig. So wurde beispielsweise beobachtet, dass Trimethylsilyl-Alkine ausschließlich zu 2-TMS-substituierten Indolen führen. Die Reaktionsbedingungen sind dabei hinreichend mild, sodass eine Desilylierung üblicherweise nicht auftritt. Alkine mit primärer Alkoholfunktion können das Palladium-Atom chelatisieren und bilden dementsprechend bevorzugt Produkte mit dem Hydroxyl-Rest in 2-Position. Bei der Verwendung von Alkinen, die beide Funktionen beinhalten, scheint der dirigierende Effekt der Silylgruppe zu dominieren.^[178,180]

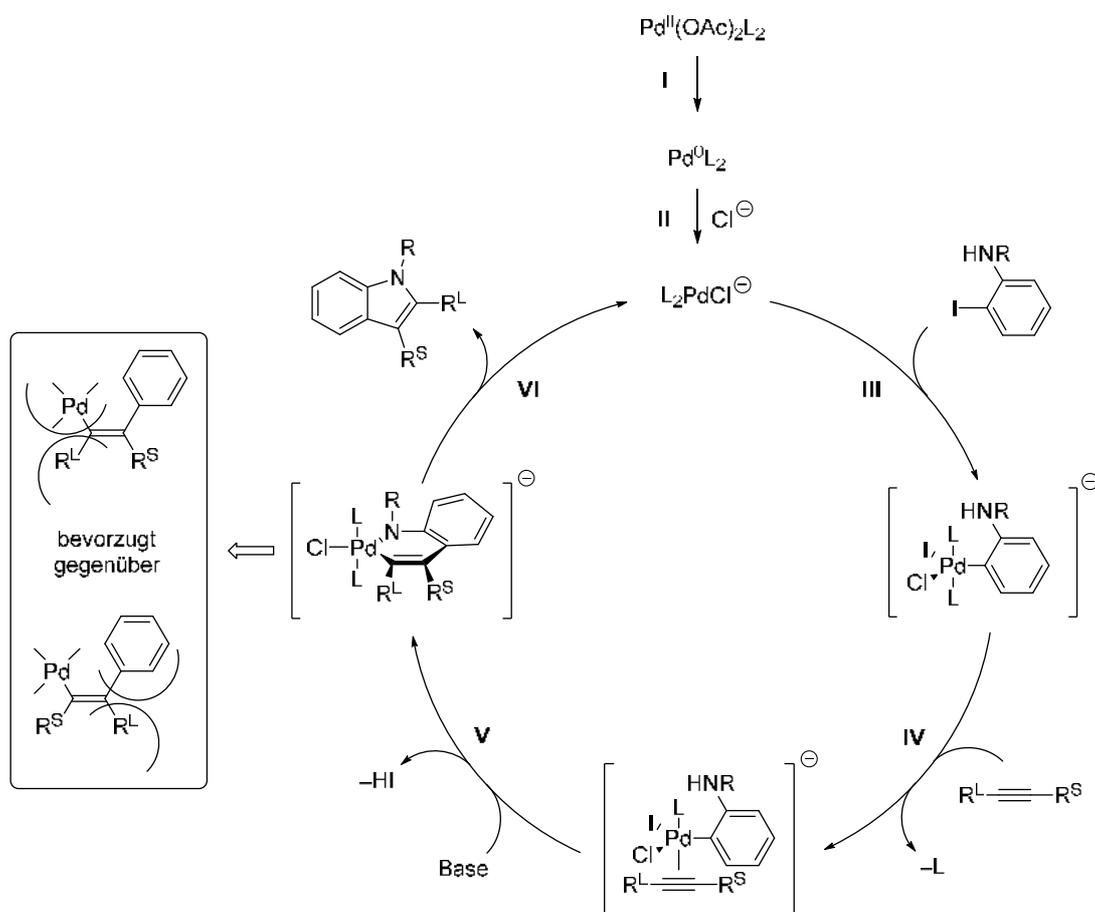


Abbildung 33: Postulierter Mechanismus der regioselektiven, palladiumkatalysierten Indolsynthese nach R. C. LAROCK et al.^{[178](mod.)}

Darüber hinaus wird die Regioselektivität vermutlich auch durch den Substituenten am Stickstoff-Atom des Anilins sowie die weiteren Reaktionsbedingungen gesteuert.^[178] Inwiefern diese Faktoren jedoch einen Einfluss ausüben ist noch unklar, so wurde beispielsweise von T. NISHIKAWA et al. eine vollständig reverse Regioselektivität zu der von R. C. LAROCK ET AL. postulierten erhalten.^[181] Neben den sterischen Ansprüchen der Substratsubstituenten scheinen auch elektronische

Faktoren eine Rolle zu spielen. So weisen Iodaniline mit elektronenziehenden Substituenten eine deutlich reduzierte Regioselektivität auf und führen bei Verwendung des entsprechenden Alkins zur teilweisen Abspaltung der Silylgruppe.^[182,183]

In vorherigen Arbeiten^[95] wurden die Substrate **56** und **65** nach den originären LAROCK-Reaktionsbedingungen^[178] umgesetzt. Es wurden 5 mol% Pd(PPh₃)₄ als Katalysator, 1 Äquivalent Lithiumchlorid als Aktivator und 5 Äquivalente Natriumcarbonat als Base eingesetzt (Rkt. 0, Tab. 1, S. 54). Die Reaktion wurde für drei Tage bei 100 °C in DMF gerührt. Das allgemeine Reaktionsschema der Indolsynthese ist in Abb. 34 dargestellt.

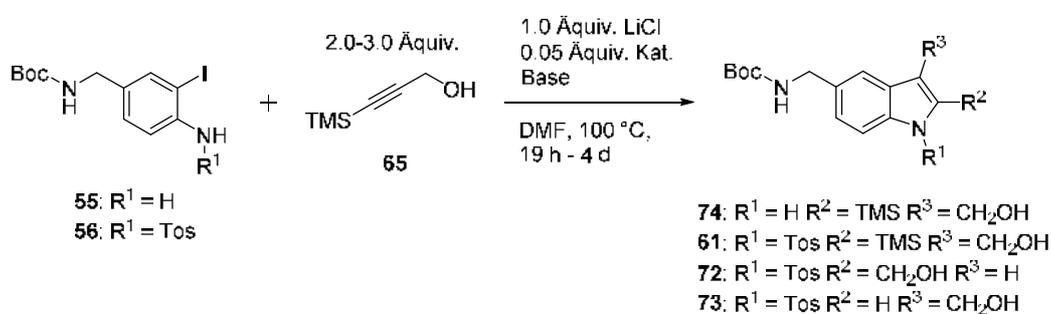


Abbildung 34: Indolsynthese unter Verwendung von 3-TMS-Propinol **65**. Die jeweiligen Reaktionsbedingungen sind in Tab. 1, S. 54 aufgeführt.

Es konnte nicht das gewünschte 3-Alkyl-2-TMS-substituierte Produkt **61** erhalten werden. Stattdessen kam es zu einer vollständigen Desilylierung, die zu einem Verlust der Regioselektivität führte. Die beiden Regioisomere **72** und **73** wurden mit jeweils ca. 40% Ausbeute in einem 1:1 Verhältnis erhalten.

Aufgrund dieses unzufriedenstellenden Ergebnisses wurden die Reaktionsbedingungen, die der Tab. 1, S. 54 zu entnehmen sind, im Rahmen dieser Arbeit optimiert.

Wurde gleichermaßen unter den oben beschriebenen Bedingungen das freie Anilin **55** verwendet (Rkt. 1, Tab. 1), ist das gewünschte Produkt **74** entstanden, wenn auch in einer moderaten Ausbeute von 27%. Eine Fortführung der geplanten Syntheseroute könnte sich jedoch als schwierig gestalten, da sich bei einer sehr ähnlichen nicht tosylierten Verbindung bereits zeigte, dass die Substitution der Hydroxygruppe unter MITSUNOBU-Bedingungen zur Bildung diverser Reaktions-

produkte führte und eine Isolierung nicht möglich war. Vermutlich führt die freie NH-Funktion des Indols zu Nebenreaktionen.^[88,173]

In den nächsten Reaktionsansätzen wurde deswegen auf das tosylierte Amin **56** zurückgegriffen und die eingesetzte Menge sowie die Art der Base variiert. Der Einsatz von weniger Äquivalenten an Natriumcarbonat (Rkt. 2, Tab. 1) führte zu einer leichten Verringerung der Gesamtausbeute und zu einer deutlichen Verschiebung der Regioselektivität in Richtung des desilylierten 2-substituierten Indols **72**, welches in einem dreifachen Überschuss gebildet wurde. Ein Wechsel der Base zu Kaliumcarbonat (Rkt. 3, Tab. 1) zeigte den gleichen Trend, wobei die Gesamtausbeute etwas geringer ausfiel. Eine Favorisierung des 3-substituierten Indols **73** konnte hingegen durch die Verwendung von Natriumacetat (Rkt. 4, Tab. 1) erhalten werden. Bei einer moderaten Gesamtausbeute von 39% waren mehr als die zweifache Menge des 3-substituierten Indols **73** entstanden.

Tabelle 1: Erprobte Reaktionsbedingungen sowie Ausbeuten der erhaltenen Produkte der Indolsynthese unter Verwendung von 3-TMS-Propinol **65**, Anilin **55/56** und LiCl (s. Abb. 34, S. 53).

Rkt.	R ¹	Base	Äquiv.	Kat.	Ausbeute			
					R ² R ³	TMS CH ₂ OH	CH ₂ OH H	H CH ₂ OH
0 ^[95]	Tos	Na ₂ CO ₃	5	Pd(PPh ₃) ₄			40%	40%
1	H	Na ₂ CO ₃	5	Pd(PPh ₃) ₄		27%		
2	Tos	Na ₂ CO ₃	2	Pd(PPh ₃) ₄			50%	15%
3	Tos	K ₂ CO ₃	5	Pd(PPh ₃) ₄			40%	11%
4	Tos	NaOAc	5	Pd(PPh ₃) ₄			12%	27%
5	Tos	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	5	Pd(PPh ₃) ₄		9%		
6	Tos	NEt ₃	15	Pd(PPh ₃) ₄				38%
7	Tos	Na ₂ CO ₃	5	Pd(OAc) ₂			16%	30%
8	Tos	DABCO	5	Pd(OAc) ₂				27%

Das gewünschte Produkt **61** wurde lediglich in Rkt. 5 (Tab. 1) durch den Einsatz von Tetrabutylammoniumbromid gebildet. Aufgrund der sehr geringen Ausbeute von 9% stellte diese Methode jedoch keine geeignete Option in einer mehrstufigen Syntheseroute dar. Die Verwendung von 15 Äquivalenten Triethylamin (Rkt. 6, Tab. 1) lieferte ausschließlich das desilylierte 3-substituierte Indol **73** in einer Ausbeute von 38%. Solange die selektive Bildung des gewünschten Regioisomers gegeben ist, ist ein Verlust der TMS-Gruppe irrelevant, da diese ohnehin im folgenden Reaktionsschritt abgespalten werden müsste.

Ferner wurde Palladiumacetat als Katalysator (Rkt. 7, Tab. 1) erprobt. In Kombination mit Natriumcarbonat wurde ähnlich wie in Rkt. 4 (Tab. 1) ein Verhältnis von 1:2 der 2- und 3-substituierten Indole **72** und **73** erhalten. In Kombination mit 1,4-Diazabicyclo-[2.2.2]octan (DABCO) bildete sich in einer Ausbeute von 27% selektiv das desilylierte 3-substituierte Indol **73**.

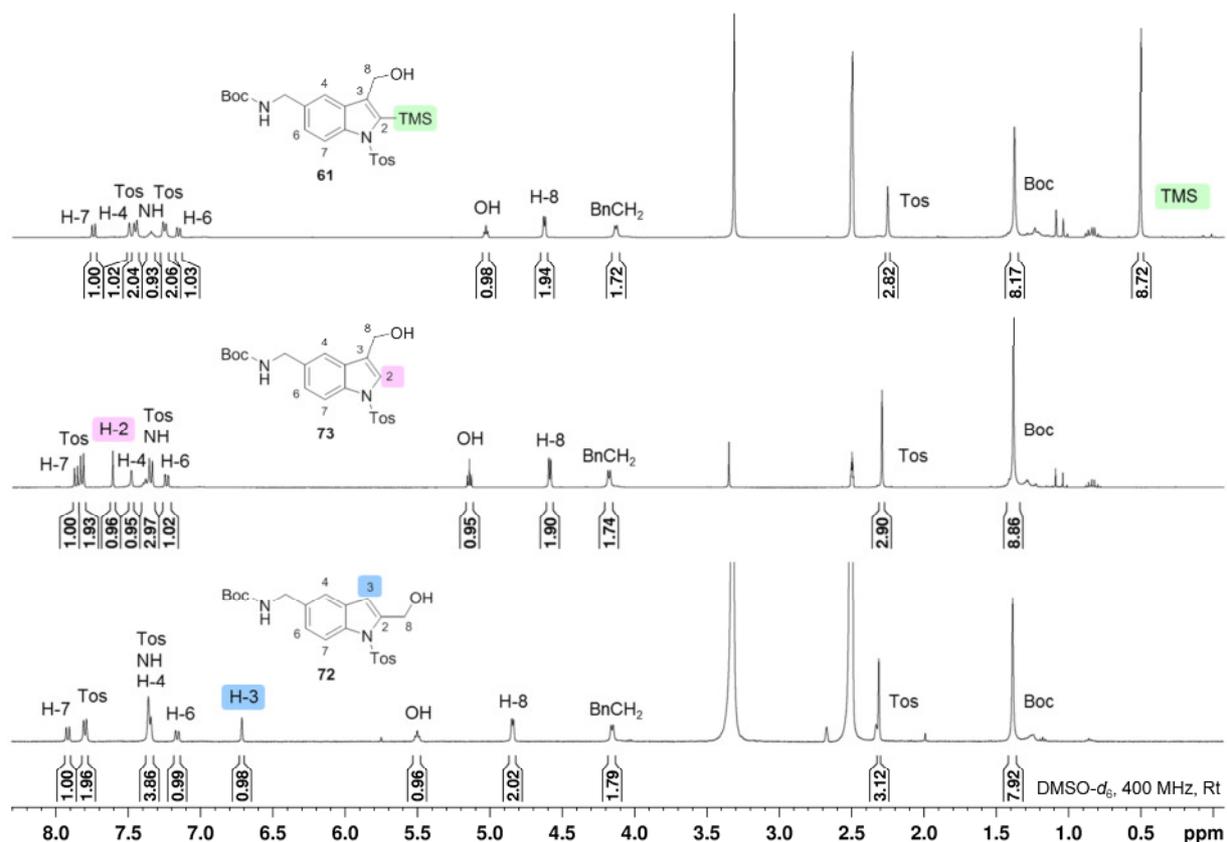


Abbildung 35: Vergleich der ¹H-NMR-Spektren der Indole **61**, **72** und **73**.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich unter den erprobten Bedingungen die Reaktionen 6 und 8 am besten für die Heteroanellierung der beiden Substrate **56**

und **65** zur Darstellung des 3-Alkyl-substituierten Indols **73** eignen. Die Regioisomere **72** und **73** sind zwar säulenchromatographisch trennbar, da die Ausbeuten des 3-substituierten Indols der Gemische jedoch bei max. 40% lagen, kann dieser Aufwand durch eine von vornherein regioselektive Synthese mit ähnlicher Ausbeute vermieden werden. Die Kombination aus dem Anilin **56** mit elektronenziehendem Tosyl-Substituenten und dem sterisch beidseitig anspruchsvollen Alkinol **65** scheint eine Desilylierung zu begünstigen. Der damit einhergehende Verlust der Regio-selektivität konnte durch den Einsatz von nicht-nucleophilen Stickstoffbasen jedoch vermieden werden, da die Spaltung der TMS-Gruppe hierbei vermutlich langsamer als die Cyclisierung zum Indol verläuft.

In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (vgl. Abb. 35, S. 55) lassen sich die drei verschiedenen Indol-Spezies **61**, **72** und **73** klar unterscheiden. Besonders charakteristisch ist die chemische Verschiebung des H-2 und des H-3 Signals. Zudem erfahren die Signale von H-8 und OH des 2-substituierten Indols **72** eine stärkere Tieffeldverschiebung.

Da die geeigneten Reaktionsbedingungen der Cyclisierung unter Verwendung des kürzesten TMS-Alkinols **65** ergründet wurden, wurde anschließend mit den länger-kettigen Alkinolen **66-68** fortgefahren (s. Abb. 36).

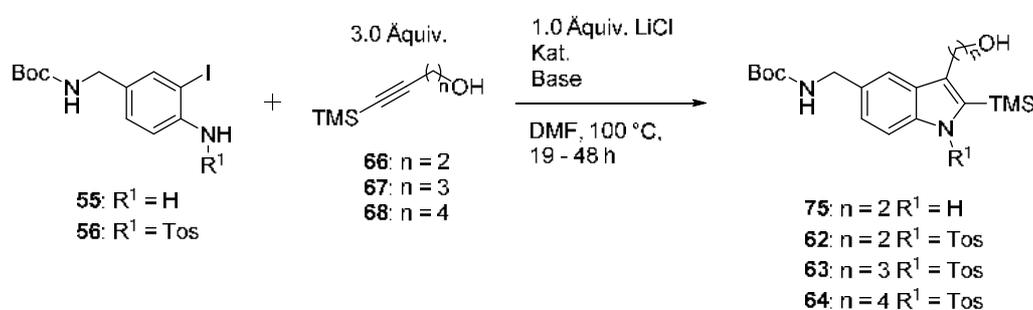


Abbildung 36: Indolsynthese unter Verwendung der TMS-Alkinole **66-68**. Die jeweiligen Reaktionsbedingungen sind in Tab. 2, S. 57 aufgeführt.

Auch hier wurden bereits in vorherigen Arbeiten^[95] die auf S. 53 beschriebenen originären Reaktionsbedingungen von R. C. LAROCK et al.^[178] mit dem tosylierten Iodanilin **56** und 4-Trimethylsilyl-3-butin-1-ol **66** erprobt. Unter Verlust der TMS-Gruppe konnte wiederum ein Gemisch beider Regioisomere in einem Verhältnis von 3:1 zugunsten des 2-substituierten Indols erhalten werden, das säulenchromatographisch jedoch nicht getrennt werden konnte.

Daher wurden im Rahmen dieser Arbeit die zwei Reaktionsbedingungen (Rkt. 6 und 8, Tab. 1, S. 54), die sich in der regioselektiven Indolsynthese unter Verwendung von 3-TMS-Propinol **65** als geeignet erwiesen haben, zunächst zur Darstellung der 3-Hydroxyethyl-2-TMS-Indole **62** und **75** genutzt (s. Tab. 2).

Tabelle 2: Erprobte Reaktionsbedingungen sowie Ausbeuten der erhaltenen Produkte der Indolsynthese unter Verwendung der TMS-Alkinole **66-68**, Anilin **55/56** und LiCl (s. Abb. 36, S. 56).

Rkt.	R ¹	n	Base	Äquiv.	Kat.	Äquiv.	Ausbeute
1	H	2	NEt ₃	10	Pd(OAc) ₂	0.1	-
2	Tos	2	NEt ₃	5	Pd(PPh ₃) ₄	0.05	27% 62
3	Tos	2	DABCO	5	Pd(OAc) ₂	0.05	55% 62
4	Tos	3	DABCO	5	Pd(OAc) ₂	0.05	80% 63
5	Tos	4	DABCO	5	Pd(OAc) ₂	0.05	79% 64

Da die Reaktion des freien Anilins **55** mit 3-TMS-Propinol **65** erfolgreich das gewünschte Produkt **74** lieferte (Rkt. 1, Tab. 1, S. 54), wurde testweise dessen Umsetzung mit 4-TMS-Butinol **66** unter den bereits beschriebenen Bedingungen (Rkt. 1, Tab. 2) versucht. Hierbei konnte jedoch keine Bildung des Produktes **75** beobachtet werden, stattdessen wurden hauptsächlich beide Edukte reisoliert.

Die Base Triethylamin führte zwar in der Reaktion des 3-TMS-Propinols **65** mit dem tosylierten Anilin **56** zur höchsten Ausbeute des 3-Alkyl-substituierten Indols **73** (Rkt. 6, Tab. 1, S. 54), in der Reaktion mit 4-TMS-Butinol **66** konnte jedoch eine Ausbeutesteigerung von 27% (Rkt. 2, Tab. 2) auf 55% durch die Verwendung von DABCO erzielt werden (Rkt. 3, Tab. 2). Daraufhin wurden die übrigen beiden TMS-Alkinole, 5-TMS-Pentanol **67** und 6-TMS-Hexanol **68**, ebenfalls unter Einsatz dieser Base umgesetzt (Rkt. 4 und 5, Tab. 2). Die 3-Hydroxypropyl- und 3-Hydroxybutylindole **63** und **64** konnten somit in guten Ausbeuten von 80% bzw. 79% dargestellt werden.

Während der Cyclisierungen aller längerkettigen Alkinole **66-68** kam es im Gegensatz zur Verwendung von 3-TMS-Propinol **65** zu keinem Verlust der Silylgruppe. Der größere Abstand der Hydroxygruppe zur Dreifachbindung ist vermutlich vorteilhaft während der Insertion und Ausbildung des sechsgliedrigen Palladacyclus

(vgl. Abb. 33, S. 52), da es zu geringeren sterischen und elektronischen Wechselwirkungen mit der Tosylgruppe des Anilins kommen kann.

Die Abspaltung der Trimethylsilylgruppe wurde in Anlehnung an K. GOSWAMI et al.^[184] mit Tetrabutylammoniumfluorid durchgeführt (s. Abb. 37). Die hohe Affinität des Fluorids gegenüber Silicium garantiert üblicherweise die Effizienz und die Selektivität dieser Reaktion.

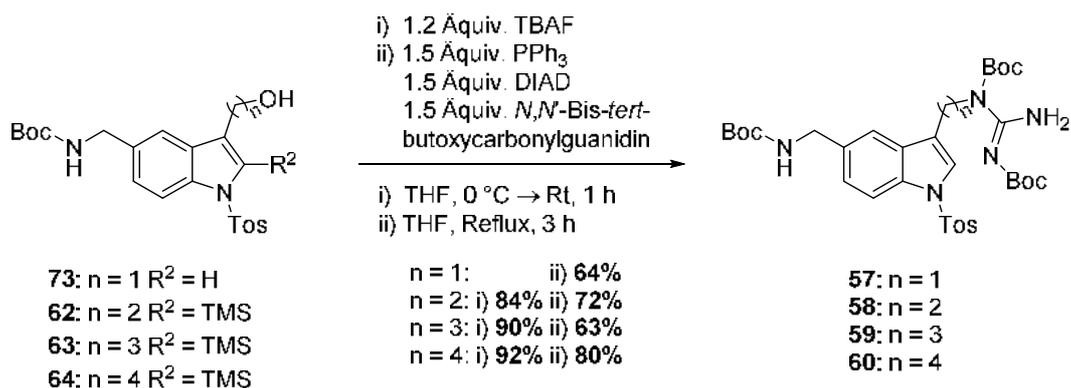


Abbildung 37: Synthese der Verbindungen **57-60**.

Das jeweilige 2-Trimethylsilylindol **62-64** wurde in THF gelöst und nach Kühlung auf 0 °C tropfenweise mit 1.2 Äquivalenten einer 1 M Tetrabutylammoniumfluorid-THF-Lösung versetzt. Die Reaktion wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung konnten die desilylierten Indole **76-78** in sehr guten Ausbeuten von 84-92% erhalten werden.

Die Einführung der Guanidinogruppe (s. Abb. 37) sowie das Abspalten der Schutzgruppen in den letzten beiden Reaktionsschritten (s. Abb. 38, S. 59) erfolgte analog zu den bereits beschriebenen Protokollen der 2,5-substituierten Indole in Kap. 4.1.1, S. 47. Die erreichten Ausbeuten der 3-Guanidinoalkylindole **57-60** betragen 63-80% (s. Abb. 37) und liegen damit im Bereich der 2-substituierten Analoga (57-96%, s. Kap. 4.1.1, S. 48). Selbiges gilt für die guten Ausbeuten von 64-94% der Detosylierung (s. Abb. 38, S. 59), bei der erneut die Abspaltung einer Boc-Gruppe auftrat.

Die Reinigung der Zielverbindungen **33-36** gestaltete sich erneut schwierig (vgl. Kap. 4.1.1, S. 49), sodass sich diese lediglich in geringen und moderaten Ausbeuten von 9-53% isolieren ließen (s. Abb. 38, S. 59).

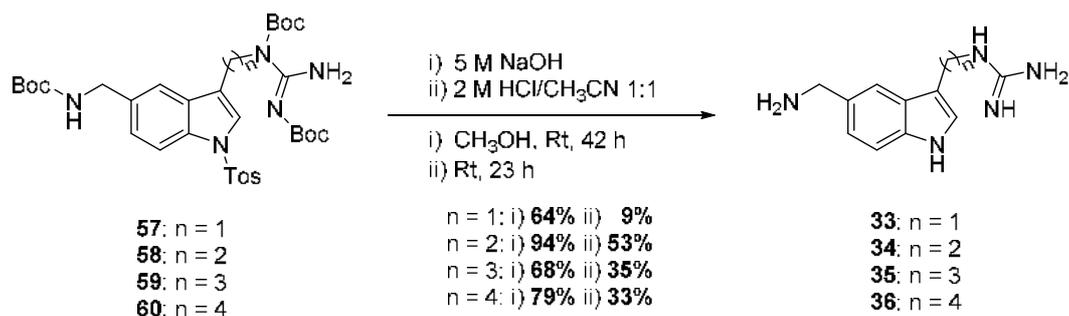


Abbildung 38: Darstellung der Zielverbindungen **33-36** durch Abspaltung der Schutzgruppen.

4.1.3 Synthese der 1,4-substituierten 1,2,3-Triazole

Die Darstellung der 1,4-substituierten 1,2,3-Triazole **37-39** sollte über die zwei im Retrosyntheschema dargestellten Routen erprobt werden (s. Abb. 39).

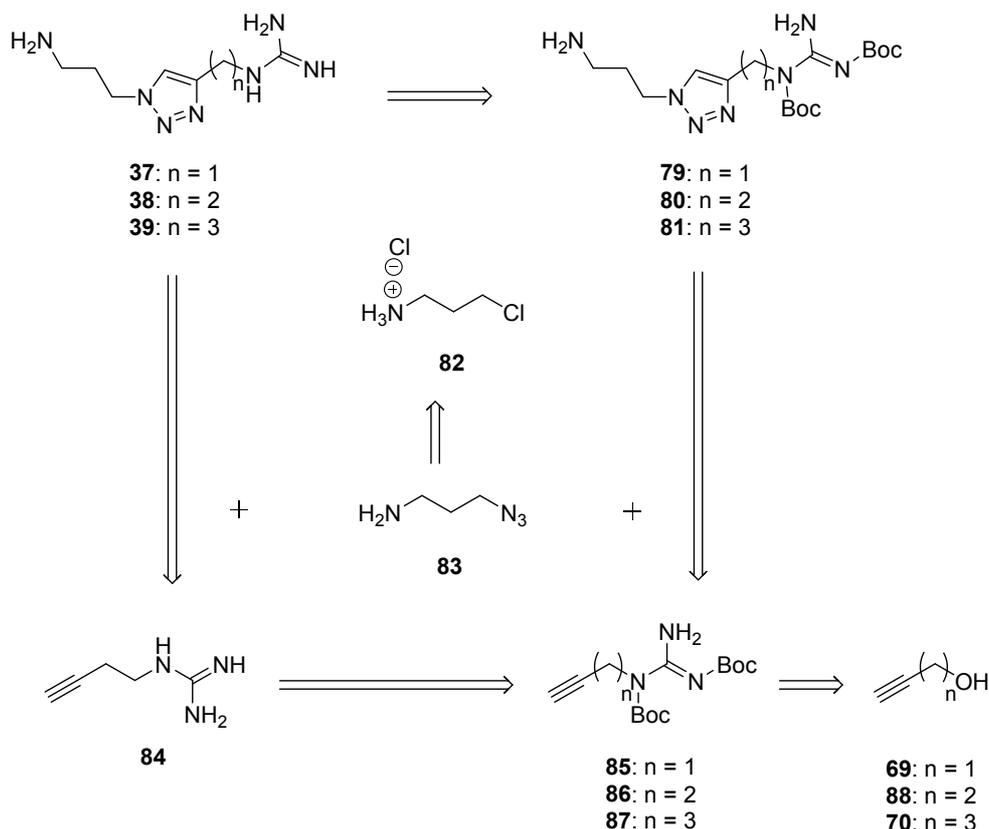


Abbildung 39: Retrosynthese der 1,4-substituierten 1,2,3-Triazole **37-39**.

Prinzipiell sollte der Aufbau des Triazols mittels Click-Chemie aus zwei Bausteinen, einem Azid und einem Alkin, erfolgen. Das Azid **83** sollte durch eine nucleophile Substitution des Chlorids **82** dargestellt werden. Je nach Route sollte entweder das freie Guanidinoalkin **84** nach Entschützung oder das entsprechende noch Boc-

geschützte Guanidinoalkin **85-87** selbst, das zuvor unter MITSUNOBU-Reaktionsbedingungen aus dem jeweiligen Alkinol **69**, **70** oder **88** erhalten werden sollte, eingesetzt werden. Bei Verwendung von Letzterem sollte die Entschützung der Boc-Gruppen dementsprechend erst nach der Click-Reaktion durchgeführt werden.

In der Bachelorarbeit von N. C. FOHRMANN^[169] wurden einige der im Folgenden beschriebenen Reaktionen zur Darstellung der 1,4-substituierten 1,2,3-Triazole durchgeführt und bereits beschrieben.

Die Darstellung des Azids **83** erfolgte zunächst nach dem Protokoll von J. HANNANT et al.^[185] Durch das Versetzen von 3-Chlorpropylamin-Hydrochlorid **82** mit 3 Äquivalenten Natriumazid wurde über eine bimolekulare nucleophile Substitution das Chlorid durch ein Azid substituiert. Der Austritt des Chlorids fand demnach simultan zum rückseitigen Angriff durch das Azid statt. Das freie Amin **83** wurde nach der Zugabe von 0.4 Äquivalenten Kaliumhydroxid in einer Ausbeute von 21% erhalten.

Die niedrige Ausbeute ist möglicherweise auf eine zu geringe Menge an eingesetztem Kaliumhydroxid zurückzuführen. In der Vorschrift von J. HANNANT et al. wurde keine konkrete Mengenangabe genannt, sodass die Zugabe bis zum Erreichen eines basischen pH-Wertes erfolgte. Vermutlich konnte das Amin **83** derart nicht vollständig freigesetzt werden und verblieb bei der folgenden Extraktion in Form des Hydrochlorids in der wässrigen Phase. Eine weitere Ursache des großen Ausbeuteverlustes könnte die Zersetzung des Produktes gewesen sein, da die Base nicht portionsweise und zudem ohne Kühlung zum Reaktionsansatz hinzugegeben wurde.

Aufgrund dessen wurde nach dem Protokoll von S. B. L. VOLLRATH et al.^[186] die Menge an Kaliumhydroxid auf 2.3 Äquivalente erhöht und die Zugabe unter Kühlung vorgenommen, was zu einer Ausbeutesteigerung auf 86% führte (s. Abb. 40).

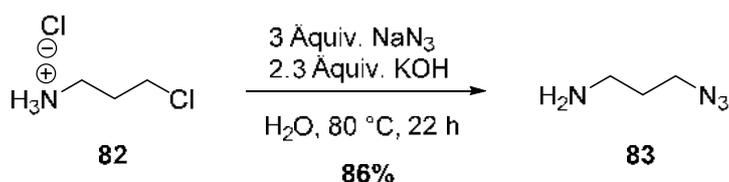


Abbildung 40: Darstellung von 3-Azidopropan-1-amin **83**.

Das IR-Spektrum von 3-Azidopropan-1-amin **83** ist in Abb. 41 dargestellt. Die Azidbande bei 2088 cm^{-1} ist deutlich zu erkennen.

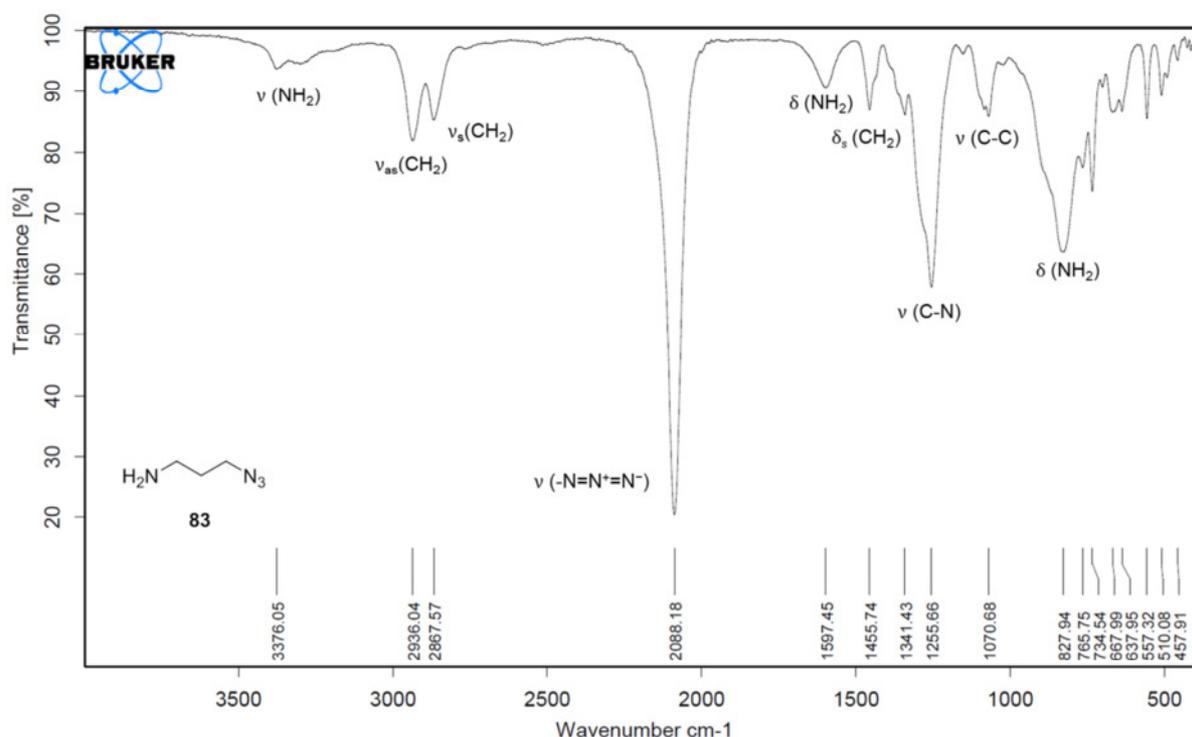


Abbildung 41: IR-Spektrum von 3-Azidopropan-1-amin **83**.

Die Boc-geschützten Guanidinoalkine **85-87** wurden nach der bereits beschriebenen Vorgehensweise nach MITSUNOBU (s. S. 47) aus den entsprechenden Alkinolen **69**, **70** und **88** dargestellt (s. Abb. 42).

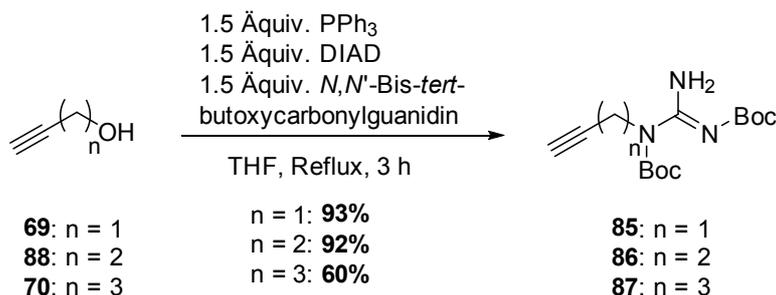


Abbildung 42: Synthese der Verbindungen **85-87** unter MITSUNOBU-Reaktionsbedingungen.

Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung konnten die Boc-geschützten Guanidinoalkine **85-87** in Ausbeuten von 60-93% erhalten werden. Die Ausbeute des isolierten Guanidinopentins **87** fiel im Vergleich zu den anderen

Derivaten geringer aus, da ein gewisser Anteil des Produktes zusätzlich als Mischfraktion vorlag.

Da die folgende Click-Reaktion auch unter Verwendung eines freien Guanidinoalkins erprobt werden sollte, wurde testweise lediglich Verbindung **86** unter den bereits beschriebenen Bedingungen (s. S. 49) hydrolysiert. Nach RP-Säulenchromatographie wurde das entschützte Produkt **84** in einer leichten Verunreinigung erhalten und derart in der Testreaktion eingesetzt (s. Abb. 43).

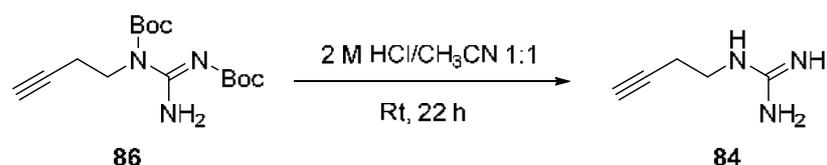


Abbildung 43: Darstellung von Guanidinobut-3-in **84**.

Die Synthese der 1,4-substituierten Triazole **79-81** sollte über eine kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) erfolgen. Diese ursprünglich von R. HUISGEN untersuchte 1,3-dipolare Cycloaddition,^[187] die zunächst ohne Katalysator und unter hohen Temperaturen üblicherweise zur Bildung zweier Regioisomere, dem 1,4- und 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazol, führte, gilt als das Paradebeispiel einer Click-Reaktion und wird häufig auch synonym als solche bezeichnet.^[188]

Das Synthesekonzept der Click-Chemie wurde 2001 von K. B. SHARPLESS vorgestellt, bei dem das Zusammenfügen kleiner Einheiten über Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen durch thermodynamisch stark begünstigte Reaktionen erfolgt, die schnell einen vollständigen Umsatz erzielen und möglichst selektiv nur ein Produkt bilden. Die Click-Chemie ist gekennzeichnet durch eine hohe Zuverlässigkeit und die Erfüllung strenger Kriterien. Neben einer modularen und breiten Anwendbarkeit sollen hohe Ausbeuten erzielt und unter physiologischen Bedingungen stabile Produkte gebildet werden. Eventuell auftretende Nebenprodukte sollen leicht abzutrennen sein, so wie eine Reinigung grundsätzlich möglichst einfach gehalten sein soll. Die Reaktion soll unter simplen Bedingungen ablaufen, leicht durchzuführen sein und idealerweise nicht gegenüber Wasser und Sauerstoff empfindlich sein. Es sollen umweltfreundliche, kostengünstige und leicht zu entfernende Lösungsmittel, bevorzugt Wasser, verwendet werden. Eine geringe Löslichkeit stellt dabei häufig kein Problem dar. Darüber hinaus sollen die Edukte

und Reagenzien leicht erhältlich sein. Eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen soll dabei den Einsatz von Schutzgruppen erübrigen.^[189]

Click-Reaktionen finden beispielsweise Anwendung in der kombinatorischen Synthese u. a. im Rahmen der Wirkstoffforschung. Sie bieten den Vorteil in kurzer Zeit eine hohe Anzahl an Verbindungen sowie eine hohe Diversität zu liefern.^[189] Zudem eignen sie sich für eine Verwendung in der Festphasensynthese auf polymeren Trägern.^[190] In Kombination mit einem Hochdurchsatz-Screening können derart potente Inhibitoren identifiziert werden, wie im Fall eines GDP-Triazoles in Zusammenhang mit der humanen α -1,3-Fucosyltransferase von L. V. LEE et al. gezeigt werden konnte.^[191]

Die Katalyse der [2+3]-Cycloaddition von Aziden und Alkinen durch Kupfer(I) führt selektiv zur Bildung von 1,4-substituierten 1,2,3-Triazolen. Der Katalysator wird dabei meist aus Kupfer(II)-salzen wie Kupfersulfat-Pentahydrat mithilfe eines Reduktionsmittels wie Natriumascorbat *in situ* generiert.^[188] Bei Verwendung bestimmter Ruthenium-Katalysatoren wie z. B. $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ können auch regioselektiv 1,5-substituierte 1,2,3-Triazole dargestellt werden.^[192]

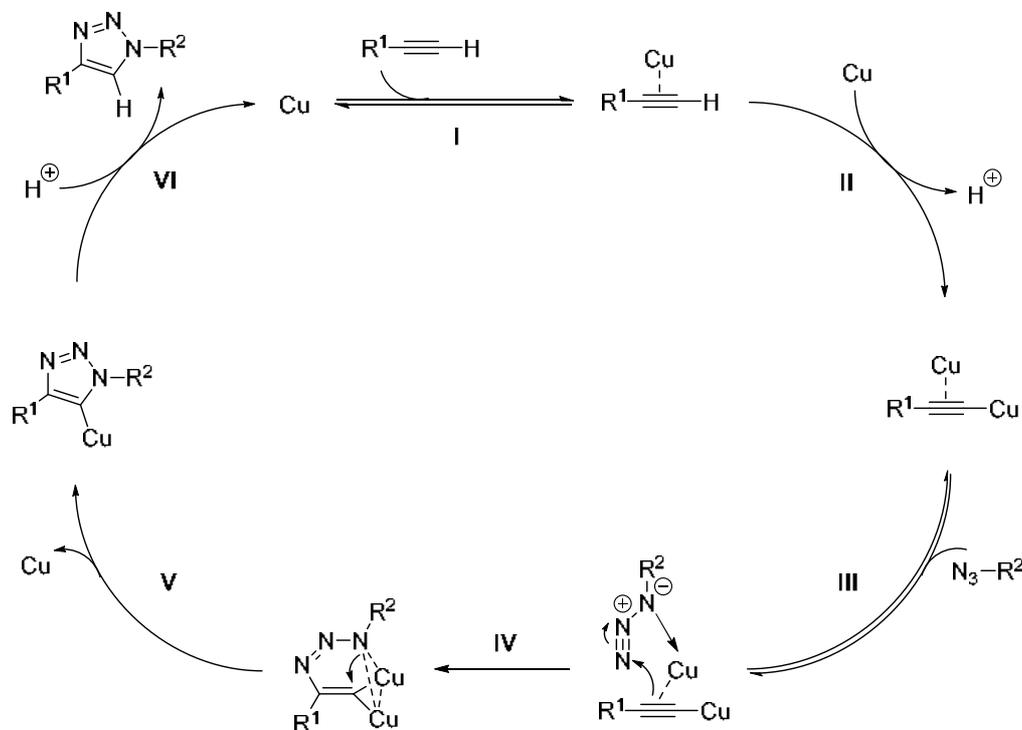


Abbildung 44: Postulierter Mechanismus der kupferkatalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition.

Laut postuliertem Reaktionsmechanismus (s. Abb. 44, S. 63) werden für den Katalysezyklus zwei Kupferatome benötigt. Eins koordiniert über eine π -Bindung die Dreifachbindung des terminalen Alkins (Schritt I), während das zweite unter Deprotonierung ein σ -gebundenes Kupferacetylid bildet (Schritt II). Der derart geformte katalytisch aktive Komplex koordiniert reversibel das organische Azid (Schritt III). In Schritt IV erfolgt die Bildung eines sechsgliedrigen Kupfer-Metallacyclus, der durch das zweite Kupferatom in Form eines Donorliganden stabilisiert wird. Unter Ringverengung (Schritt V) entsteht ein Kupfertriazolid, das durch Protolyse (Schritt VI) schließlich das Produkt freisetzt und die katalytische Spezies regeneriert.^[193]

Die Durchführung der Cycloaddition zwischen dem Azid **83** und dem jeweiligen Alkin **84** bzw. **86** erfolgte bei Raumtemperatur in einer 1:1 Mischung aus dest. Wasser und einem Lösungsmittel bzw. nur in dest. Wasser unter Verwendung von Kupfersulfat-Pentahydrat und Natriumascobat (s. Abb. 45). Die eingesetzten Lösungsmittel, Äquivalente an Katalysator und Reduktionsmittel, sowie die Reaktionszeit sind Tab. 3 (S. 65) zu entnehmen.

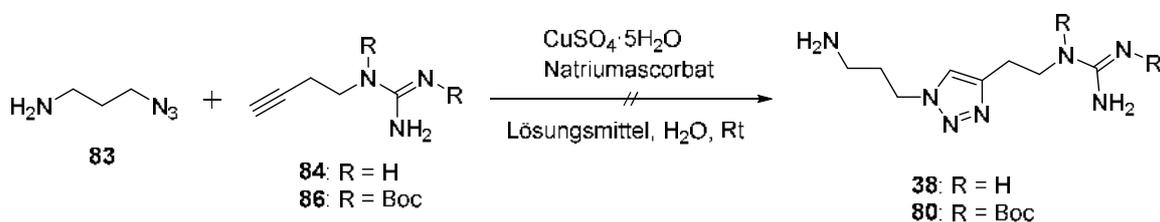


Abbildung 45: Versuch der Synthese der Triazole **38** und **80**. Die jeweiligen Reaktionsbedingungen sind in Tab. 3, S. 65 aufgeführt.

Zunächst wurde das Protokoll von K. B. SHARPLESS^[188] erprobt (Rkt. 1, Tab. 3). Es wurden 1.0 Äquivalente des Azids **83**, 0.01 Äquivalente Kupfersulfat-Pentahydrat und 0.1 Äquivalente Natriumascobat im Lösungsmittel THF eingesetzt. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte das Produkt **80** nicht erhalten werden.

Im zweiten Reaktionsansatz wurde nach X. CREARY et al.^[194] Dichlormethan als Lösungsmittel gewählt. Zudem wurden die Moläquivalente der eingesetzten Reagenzien erhöht, doch auch dies führte nicht zum gewünschten Produkt **80**.

Zuletzt wurde die Click-Reaktion nach der von N. LUNAU im Arbeitskreis etablierten Vorschrift^[195] durchgeführt (Rkt. 3 und 4, Tab. 3). Trotz einer weiteren Erhöhung der Moläquivalente wurde keines der gewünschten Produkte **80** bzw. **38** isoliert.

Tabelle 3: Erprobte Reaktionsbedingungen der versuchten Synthese der Triazole **80** und **38** (s. Abb. 45, S. 64).

Rkt.	R	Äquiv. Azid	Äquiv. CuSO ₄	Äquiv. Na-Ascorbat	Lösungs- mittel	Reaktions- zeit [h]
1	Boc	1.0	0.01	0.1	THF	20
2	Boc	1.1	0.1	0.5	CH ₂ Cl ₂	21
3	Boc	1.2	1.0	0.6	THF	17
4	H	1.2	1.0	0.6	H ₂ O	3

Zur Entfernung des Kupfers nach erfolgter Reaktion hat sich für das Boc-geschützte Guanidinderivat **80** das Waschen mit EDTA-Lösung als geeignete Reinigungsmethode erwiesen. Da das ungeschützte Derivat **38** jedoch in Wasser löslich ist, gestaltet sich hierbei die Reinigung entsprechend aufwendiger und muss in Form von Größenausschluss- und/oder Kationenaustauschchromatographie erfolgen.

In den ¹H-NMR-Spektren der isolierten Fraktionen von Rkt. 1-3 konnten lediglich die Guanidinoethylgruppe und vermutlich das Wasserstoffatom an Position 5 des Triazols den vorhandenen Signalen zugeordnet werden. Letzteres ergab bei den verschiedenen Ansätzen jedoch nicht immer ein scharfes Singulett. Die Signale der Aminopropyleinheit konnten hingegen nicht identifiziert werden. Daher liegt die Vermutung nahe, dass die Aminofunktion ebenfalls das Kupfer koordiniert und dadurch die Reaktion behindert. Dieser unerwünschte Effekt sollte im Folgenden durch eine Boc-Schätzung der Aminogruppe vermieden werden. Durch die somit erzeugte sterische Hinderung und verringerte Elektronendichte am Stickstoffatom könnte dementsprechend die Fähigkeit zur Koordination unterbunden werden. Ein weiterer Vorteil der Verwendung dieser Schutzgruppe ist, dass nur ein zusätzlicher Syntheseschritt benötigt wird, da die Abspaltung simultan zu den bereits vorhandenen Boc-Schutzgruppen erfolgt.

Die Synthese des Boc-geschützten 3-Azidopropan-1-amins **89** wurde nach dem Protokoll von S. XIAO et al.^[196] durchgeführt (s. Abb. 46). Dafür wurde Verbindung **83** in Methanol gelöst und mit 5 Äquivalenten Triethylamin versetzt. Es folgte die tropfenweise Zugabe von 1 Äquivalent Di-*tert*-butyldicarbonat in Methanol. Nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel entfernt und der Reaktionsansatz säulenchromatographisch gereinigt. Das Produkt **89** konnte in einer sehr guten Ausbeute von 88% erhalten werden.

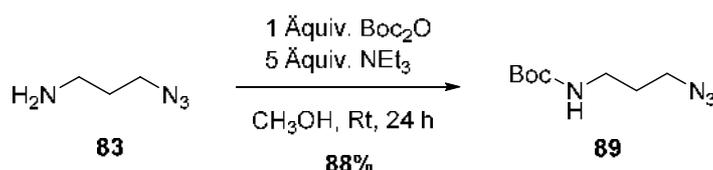


Abbildung 46: Darstellung des *tert*-Butyloxycarbonyl-geschützten 3-Azidopropan-1-amins **89**.

Mit diesem Boc-geschützten Synthesebaustein **89** konnten die jeweiligen 1,4-substituierten 1,2,3-Triazole **90-92** mittels CuAAC unter den bereits beschriebenen Reaktionsbedingungen von N. LUNAU (Rkt. 3 und 4, Tab. 3, S. 65) erfolgreich dargestellt werden (s. Abb. 47). Die Guanidinoethyl- und Guanidinopropyl-derivate **91** und **92** konnten in guten Ausbeuten von 79-82% isoliert werden. Bei dem Guanidinomethylderivat **90** konnte trotz Zugabe eines weiteren Äquivalentes des Alkyls **85** und einer erhöhten Reaktionszeit auf vier Tage kein vollständiger Umsatz erreicht werden. Folglich wurden größtenteils beide Edukte reisoliert und das Produkt **90** vermutlich aufgrund des höheren sterischen Anspruches lediglich in einer Ausbeute von 19% erhalten (s. Abb. 47).

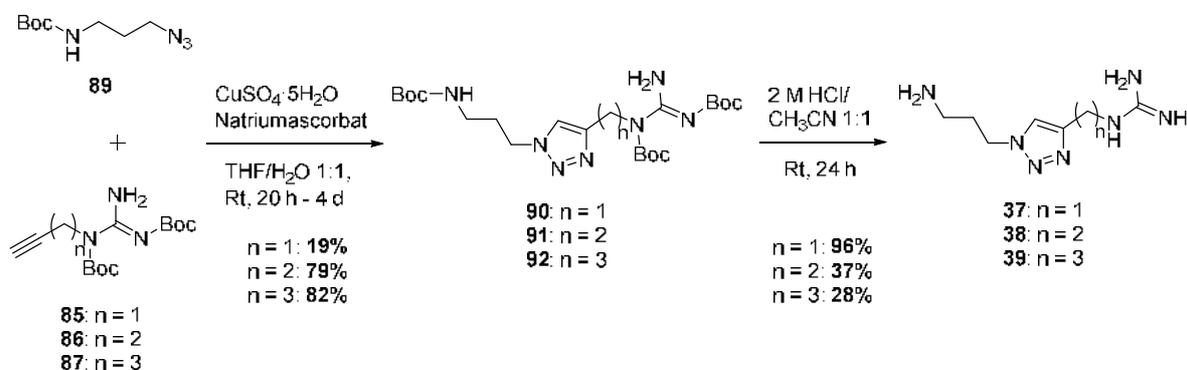


Abbildung 47: Synthese der Zielverbindungen **37-39** mittels CuAAC und anschließender Hydrolyse.

Dass tatsächlich die 1,4-disubstituierten Regioisomere **90-92** entstanden sind, könnte mittels Röntgenkristallstrukturanalyse oder mehrdimensionaler NMR-spektroskopischer Methoden wie z. B. dem NOESY-Experiment untersucht werden. Laut X. CREARY et al. kann der Nachweis jedoch auch durch ein simples ^{13}C -NMR-Spektrum erbracht werden. Das Signal des C-5-Atoms 1,4-substituierter Triazole soll demnach bei ca. 120 ppm liegen (s. Abb. 48), wohingegen das Signal des entsprechenden C-4-Atoms von 1,5-substituierten Triazolen mit ca. 133 ppm eine deutliche Tieffeldverschiebung aufweisen würde.^[194]

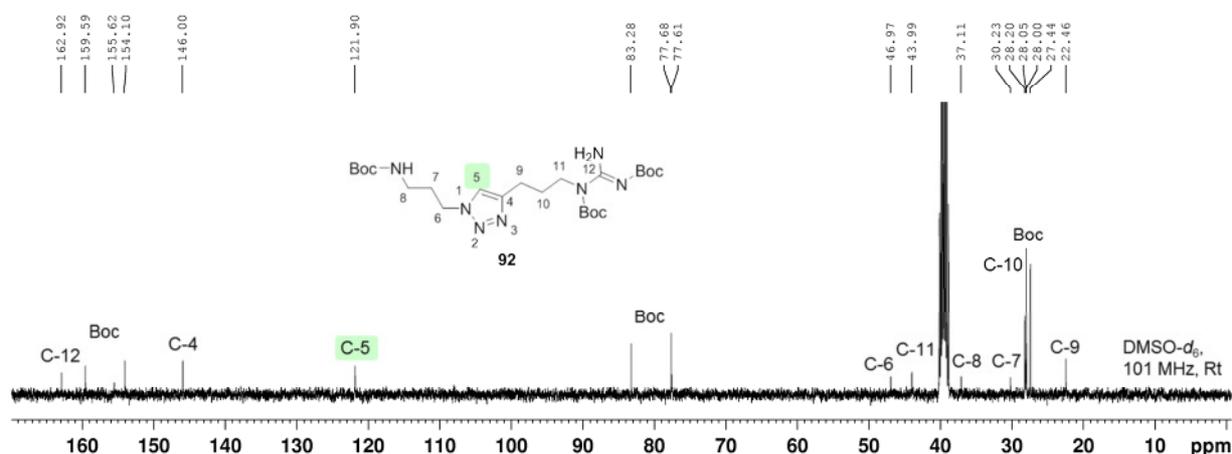


Abbildung 48: ^{13}C -NMR-Spektrum des Triazols **92**.

Die Hydrolyse der Boc-Schutzgruppen (s. Abb. 47, S. 66) erfolgte analog zu den bereits beschriebenen Protokollen der 2,5-substituierten Indole in Kap. 4.1.1, S. 49. Die Zielverbindungen **38** und **39** ließen sich lediglich in moderaten Ausbeuten von 28-37% isolieren, da sich die Reinigung erneut als schwierig erwies (vgl. Kap. 4.1.1, S. 49). Die Darstellung der Zielverbindung **37** konnte hingegen in einer nahezu quantitativen Ausbeute von 96% realisiert werden (s. Abb. 47, S. 66).

4.1.4 Biochemische Analyse der DHS-Inhibitoren

Die biochemischen Experimente am Heinrich-Pette-Institut (Hamburg) wurden mit freundlicher Unterstützung der Arbeitsgruppe von J. HAUBER durchgeführt.

Die Expression und Reinigung der für den DHS-Inhibitionsassay benötigten Enzyme eIF-5A und DHS erfolgte nach der Methode von M.-N. SOMMER et al.^[89] unter Anleitung von S. KAPNOOR.

Der eukaryotische Initiationsfaktor 5A wurde als GST-Fusionsprotein exprimiert und gereinigt. Es wurden insgesamt 3 L Expressionskultur mit 5% einer *E. coli* BL21 (DE3) pGEX-eIF5A Vorkultur inokuliert und bei 37 °C bis zu einem OD₆₀₀-Wert von 0.5-0.6 kultiviert. Die Expression wurde durch die Zugabe von IPTG induziert, woraufhin für 4-5 h bei 37 °C inkubiert wurde. Die Reinigung erfolgte über Glutathion-Sepharose-Beads. Der GST-Tag wurde mit dem Faktor Xa gespalten, dabei verblieb die Glutathion-S-Transferase an der Festphase gebunden, während der freie eukaryotische Initiationsfaktor 5A eluiert wurde. Das erhaltene Eluat wurde gegen 300 mM Glycin-NaOH-Puffer (pH 9.0) dialysiert, aufkonzentriert, und mittels Coomassie-gefärbtem Polyacrylamidgel analysiert (s. Abb. 49A). Der eukaryotische Initiationsfaktor 5A konnte in einer Konzentration von bis zu 2.4 mg/mL erhalten werden. Zu einem gewissen Teil hat eine unspezifische Elution der GST und vermutlich deren Zersetzungsprodukt stattgefunden (vgl. Abb. 49A). Eine erneute Chromatographie wäre möglich, jedoch wurde die Reinheit des Proteins als ausreichend für den DHS-Aktivitätsassay befunden. Im Vergleich zur Reinigungsmethode aus vorherigen Arbeiten,^[197] bei der der GST-Tag erst nach der Elution abgespalten wurde, konnte bereits eine deutliche Steigerung der Reinheit erreicht werden.

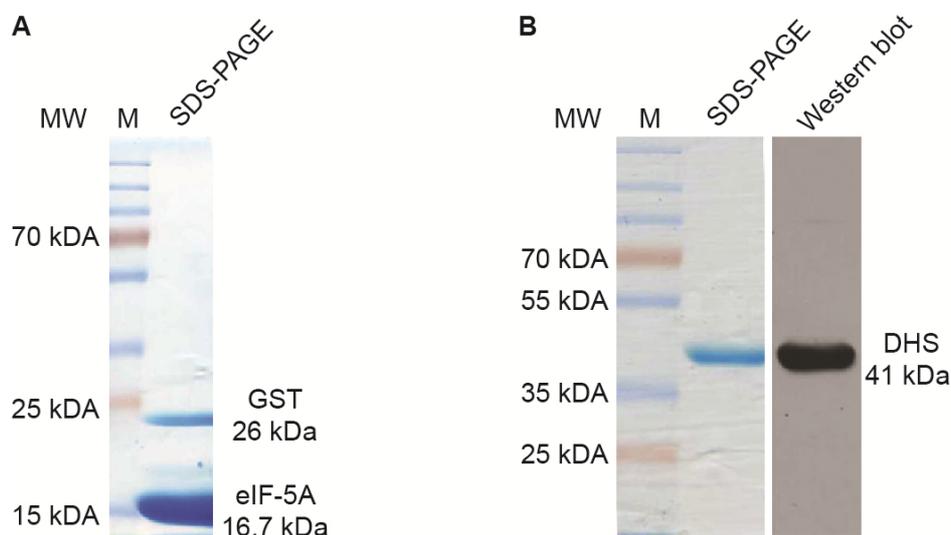


Abbildung 49: **A)** SDS-PAGE-Analyse des eIF-5A. **B)** SDS-PAGE-Analyse und Western Blot der DHS. M: PageRuler™ Plus Prestained Protein Ladder.

Die rekombinante Desoxyhypusinsynthase wurde mit *N*-terminalem His-Tag exprimiert und gereinigt. Die Expression erfolgte analog zu dem bereits beschriebenen Verfahren für eIF-5A. Die Reinigung wurde an Ni-NTA-Beads

durchgeführt. Das His-Tag-DHS-Protein wurde mit Imidazol-haltigem Puffer eluiert, gegen 300 mM Glycin-NaOH-Puffer (pH 9.0) und 10% Glycerol dialysiert und aufkonzentriert. Der Erfolg der Reinigung wurde mittels SDS-PAGE und Western blot (Immunmarkierung mit Chemolumineszenz-Reaktion basierend auf der Luminol-Katalyse durch HRP) verifiziert (s. Abb. 49B, S. 68). Die Desoxyhypusinsynthase konnte in einer Konzentration von 4.3 mg/mL erhalten werden.

Die Analyse der *in vitro* DHS-Aktivität in Anwesenheit der synthetisierten Inhibitoren erfolgte im Wesentlichen nach dem Protokoll von D. BEVEC et al.^[198] unter Anleitung von J. CHEMNITZ. Die Enzymaktivität wurde dabei anhand des Transfers der Aminobutyleinheit von radioaktiv markiertem Spermidin auf das Lysin an Position 50 des eIF-5As in Dreifachbestimmungen gemessen (vgl. Kap. 2.2.2, S. 19). Da möglichst nur die Radioaktivität von modifiziertem eIF-5A und nicht von unumgesetztem Substrat erfasst werden sollte, wurde die Reaktionslösung auf eine proteinbindende Nitrocellulose-Membran gegeben, unter vermindertem Druck filtriert und mit PBS gewaschen.

Zunächst wurde die geeignete Konzentration an DHS für den Aktivitätsassay bestimmt, um so eine maximale Sensibilität des Assays zu gewährleisten. Hierfür wurde die Reaktionskinetik anhand einer Titration mit diversen DHS-Konzentrationen unter den Assaybedingungen erstellt (s. Abb. 50).

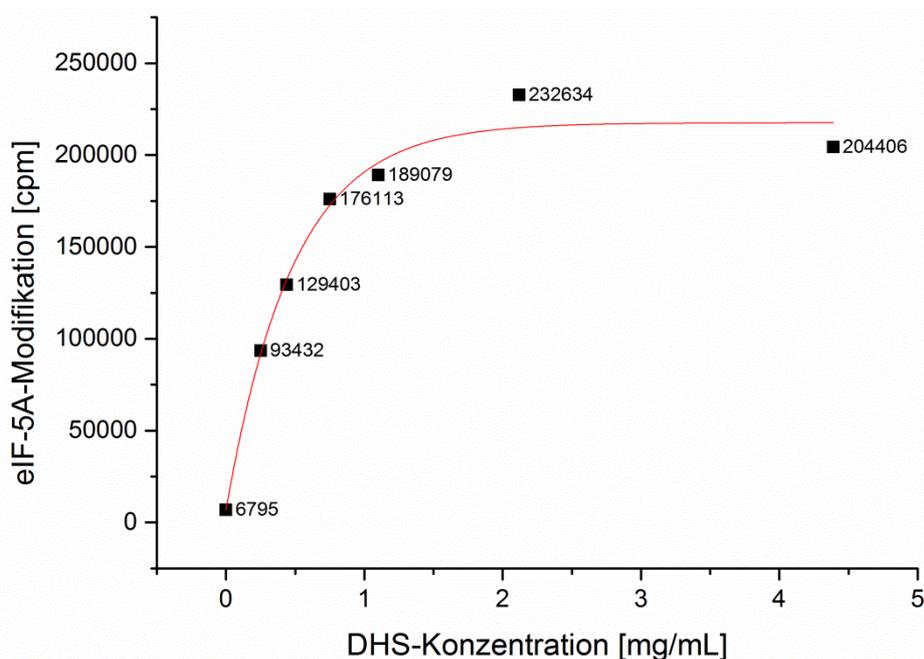


Abbildung 50: Bestimmung der optimalen DHS-Konzentration zur Modifikation des eIF-5As.

Da die Aktivierung von eIF-5A sehr schnell abläuft, kann bei zu langer Inkubationszeit selbst bei starker Inhibition die noch verbliebene Aktivität der DHS ausreichen, um eIF-5A vollständig zu modifizieren. Aufgrund dessen sollte die inhibierende Reaktion kontrolliert durchgeführt werden. Dies kann erreicht werden, indem die Menge an DHS so weit verringert wird, dass über einen längeren Zeitraum eine Sättigung durch die eingesetzte eIF-5A-Menge vorhanden ist und folglich eine Umsetzung mit gleichbleibender Geschwindigkeit stattfindet.^[197] Die geringste Konzentration an DHS, die noch den gesamten eIF-5A modifiziert, entsprach ca. 0.43 mg/mL (s. Abb. 50, S. 69). Bei diesem Wert ist noch keine vollständige Sättigung erreicht, sodass eine Inhibition eine maximale Wirkung auf den Umsatz erzielt.

Im Folgenden wurde die enzymatische Reaktion in Anwesenheit der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten, potentiellen Inhibitoren durchgeführt. Als Positivkontrolle wurden die bereits bekannten DHS-Inhibitoren GC7 **5** oder CNI-1493 **6** verwendet, als Negativkontrolle diente das Lösungsmittel DMSO.

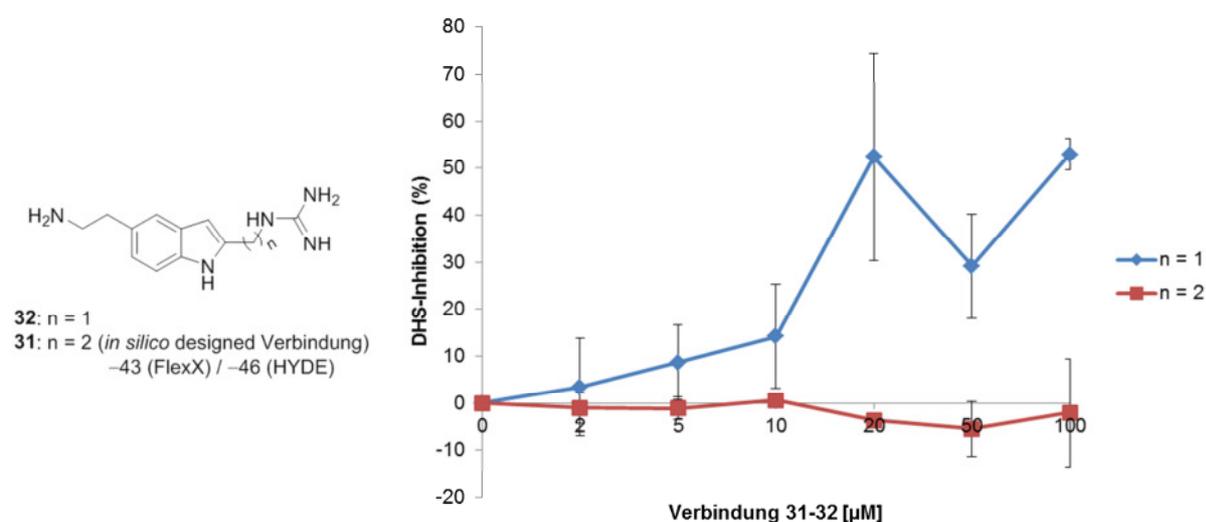


Abbildung 51: Inhibition der DHS durch die 2,5-substituierten Indole **31-32**.

Unter den 2,5-substituierten Indolen stellte sich die Verbindung **31** mit der höchsten bioinformatisch berechneten Bindungsaffinität im biologischen Assay als vollständig inaktiv heraus. Das Ergebnis des *in silico* Designs konnte dementsprechend für diese Verbindung unerwarteterweise nicht bestätigt werden (s. Abb. 51). Das weitere 2,5-substituierte Indol **32** mit der kürzeren Guanidinoalkyl-Einheit und dem damit ähnlicheren Abstand zwischen den polaren Haftgruppen im Vergleich zur Leit-

struktur **7** bewirkte hingegen eine ähnlich schwache DHS-Inhibition (vgl. Abb. 12, S. 25).

Die 3,5-substituierten Indole **33-36** führten alle zu einer schwachen Inhibition der DHS im selben Bereich (vgl. Abb. 52). Die unterschiedliche Alkylkettenlänge des Inhibitors wirkt sich dabei offenbar nicht signifikant auf die Enzymaktivität aus.

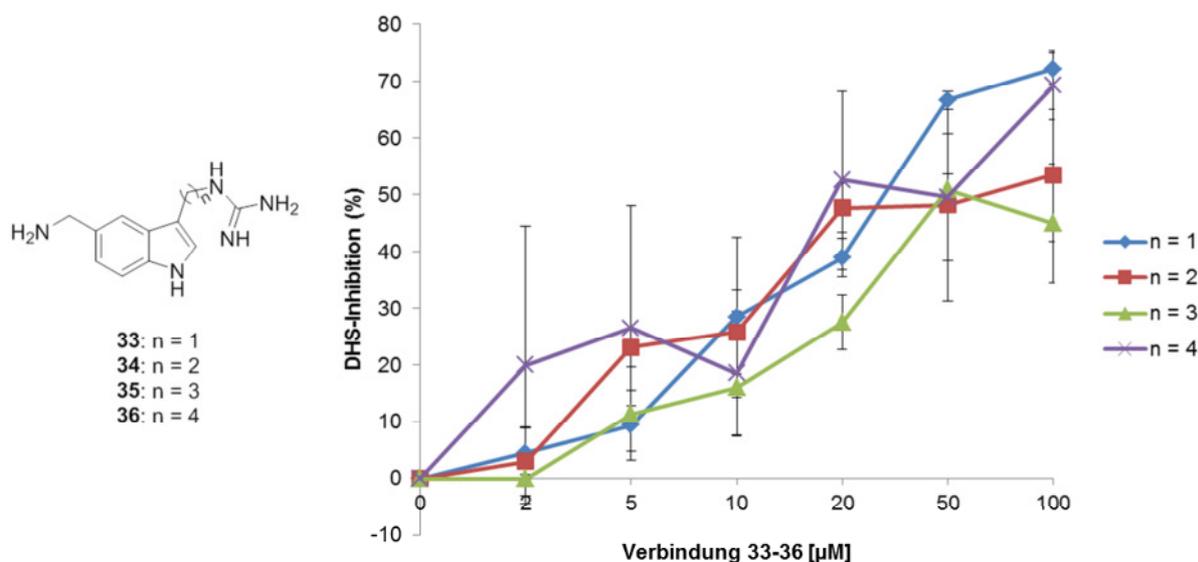


Abbildung 52: Inhibition der DHS durch die 3,5-substituierten Indole **33-36**.

Mit einem ungefähren IC_{50} -Wert von 20 μ M sind auch die 1,4-substituierten Triazole **37** und **39** als schwache DHS-Inhibitoren einzuordnen (vgl. Abb. 53).

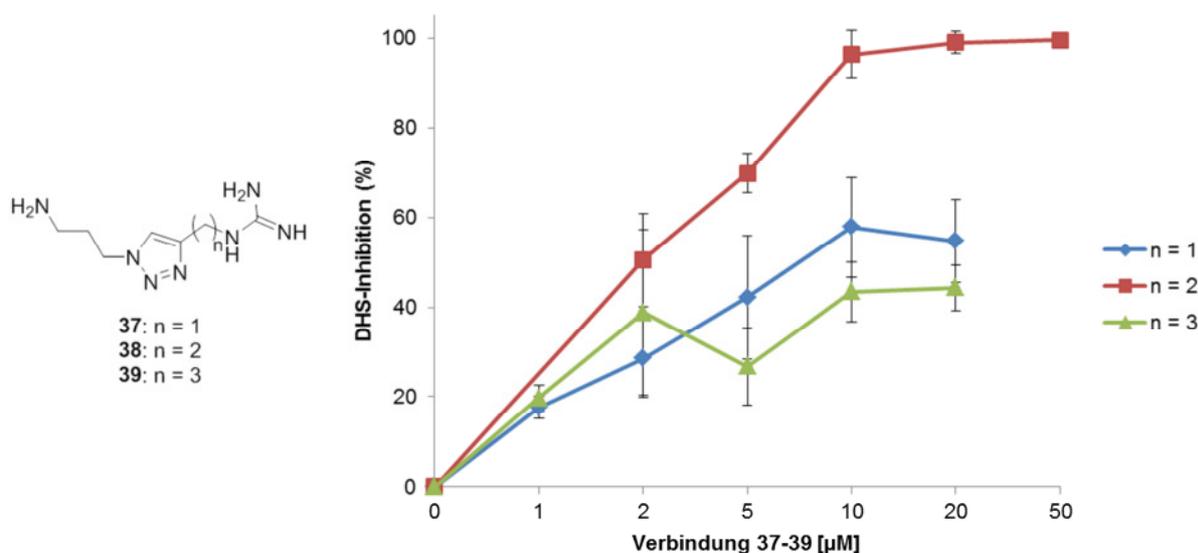


Abbildung 53: Inhibition der DHS durch die 1,4-substituierten 1,2,3-Triazole **37-39**.

Das Triazol **38** mit dem Guanidinoethylrest konnte jedoch als effektiver Inhibitor identifiziert werden. Es hemmt die Reaktion der Desoxyhypusinsynthese dosisabhängig mit einem IC_{50} -Wert von ca. 2 μ M. Im direkten Vergleich hemmt GC7 **5** die Enzymaktivität zwar deutlich stärker als Verbindung **38**, dafür konnte eine ähnlich starke Inhibition wie durch CNI-1493 **6** erreicht werden (s. Abb. 54).

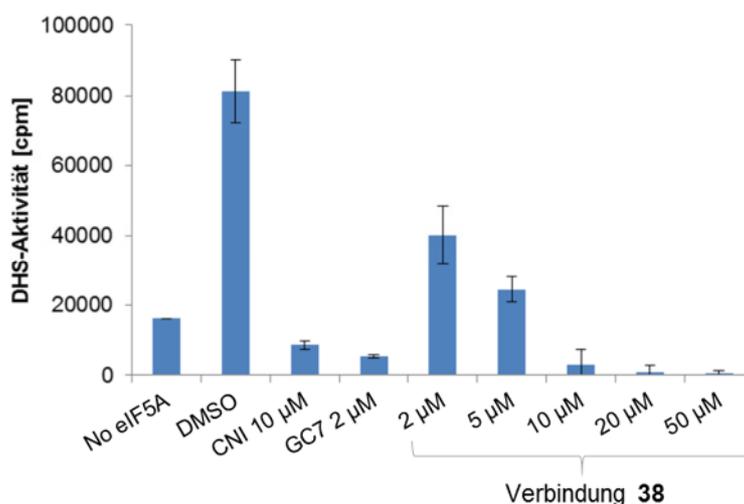


Abbildung 54: Inhibition der DHS durch CNI-1493 **6**, GC7 **5** und Verbindung **38** im Vergleich.

Die synthetisierten Verbindungen wurden darüber hinaus von J. BALZARINI und D. SCHOLS am Rega-Institut der KU Leuven (Belgien) hinsichtlich einer antiviralen Aktivität untersucht. Die *in vitro* Analyse wurde sowohl in HIV-1- als auch HIV-2-infizierten CEM-Zellen durchgeführt. Unerwarteterweise zeigte keiner der neuen DHS-Inhibitoren eine antivirale Aktivität gegen HIV-1 und -2.^[199] Im Vergleich dazu wurde für die Leitstruktur **7** in der Arbeitsgruppe von J. HAUBER am Heinrich-Pette-Institut (Hamburg) bei einer Konzentration von 2 μ M eine moderate Inhibitionsrate von 14% in HIV-1-infizierten PM1-Zellen festgestellt (s. Abb. 11A, S. 24).^[86,88] Da der Assay an intakten Zellen durchgeführt wurde, scheint die Verbindung trotz der relativ hohen Polarität zumindest teilweise die Zellmembran passieren zu können. Die in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen weisen dieselben kationischen Funktionalitäten auf, sodass eine unzureichende Permeabilität vermutlich nicht die Ursache der antiviralen Inaktivität darstellt. Ein möglicher Grund könnte hingegen das Verwenden einer anderen Zelllinie sein, wahrscheinlicher ist jedoch, dass im Gegensatz zur Analyse der Leitstruktur **7** keine Vorinkubation der Zellkulturen mit den jeweiligen Inhibitoren für eine Woche vor der Infektion durchgeführt wurde.^[200]

Da der bereits aktivierte eIF-5A eine sehr hohe Halbwertszeit aufweist, ist eine lange Vorinkubationszeit essentiell für das Gelingen des antiviralen Assays.^[88]

4.1.5 Bindungsmodi zweier DHS-Inhibitoren im Vergleich

Die Kristallstrukturen der Desoxyhypusinsynthase sowohl mit der Leitstruktur **7** als auch mit der inhibitorisch hochaktiven Triazolverbindung **38** wurden in Kooperation mit S. D. CHATZIEFTHIMIOU aus der Arbeitsgruppe von M. WILMANNs am Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (Hamburg) erstellt.

Zunächst wurde die wie auf S. 68 beschrieben exprimierte DHS weiter gereinigt. Nach Abspaltung des His-Tags wurden dafür eine zweite Affinitäts- und eine Größenausschlusschromatographie durchgeführt. Die Kristallisation des Enzyms erfolgte bei einer Proteinkonzentration von 7 mg/mL, 3 mM NAD⁺ und 60-66% v/v 2-Methyl-2,4-pentandiol in 0.1 M Tris-Puffer bei einem pH-Wert von 8.0-8.5. Die erhaltenen Kristalle wurden über Nacht in eine Mutterlauge bestehend aus 3 mM NAD⁺ und 2 mM des jeweiligen Inhibitors gegeben („Soaking“) und anschließend röntgen-diffraktometrisch vermessen.^[92]

Die Kristallstruktur des Komplexes aus DHS und Leitstruktur **7** konnte in einer Auflösung von ~1.9 Å in der Raumgruppe P₃₂2₁ erhalten werden. Es zeigte sich, dass pro DHS-Dimer nur ein Inhibitormolekül vorliegt. Der Inhibitor **7** ist jedoch nicht wie vermutet in den aktiven Zentren, sondern an der Oberfläche des Enzyms gebunden (s. Abb. 55A, S. 74). Er ist dort in einer Tasche zwischen zwei symmetrieverwandten DHS-Molekülen positioniert und wechselwirkt mit den Seitenketten des Glu180, Asp181 und Asp188 sowie zahlreichen Kristallwassermolekülen (s. Abb. 55B&C, S. 74). Ein Vergleich zum Bindungsmodus des literaturbekannten Inhibitors GC7 **5** ist folglich nicht möglich. Die Inhibitorstruktur **7** konnte erfolgreich in die generierte freie Elektronendichte modelliert werden (s. Abb. 55D, S. 74).^[92]

Im Enzymassay konnte eindeutig eine inhibitorische Aktivität nachgewiesen werden (s. Abb. 12, S. 25), was darauf hindeutet, dass der Inhibitor **7** vermutlich aufgrund der rigiden Indolstruktur während des „Soaking“-Prozesses nicht in die Bindungstaschen eindringen konnte. Eine andere Theorie wäre, dass statt einer Kompetitivität eine andere Form von Wirkmechanismus vorliegt. Um dies abschließend zu klären, müssten funktionelle Studien durchgeführt werden. Versuche, eine Kristallstruktur

statt der „Soaking“-Methode über eine direkte Cokristallisation der DHS gemeinsam mit dem Inhibitor **7** zu erhalten, schlugen leider fehl.^[92]

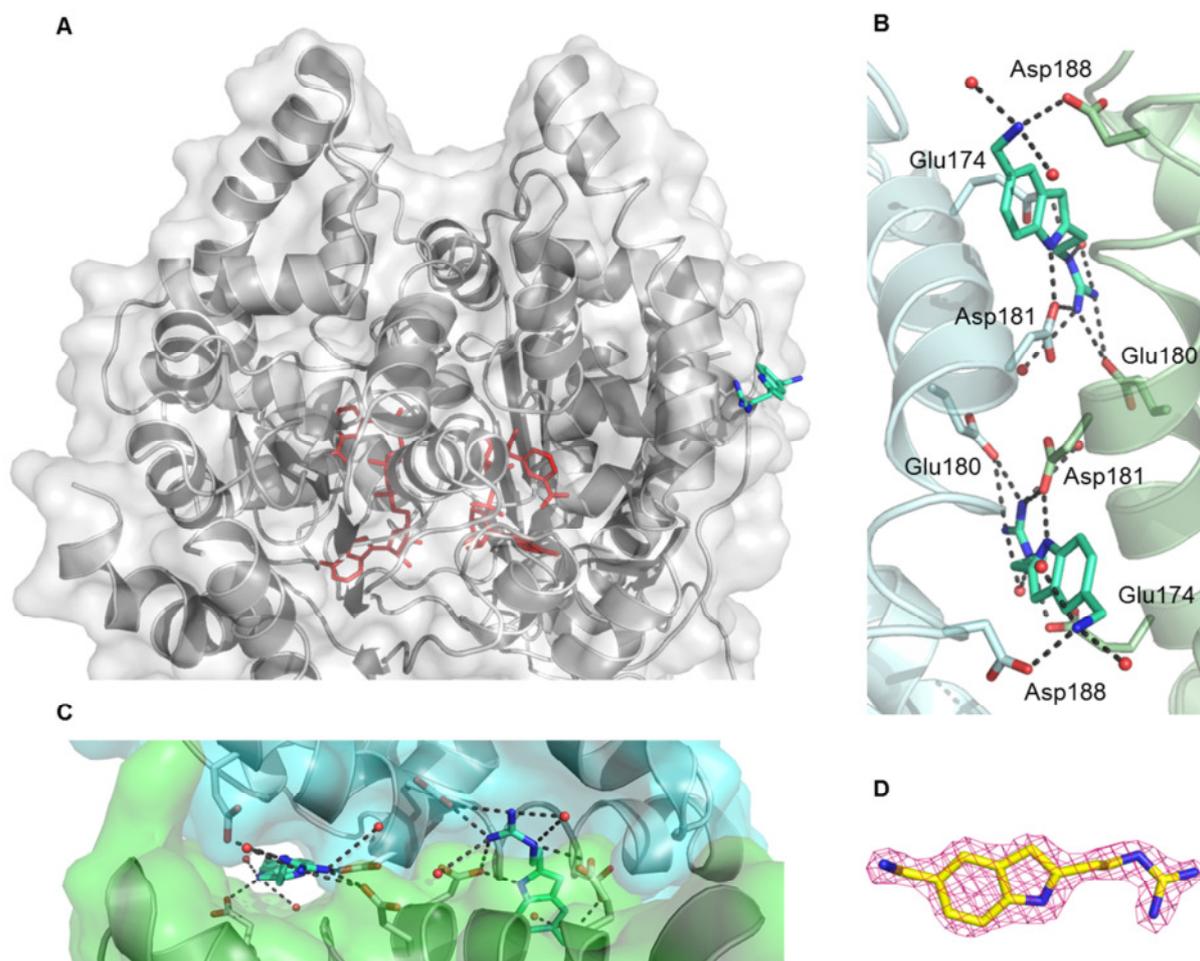


Abbildung 55: **A)** Ausschnitt der DHS-Kristallstruktur mit der Leitstruktur **7** (türkis) und NAD (rot). **B)** Symmetrische Ansicht der Wechselwirkungen zweier Inhibitoren **7** zwischen zwei DHS-Molekülen. **C)** Symmetrische Ansicht der Positionierung zweier Inhibitoren **7** in einer Tasche zwischen zwei DHS-Molekülen. **D)** Fit des Inhibitors **7** in die generierte Elektronendichte konturiert bei 2σ .

Die Kristallstruktur des Komplexes aus DHS und Triazol **38** konnte in einer Auflösung von ~ 1.8 Å ebenfalls in der Raumgruppe $P3_221$ erhalten werden. In dieser Kristallstruktur lagen pro DHS-Monomer je ein Inhibitor- und ein NAD-Molekül vor. Das Triazol **38** und der Cofaktor sind dabei analog zu GC7 **5** und NAD (PDB: 1RQD) in den Bindungstaschen positioniert (s. Abb. 56A&B, S. 75). Die mittlere quadratische Abweichung zwischen den beiden Strukturen beträgt nur 0.3 Å.^[92]

Die Übereinstimmung zwischen der Inhibitorstruktur **38** und der generierten Elektronendichte ist in dieser Modellierung nicht so hoch wie im Fall der Leitstruktur **7** (s. Abb. 56C, S. 75 und vgl. Abb. 55D). Darüber hinaus wurde eine zusätzliche freie

Elektronendichte neben dem Inhibitor **38** beobachtet, die vermutlich auf ein Hydrolyseprodukt des NADs zurückzuführen ist. Eine massenspektrometrische Analyse dies betreffend blieb jedoch inkonklusiv.^[92]

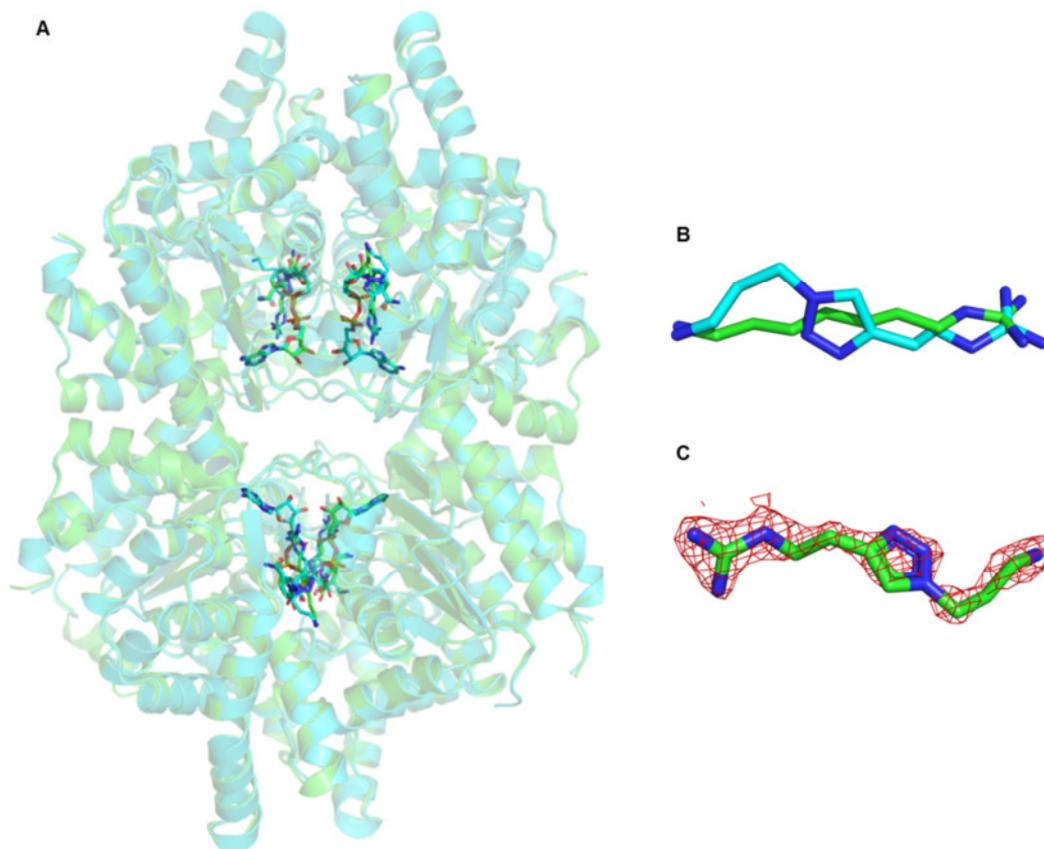


Abbildung 56: **A)** Überlagerung der DHS-Kristallstrukturen mit GC7 **5** (PDB: 1RQD; grün) und mit der Triazolverbindung **38** (türkis). **B)** Überlagerung der Bindungsmodi von GC7 **5** (grün) und des Triazols **38** (türkis) in der DHS-Kristallstruktur. **C)** Fit des Triazols **38** in die generierte Elektronendichte konturiert bei 1.5σ .

Der im Rahmen dieser Dissertation neu entwickelte DHS-Inhibitor **38** geht größtenteils die gleichen Wechselwirkungen wie GC7 **5** zum Enzym ein (vgl. Abb. 9, S. 22): Die Aminofunktion bildet Wasserstoffbrückenbindungen zu Asp243 und Asn292, und die Guanidinogruppe zu Gly314, Glu323 sowie NAD aus. Zusätzlich interagieren die Wasserstoffbrücken-Akzeptoren des Triazols mit der Ammoniumgruppe des Lys329 (s. Abb. 57, S. 76).

Da die Leitstruktur **7** in der erhaltenen Kristallstruktur unerwarteterweise nicht in den aktiven Zentren bindet, ist auch in diesem Fall ein Vergleich zum Bindungsmodus der neuen Hitstruktur **38** nicht möglich.

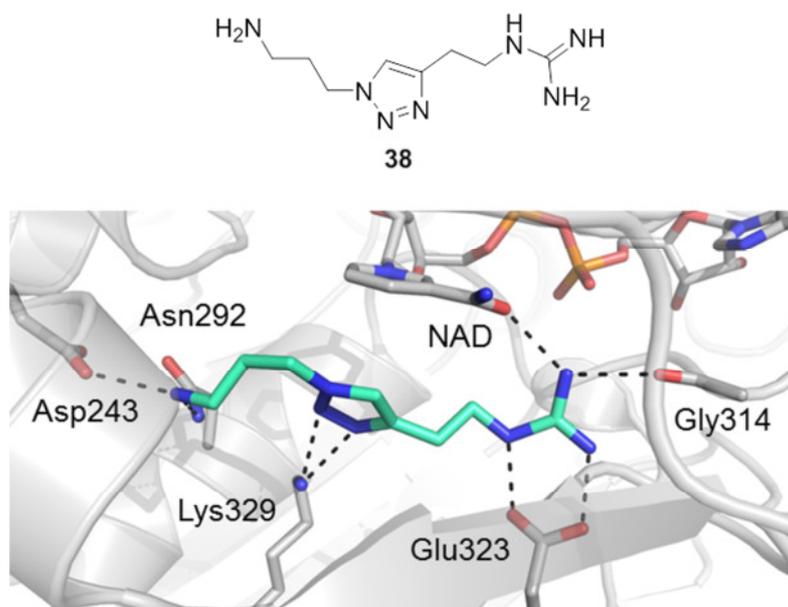


Abbildung 57: Ausschnitt der DHS-Kristallstruktur mit der Triazolverbindung **38** und NAD.

4.1.6 Fazit der DHS-Inhibitoren

Alle neun Zielverbindungen konnten erfolgreich dargestellt werden. Die 2,5-substituierten Indole **32** und **31** wurden in Gesamtausbeuten von 9% und 23% über jeweils acht Stufen erhalten. Damit liegen diese Verbindungen im Bereich der Gesamtausbeuten für 2,5-substituierte Indole aus vorherigen Arbeiten von 10-26%^[95], aber unter der 44%-igen Gesamtausbeute der optimierten siebenstufigen Synthese der Leitstruktur **7**^[86,88]. Die Iodierung als zusätzlicher Reaktionsschritt zur bereits etablierten Syntheseroute konnte durch die Wahl eines geeigneten Iodierungsmittels hinsichtlich Selektivität und Ausbeute optimiert werden.

Die Darstellung der 3,5-substituierten Indole **34-36** konnte in acht bzw. neun Stufen in Gesamtausbeuten von 9-14% realisiert werden. Für die palladiumkatalysierte Cyclisierung zum Indol konnten für diese Derivate erfolgreich geeignete Reaktionsbedingungen gefunden werden. Lediglich das Guanidinomethyl-Indol **33** wurde in einer Gesamtausbeute von nur 1% erhalten. Hierbei stellte sich sowohl die Regio-selektivität der Indolsynthese als auch die Hydrolyse der Boc-Schutzgruppen als problematisch heraus.

In Gesamtausbeuten von 10-20% konnten die 1,4-substituierten 1,2,3-Triazole **37-39** über fünf Stufen gewonnen werden. Das Gelingen der Click-Reaktion sicherte dabei eine zusätzliche Boc-Schützung der Aminofunktion von Verbindung **83**.

Die inhibitorischen Eigenschaften betreffend wurde festgestellt, dass die aus dem *in silico* Design stammende Verbindung **31** wider Erwarten keinerlei Einfluss auf die enzymatische Aktivität der Desoxyhypusinsynthase nahm. Bis auf das Triazolderivat **38**, das sich mit einem IC_{50} -Wert von ca. 2 μ M als potenter Inhibitor der DHS erwies und somit eine erfolgreiche Optimierung der Leitstruktur **7** darlegt (s. Abb. 58), zeigten alle weiteren Verbindungen eine schwache Hemmung der eIF-5A-Modifikation. Eine antivirale Aktivität der DHS-Inhibitoren gegenüber HIV-1 und -2 konnte ungewöhnlicherweise nicht beobachtet werden, was vermutlich durch eine Anpassung der Assaybedingungen an die Eigenschaften des zellulären Targets behoben werden könnte.

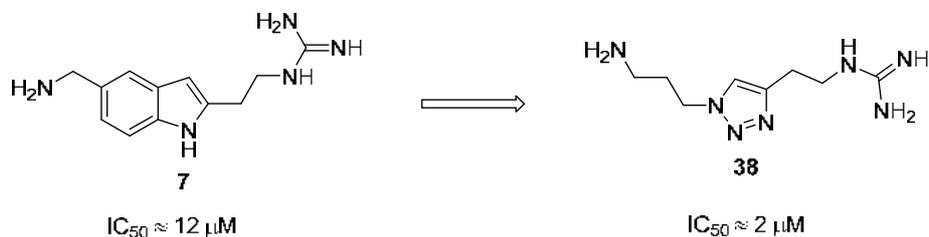


Abbildung 58: Optimierung der Leitstruktur **7** zu Verbindung **38**.

Während keine Kristallstruktur mit der Leitstruktur **7** gebunden in den aktiven Zentren erhalten werden konnte, konnte jedoch gezeigt werden, dass die Bindungsmodi der potenten DHS-Inhibitoren GC7 **5** und der Triazolverbindung **38** nahezu identisch sind. Als zusätzliche Interaktion konnten die Wasserstoffbrückenbindungen des Triazols mit der Ammoniumgruppe des Lys329 identifiziert werden.

4.2 Entwicklung von Inhibitoren der Dihydroorotat-Dehydrogenase

Zu Beginn dieser Dissertation war das Targetenzym, die Dihydroorotat-Dehydrogenase, noch nicht bekannt. Stattdessen wurden in einem zellbasierten *High-Throughput-Screening* aktive Hitstrukturen gegen Bunyaviren (u. a. TOSV) von G. QUERAT an der Aix-Marseille Universität (Frankreich) identifiziert.^[168] Drei dieser Verbindungen (s. Abb. 21, S. 40) wurden als Leitstrukturen zur in den folgenden Kapiteln vorgestellten weiteren Wirkstoffentwicklung ausgewählt.

Mit dem Ziel, potentere Derivate zu entwickeln, erfolgte die Synthese neuer Verbindungen mit Modifikationen in bestimmten Positionen der Leitstrukturen **40-42**

(s. Kap. 4.2.1, S. 80). Das Motiv der 2-[(2-O-(Phenoxy)acetyl)amino]benzoesäure wurde zunächst als Grundstruktur beibehalten (s. Abb. 59). Als Substituenten der Anthranilsäure (R^1) wurden hydrophobe Reste wie Methyl, *tert*-Butyl oder Naphthyl verwendet, um die Abmessungen der Bindungstasche zu erfassen, und elektronenreiche Wasserstoffbrückenakzeptoren wie Bromid oder Fluorid sowie die Trifluormethyl-, Methoxy- oder Nitrogruppe an verschiedenen Positionen erprobt. Die Substituenten am Phenol (R^2) wurden ebenfalls durch hauptsächlich aliphatische und aromatische Gruppen variiert, um die Abmessungen der Bindungstasche zu erfassen. Darüber hinaus wurde das verknüpfende Heteroatom (X) durch die Sauerstoff-Isostere Schwefel oder Aminogruppe (NH) ersetzt. Ob eine ausreichende Passierbarkeit der Zellmembran gegeben ist, wurde durch eine Maskierung der Carbonsäure (R^3) einiger Verbindungen mit AM- oder POM-Estern untersucht.



Abbildung 59: Modifikationen der Leitstrukturen **40-42**.

Eine höhere Flexibilität zur Erfassung der Ausmaße der Bindungstasche wurde durch die Darstellung von Verbindungen mit längerkettigen Carbonsäuren als verknüpfendes Element (n) zwischen Anthranilsäure und Phenol erreicht (s. Kap. 4.2.2, S. 102).

Nach Identifizierung des Targets (s. u.) wurden literaturbekannte DHODH-Inhibitoren als Referenzsubstanzen für die biochemischen Assays synthetisiert. Als Verbindungen mit struktureller Ähnlichkeit wurden dafür die von I. FRITZSON et al.^[201] publizierten Fenaminsäuren ausgewählt (s. Kap. 4.2.3, S. 114). Zudem wurden einige weitere Derivate als zusätzliche Testsubstanzen dargestellt. Da der lipophile Rest im Fall der Fenaminsäuren direkt über ein Amin verknüpft ist, wird im Vergleich zu den Leitstrukturen **40-42** die potentiell metabolische Schwachstelle eines Carbonsäureamids und Phenoleters vermieden.

In den Bachelorarbeiten von T. BALDAU, K. SCHULLER und T. SCHNEIDER^[202,203,204] wurden einige der im Folgenden beschriebenen Reaktionen zur Darstellung der Anthranilsäurederivate durchgeführt und bereits beschrieben. Dieses Projekt wurde außerdem in Zusammenarbeit mit M. WINKLER bearbeitet, sodass teilweise Vorläufer-Verbindungen untereinander zur Verfügung gestellt, sowie eine Aufteilung der zu synthetisierenden Verbindungen vorgenommen wurden.

Alle synthetisierten Verbindungen wurden initial hinsichtlich einer antiviralen Aktivität in u. a. Toskana-Virus-infizierten Zellen von G. QUERAT an der Aix-Marseille Universität (Frankreich) untersucht (s. Kap. 4.2.4, S. 121). Anhand der erhaltenen Ergebnisse wurde geschlussfolgert, welche Substituenten und Modifikationen der Inhibitorstruktur beibehalten und welche verworfen werden sollten. Ausgewählte Verbindungen wurden zudem gegen eine Vielzahl weiterer Vertreter diverser RNA- und DNA-Viren getestet. Dies wurde neben G. QUERAT auch von L. OESTERREICH und S. GÜNTHER am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (Hamburg) sowie E. VANDERLINDEN, G. ANDREI und L. NAESENS am Rega-Institut der KU-Leuven (Belgien) durchgeführt. Eine Analyse der ADME-Eigenschaften ausgewählter Hitstrukturen erfolgte durch TechMed^{ILL} (Straßburg).

Die Identifizierung des Targetenzym erfolgte mittels biochemischer sowie bioinformatischer Methoden von G. QUERAT sowie N. C. FOHRMANN und J. KIRCHMAIR (Zentrum für Bioinformatik der Universität Hamburg) (s. Kap. 4.2.5, S. 139). Verifiziert wurde die Dihydroorotat-Dehydrogenase schließlich durch das Inhibitionsvermögen einiger im Rahmen dieser Dissertation synthetisierter Verbindungen im von H. MUNIER-LEHMANN am Institut Pasteur (Paris) durchgeführten Enzymassay. Am Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (Hamburg) wurde eine Cokristallstruktur der DHODH mit einem Anthranilsäurederivat erstellt, sodass ein Vergleich des Bindungsmodus in Bezug auf Brequinar **29** und Teriflunomid **27** vorgenommen werden konnte. Die entsprechenden Experimente, sowie das Lösen der Kristallstruktur wurden von M. LAURSEN und S. D. CHATZIEFTHIMIOU aus der Arbeitsgruppe von M. WILMANNs durchgeführt.

4.2.1 Synthese der Phenoxyacetyl-Anthranilsäurederivate

Die Synthese der Phenoxyacetyl-Anthranilsäurederivate sollte im Allgemeinen nach der von M. WINKLER^[205] beschriebenen, effizienten Route erfolgen, die retrosynthetisch in Abb. 60 dargestellt ist.

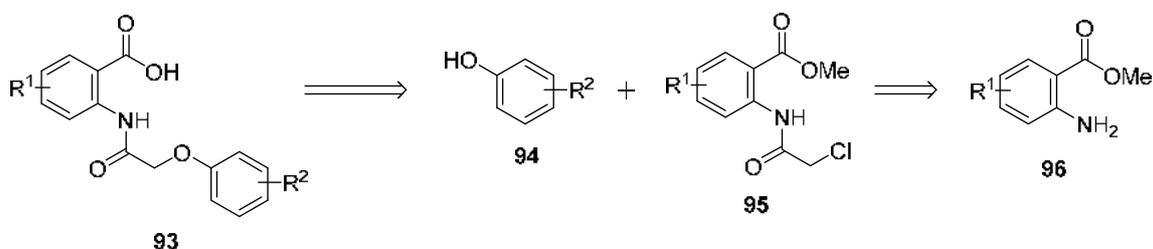


Abbildung 60: Retrosynthese der Anthranilsäurederivate mit Acetyl-Linker.

Die Zielverbindungen sollten durch eine WILLIAMSON-Ethersynthese aus den entsprechenden Phenolen und Chloracetamiden mit nachfolgender Hydrolyse des Carbonsäureesters erhalten werden. Die Amidbindung sollte zuvor ausgehend vom jeweiligen Anthranilsäuremethylester mit Chloracetylchlorid gebildet werden.

Neben der *ortho*-substituierten Leitstruktur **40** wurden auch die *meta*- und *para*-substituierten Anthranilsäurederivate **97** und **98** dargestellt (s. Abb. 61). Die entsprechenden Methylester **99-101** wurden bereits in vorherigen Arbeiten von M. WINKLER^[205] synthetisiert und für die folgende Reaktion zur Verfügung gestellt.

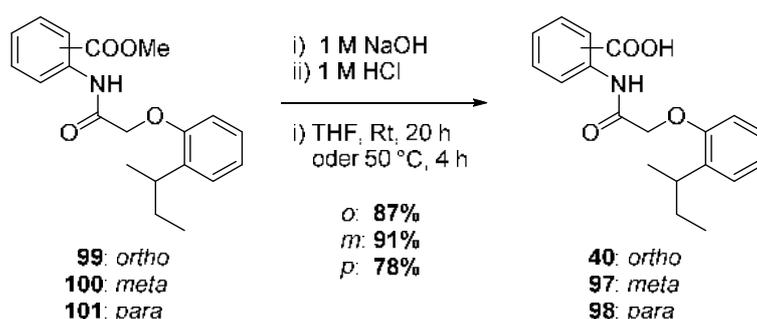


Abbildung 61: Basische Hydrolyse der *o*-, *m*- und *p*-substituierten Anthranilsäuremethylester **99-101**.

Die *ortho*-, *meta*- und *para*-substituierten Anthranilsäuremethylester **99-101** wurden mit 1 M wässriger Natriumhydroxid-Lösung über einen Additions-Eliminierungs-Mechanismus zum jeweiligen Carboxylat hydrolysiert und im Anschluss mit 1 M Salzsäure protoniert. Die Zielverbindungen **40**, **97** und **98** konnten in sehr guten Ausbeuten von 78-91% erhalten werden.

Ebenfalls von M. WINKLER zur Verfügung gestellt wurden die in vorherigen Arbeiten^[205] synthetisierten chloracetylierten 5-Methyl- und 5-Brom-Anthranilsäuremethylester **102** und **103**. Diese wurden mit den jeweiligen Phenolen in einer WILLIAMSON-Ethersynthese nach der Vorschrift von M. CAMPBELL et al.^[206] umgesetzt (s. Abb. 62). Nach Bildung des Phenolats mit Kaliumcarbonat reagierte dieses in einer bimolekularen nucleophilen Substitution mit dem jeweiligen *N*-(Chloracetyl)-anthranilat zum Phenoether. Das Reaktionsgemisch wurde für 5 h in dem polaren Lösungsmittel DMF auf 90 °C erhitzt und anschließend nach wässriger Aufarbeitung säulenchromatographisch gereinigt. Die gewünschten Produkte **104-108** wurden in moderaten Ausbeuten von 31-65% isoliert, die im Bereich ähnlicher Literaturbeispiele von 53-58%^[206] liegen.

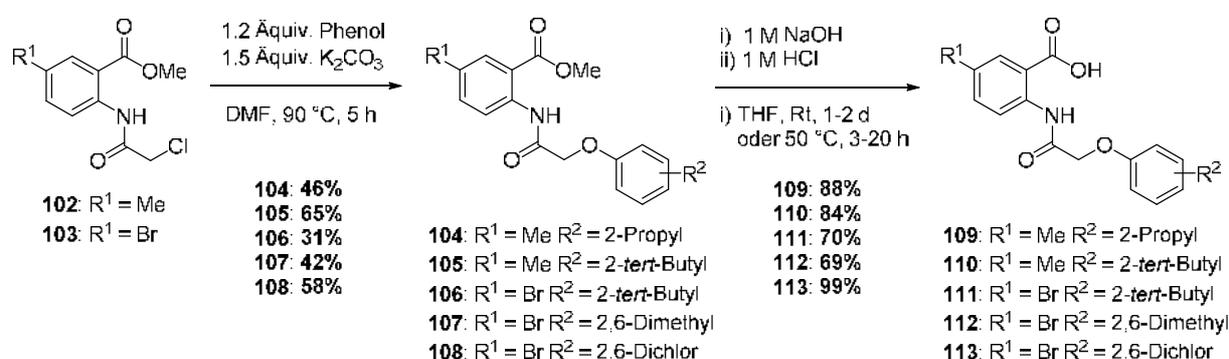


Abbildung 62: Darstellung der 5-Methyl- und 5-Brom-substituierten Anthranilsäurederivate **109-113**.

Die Hydrolyse der Carbonsäureester **104-108** wurde nach der bereits beschriebenen Methode (s. S. 80) durchgeführt und lieferte die entsprechenden Carbonsäurederivate **109-113** in guten bis sehr guten Ausbeuten von 69-99% (s. Abb. 62).

Die Darstellung weiterer 5-Methyl- und 5-Brom-substituierter Phenoxyacetyl-Anthranilsäurederivate wurde von M. WINKLER übernommen, wohingegen sich in dieser Dissertation auf die Synthese unsubstituierter sowie 5-Fluor-substituierter Verbindungen konzentriert wurde.

Die Chloracetylierung des Anthranilsäuremethylesters **114** bzw. des fluorierten Analogons **115** erfolgte nach dem Protokoll von Z. LI et al.^[207] bei Raumtemperatur in Aceton unter Verwendung von Kaliumcarbonat als Base (s. Abb. 63, S. 82). Die Amidbindung wurde dabei durch die Addition des jeweiligen Anilins an die Carbonylgruppe des Chloracetylchlorids mit anschließender Eliminierung des Chlorids

generiert. Die Base gewährleistete, dass das Anilin nicht als Ammonium-Ion vorlag und folglich ausreichend nucleophil für die Reaktion war, und das Abfangen des sich bildenden Chlorwasserstoffes. Nach der Kristallisation konnten die gewünschten Produkte **116** und **117** in sehr guten Ausbeuten von 85-91% gewonnen werden.

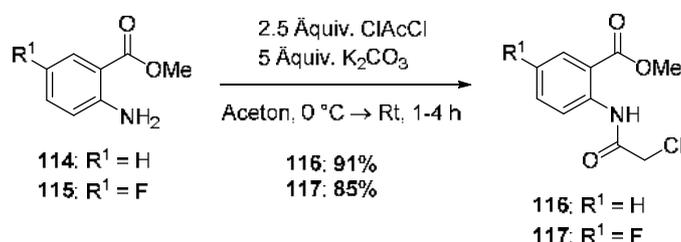


Abbildung 63: Chloroacetylierung der Anthranilsäuremethylester **114** und **115**.

Die folgende Synthese der Phenolether wurde entweder nach der bereits beschriebenen Vorgehensweise (s. S. 81) oder in einer abgewandelten Form nach J. C. LEE et al.^[208] durchgeführt (s. Abb. 64). Das gesundheitsschädliche Lösungsmittel DMF wurde durch Acetonitril ersetzt. Als Base wurde zwecks der besseren Löslichkeit Cäsiumcarbonat eingesetzt. Teilweise wurde eine katalytische Menge an TBAI zugegeben, die laut E. E. DUENO et al.^[209] die Umsetzung durch eine FINKELSTEIN-ähnliche Reaktion beschleunigen soll. Unter diesen mildereren Bedingungen konnten zudem höhere Ausbeuten erzielt werden (s. Tab. 4, S. 83).

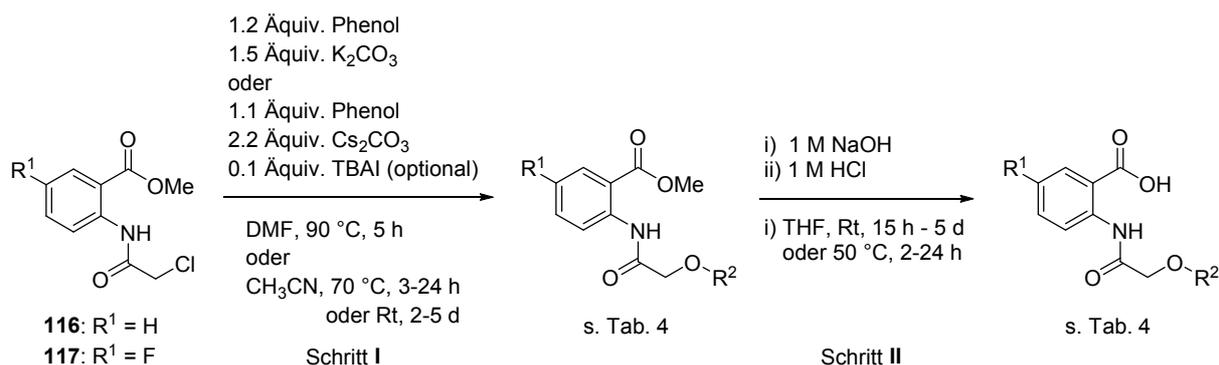


Abbildung 64: Darstellung der un- und 5-Fluor-substituierten Anthranilsäurederivate. Die jeweiligen Reste R^2 sowie die Ausbeuten sind in Tab. 4, S. 83 aufgeführt.

Die anschließende Hydrolyse der Carbonsäureester wurde nach der bereits beschriebenen Methode (s. S. 80) durchgeführt. Die Ausbeuten der beiden Reaktionsschritte sind unter Angabe der eingesetzten Phenole der Tab. 4, S. 83 zu entnehmen.

Tabelle 4: Ausbeuten der erhaltenen unsubstituierten und 5-Fluor-substituierten Produkte der WILLIAMSON-Ethersynthese (Schritt I) und Carbonsäureester-Hydrolyse (Schritt II) (s. Abb. 64, S. 82).

R ²	Ausbeute			
	R ¹ = H		R ¹ = F	
	I	II	I	II
Phenyl	118 : 88%	119 : 53%	173 : 67%	174 : 85%
2-Ethylphenyl	120 : 70%	121 : 76%		
2-Ethoxyphenyl	122 : 93%	123 : 82%		
2-Isopropylphenyl	124 : 93%	125 : 97%		
2-Acetylphenyl	126 ^a	127 ^a		
2- <i>sek</i> -Butylphenyl	99	40 : 87% ^b	175 : 65%	176 : 99%
4- <i>sek</i> -Butylphenyl	129	130 : 71% ^b	177 : 57%	178 : 82%
2- <i>tert</i> -Butylphenyl	131 : 91%	132 : 98%	179	180 : 81% ^b
4- <i>tert</i> -Butylphenyl	133 : 52%	134 : 80%		
2- <i>tert</i> -Pentylphenyl	135	136 : 19% ^b	181 : 78%	182 : 70%
2-Cyclopentylphenyl	137 : 90%	138 : 94%	183 : 80%	184 : 91%
2-Cyclohexylphenyl	139 : 49%	140 : 73%	185 : 50%	186 : 46%
[1,1'-Biphenyl]-2-yl	141 : 99%	142 : 80%	187 : 75%	188 : 91%
[1,1'-Biphenyl]-3-yl	143 : 81%	144 : 89%	189 : 89%	190 : 92%
[1,1'-Biphenyl]-4-yl	145	146 : 96% ^b	191 : 63%	192 : 62%
1-Naphthyl	147 : 57%	148 : 54%	193 : 79%	194 : 57%
2-Naphthyl	149 : 48%	150 : 68%	195 : 77%	196 : 79%
2-Benzylphenyl	151 : 99%	152 : 98%	197 : 74%	198 : 71%
4-Phenoxyphenyl	153 : 58%	154 : 81%	199 : 70%	200 : 87%
2,6-Dimethylphenyl	155 : 95%	156 : 97%	201 : 93%	202 : 89%
2,4-Dimethylphenyl	157 : 74%	158 : 73%		

R ²	Ausbeute			
	R ¹ = H		R ¹ = F	
	I	II	I	II
3,5-Dimethylphenyl	159 : 66%	160 : 79%		
2,6-Diisopropylphenyl	161	162 : 66% ^b	203 : 48%	204 : 29%
2-Isopropyl-5-methylphenyl	163 : 62%	164 : 68%	205 : 89%	206 : 99%
5-Isopropyl-2-methylphenyl	165 : 71%	166 : 84%	207 : 80%	208 : 71%
2-tert-Butyl-4-methylphenyl	167 : 54%	168 : 86%	209 : 73%	210 : 97%
2-Adamantan-1-yl-4-methylphenyl	169 : 92%	170 : 98%	211 : 84%	212 : 99%
2-Benzyl-4-chlorphenyl	171 : 92%	172 : 97%	213 : 58%	214 : 57%

^anicht entstanden, s. Abb. 65; ^büber zwei Stufen

Bei der Reaktion des *N*-(Chloracetyl)-Anthranilsäuremethylesters **116** mit 2'-Hydroxyacetophenon wurde statt des Phenoethers **126** die Benzofuran-Verbindung **215** in einer Ausbeute von 29% erhalten (s. Abb. 65). Bereits im ¹H-NMR-Spektrum wurde durch das Fehlen des CH₂-Signals festgestellt, dass nicht das erwartete Produkt isoliert wurde. Demzufolge wurde die Verbindung **215** umkristallisiert und die tatsächlich erhaltene Struktur mittels Röntgenstrukturanalyse ermittelt, die in Abb. 65 dargestellt ist.

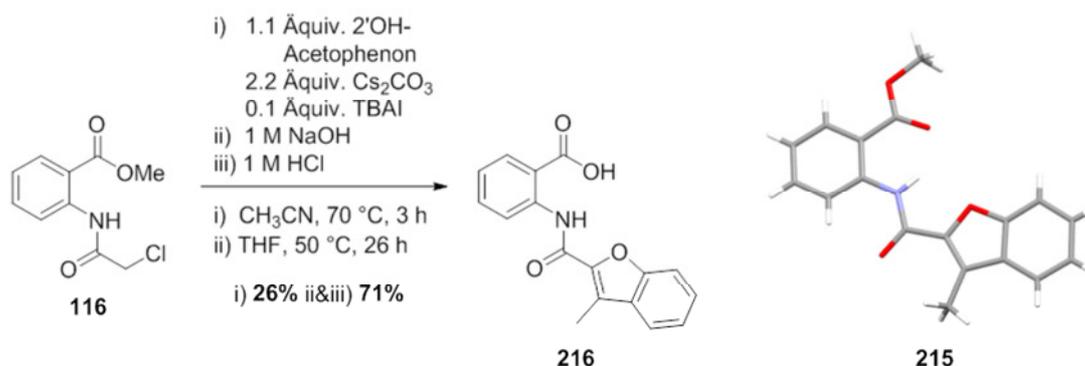


Abbildung 65: Synthese des Benzofurans **216** und Kristallstrukturanalyse dessen Methylesters **215**.

Vermutlich wird zunächst mittels nucleophiler Substitution des Chlorids **116** durch das Phenolat **217** der gewünschte Phenoether **126** gebildet (s. Abb. 66, S. 85). Die Reaktion verbleibt jedoch nicht bei dieser Stufe, sondern es kommt zur

Deprotonierung der CH₂-Gruppe unter Bildung eines Amidienolat-Ions **218**. Amide sind im Vergleich zu Aldehyden und Ketonen nicht besonders α -CH-acide, sodass vermutlich der Substituent vicinal zum elektronegativen Phenolsauerstoff die Deprotonierung erleichtert. Die anschließende Cyclisierung erfolgt durch einen intramolekularen nucleophilen Angriff der Acetylgruppe durch das Carbanion in Verbindung **218**. Mittels einer Kondensationsreaktion kommt es schließlich zur Ausbildung der Benzofuran-Einheit von Verbindung **215**.

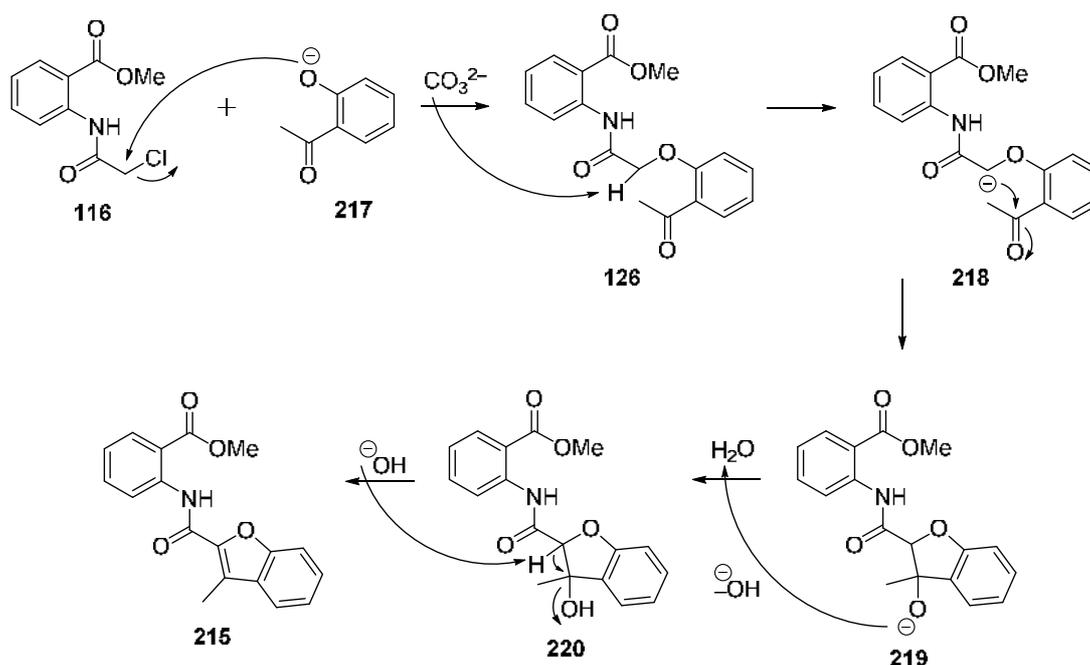


Abbildung 66: Postulierter Mechanismus zur Bildung der Benzofuran-Verbindung **215**.

Eine weitere unerwartete Cyclisierung wurde im Zusammenhang mit dem *N*-methylierten Anthranilsäure-Derivat **221** beobachtet.

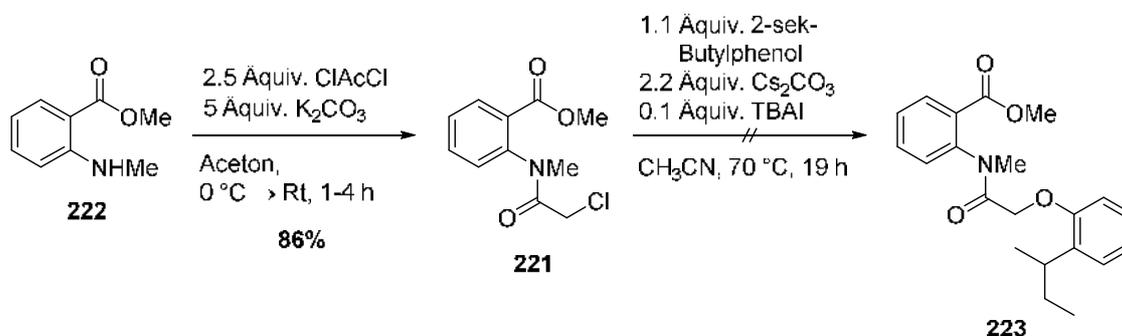


Abbildung 67: Versuch der Synthese der *N*-methylierten Verbindung **223**.

Nach der Darstellung des *N*-Methyl-Chloracetylanthranilsäuremethylesters **221** unter den bereits beschriebenen Reaktionsbedingungen (s. S. 81) in einer Ausbeute von 86% wurde die Synthese des entsprechenden Phenolethers **223** versucht (s. Abb. 67, S. 85).

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wurde erkannt, dass es sich nicht um das gewünschte Produkt **223** handeln konnte (s. Abb. 68). Das erneute Fehlen des Signals der CH_2 -Gruppe, sowie überdies einer Methylgruppe deutete bereits auf eine stattgefundene Cyclisierungsreaktion hin, die bei dem entsprechenden nicht *N*-methylierten Derivat **99** zuvor nicht beobachtet wurde. Außerdem ist bei 6.46 ppm ein breites Singulett zu finden, das vermutlich von einem leicht austauschbaren Proton wie z. B. einem Hydroxy-Proton stammen könnte.

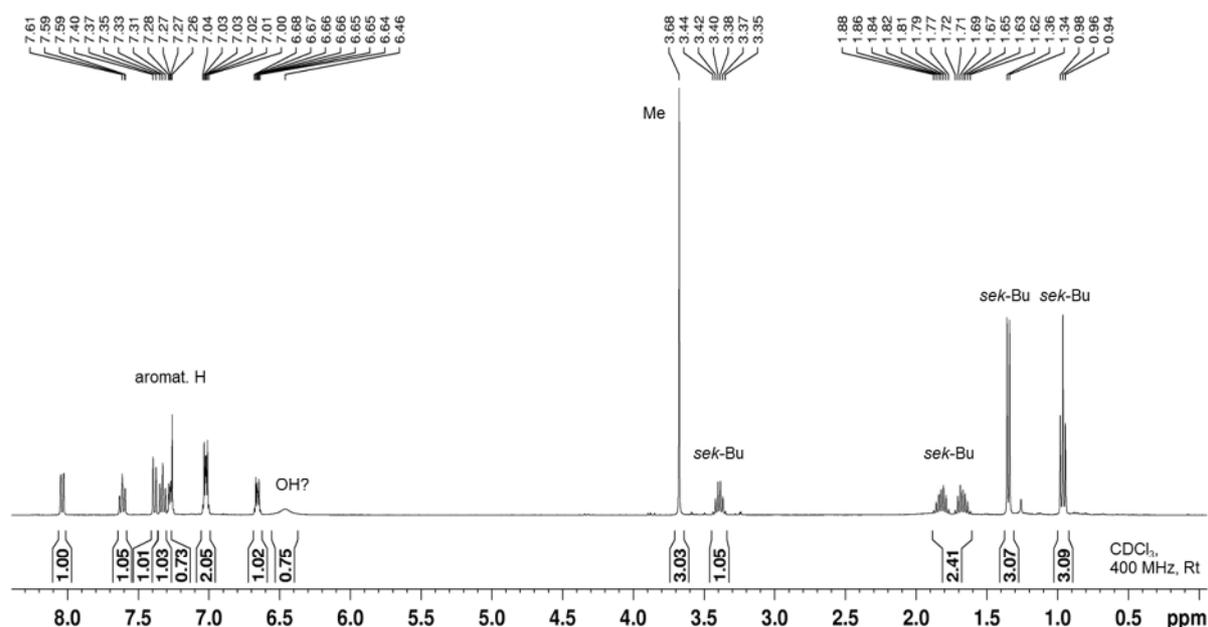


Abbildung 68: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Produktes der Reaktion des *N*-Methyl-Derivates **221** mit 2-*sek*-Butylphenol (Abb. 67, S. 85).

Nach der Umkristallisation des erhaltenen Produktes wurde dessen Struktur über eine Röntgenstrukturanalyse ermittelt (s. Abb. 69, S. 87). Es wurde als das 3-Phenoxy-4-hydroxychinolin-2-on-Derivat **224** identifiziert, das in einer Ausbeute von 51% aus der Reaktion (s. Abb. 67, S. 85) hervorging. Es ist eine Fehllage der *sek*-Butyl-Gruppe zu erkennen, die im gemessenen Kristall offenbar in verschiedenen Konformationen vorlag.

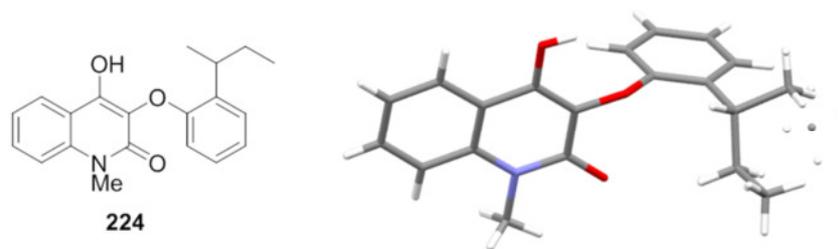


Abbildung 69: Kristallstrukturanalyse der erhaltenen Verbindung **224**.

Wie bereits bei der beobachteten Cyclisierung zur Benzofuran-Verbindung **215** (s. S. 84) wird vermutlich zunächst in einer S_N2 -Reaktion des Chlorids **221** und des Phenolats **225** der gewünschte Phenoether **223** gebildet und anschließend die elektrophile CH_2 -Gruppe deprotoniert (s. Abb. 70). Die üblicherweise geringe α -CH-Acidität eines Amids beruht auf einer möglichen Verschiebung der Elektronendichte des Stickstoffatoms auf das Carbonyl-Sauerstoffatom unter der Bildung eines Iminols. Diese Amid-Iminol-Tautomerie wird offenbar durch die *N*-Methylgruppe benachteiligt. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt in dem erhöhten sterischen Anspruch der *N*-Methylgruppe, der zu einer Hinderung der planaren Anordnung des konjugierten Iminols und somit einer bevorzugten Stabilisierung der negativen Ladung durch die Ausbildung eines Enolats führen könnte.

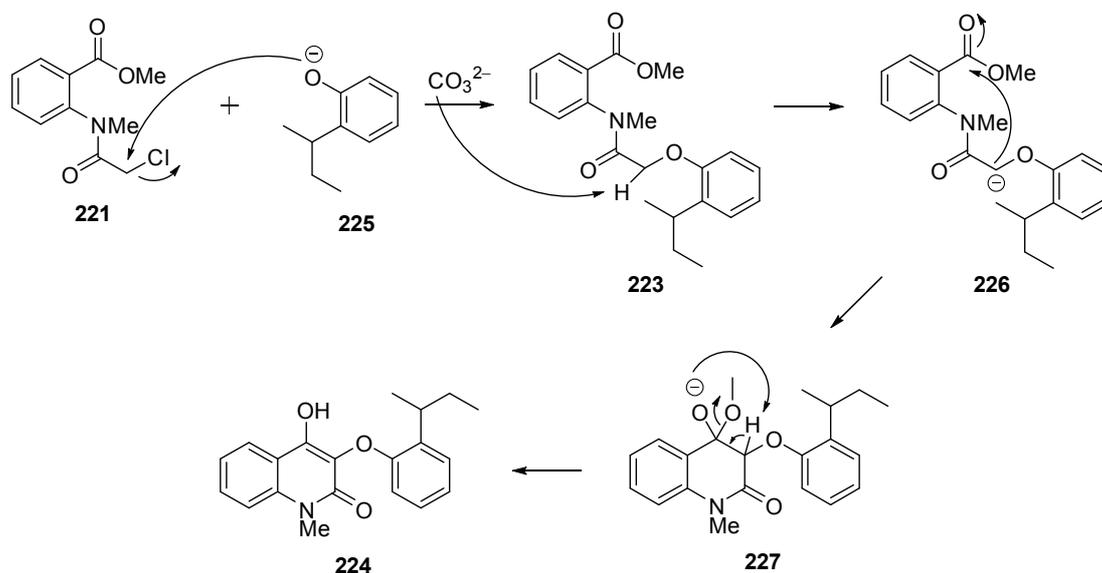


Abbildung 70: Postulierter Mechanismus zur Bildung des 4-Hydroxychinolin-2-on-Derivates **224**.

Das entstandene Amidienolat-Ion **226** greift als Nucleophil intramolekular die Carbonylgruppe des Methylesters an, sodass es zur Ausbildung eines sechs-

gliedrigen Cyclus **227** kommt. Unter einer Enolisierung und dem Austritt der Methoxygruppe wird schließlich das Produkt **224** gebildet.

Im Fall der Reaktion des Chloracetylanthranilsäuremethylesters **116** mit 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol **228** (s. Abb. 64, S. 82) konnte aufgrund der ausgeprägten sterischen Hinderung lediglich eine Ausbeute des entsprechenden Phenolethers von 5% erzielt werden. Da unter einem Einsatz von Mikrowellen keine Verbesserung des Umsatzes erreicht werden konnte, wurde die Reihenfolge der Reaktionsschritte geändert. Nach der Vorschrift von T. NITTOLI et al.^[210] wurde zunächst die Phenolethersynthese mit dem sterisch weniger anspruchsvollen 2-Bromessigsäure-*tert*-butylester durchgeführt und nach Hydrolyse zur Carbonsäure **229** sowie der Aktivierung zum Säurechlorid die Darstellung des Amids **230** angeschlossen (s. Abb. 71).

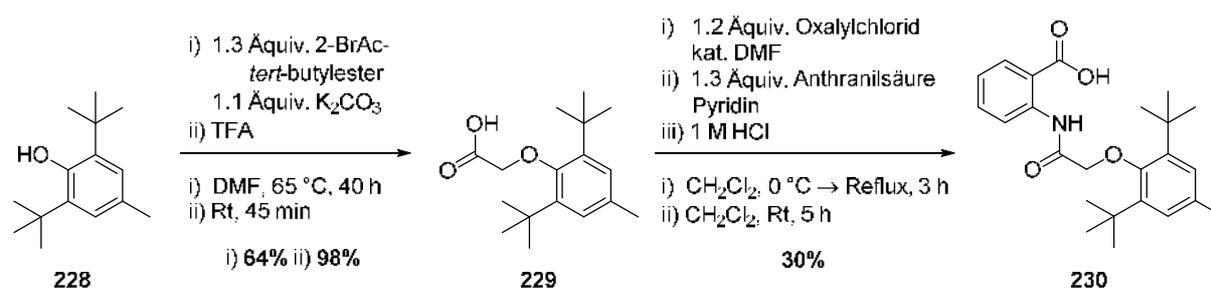


Abbildung 71: Darstellung der (2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenoxy)acetylanthranilsäure **230**.

Der Phenolether konnte nach der säulenchromatographischen Reinigung in einer Ausbeute von 64% erhalten werden. Die Hydrolyse des *tert*-Butylcarbonsäureesters zur Carbonsäure **229** erfolgte bei Raumtemperatur in einer nahezu quantitativen Ausbeute mit Trifluoressigsäure. Die anschließende Aktivierung zum Säurechlorid wurde mit Oxalylchlorid und einer katalytischen Menge an DMF durchgeführt. Der dazugehörige Mechanismus ist in Abb. 72 (S. 89) dargestellt.

In den ersten beiden Schritten **I** und **II** erfolgt eine nucleophile Substitution des Chlorids durch DMF über ein tetraedrisches Intermediat. Das Chlorid greift anschließend nucleophil das Kohlenstoffatom der Iminbindung an (Schritt **III**). Im vierten Schritt erfolgt die Bildung des hochreaktiven VILSMEIER-HAACK-Reagenzes unter Freisetzung von Kohlenstoffdi- und monooxid, welches in den folgenden Schritten **V-VII** mit der Carbonsäure über einen Additions-Eliminierungs-Mechanismus reagiert. Es entsteht das *N*-methylierte gemischte Anhydrid, das

schließlich das frei gewordene Chlorid-Ion zum gewünschten Säurechlorid acyliert und gleichzeitig das katalytisch wirksame DMF regeneriert (Schritt **VIII** und **IX**).^[211,212]

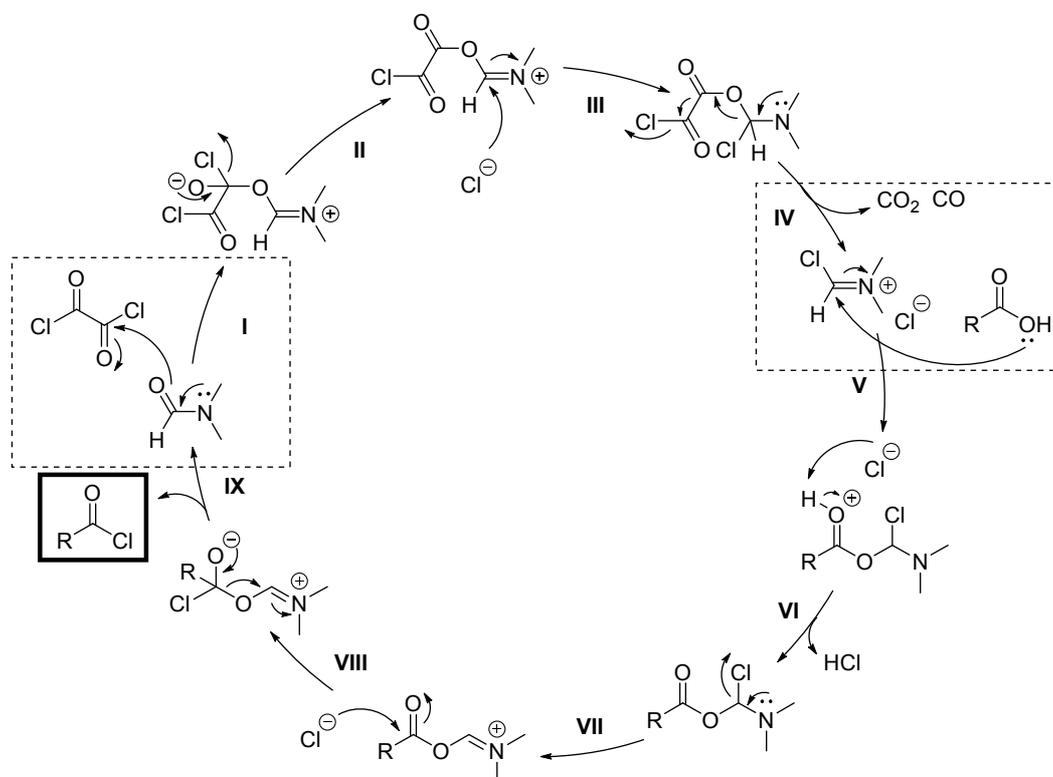


Abbildung 72: DMF-katalysierte Säurechloridsynthese unter Verwendung von Oxalylchlorid.

Die Vorgehensweise zur Generierung der Amidbindung ist bereits auf S. 81 beschrieben. Das Produkt **230** konnte nach Säulenchromatographie und Umkristallisation in einer moderaten Ausbeute von 30% isoliert werden (s. Abb. 71, S. 88). Eine Ausbeutesteigerung könnte vermutlich durch eine Verwendung des Methylesters statt der freien Anthranilsäure erreicht werden.

Das geminal dimethylsubstituierte Analogon **231** der (2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl-anthranilsäure **40** wurde ebenfalls nicht anhand der üblichen Synthesestrategie (s. S. 80) dargestellt, da tertiäre Halogenide bei Verwendung von WILLIAMSON-Bedingungen vorwiegend unter Eliminierung zu Alkenen reagieren. Demzufolge wurde als Alternative der Zugang zum Phenoylether unter MITSUNOBU-Reaktionsbedingungen nach dem Protokoll von T. NITTOLI et al.^[210] realisiert (s. Abb. 73, S. 90).

Eine Lösung aus Triphenylphosphin, 2-Hydroxyisobutansäuremethylester **232** und 2-*sek*-Butylphenol in Dichlormethan wurde bei 0 °C tropfenweise mit DIAD versetzt und für 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der säulenchromatographischen

Reinigung wurde der Phenolether in einer Ausbeute von 59% erhalten. In der Literatur^[210] wurde keine entsprechende Ausbeute zum Vergleich angegeben. Die anschließende basische Hydrolyse des Carbonsäureesters erfolgte in einer sehr guten Ausbeute von 90%. Die Aktivierung zum Säurechlorid sowie die anschließende Amidsynthese wurden unter den bereits beschriebenen Bedingungen (s. S. 88&81) durchgeführt, sodass das Produkt **231** letztlich in einer guten Ausbeute von 79% erhalten werden konnte.

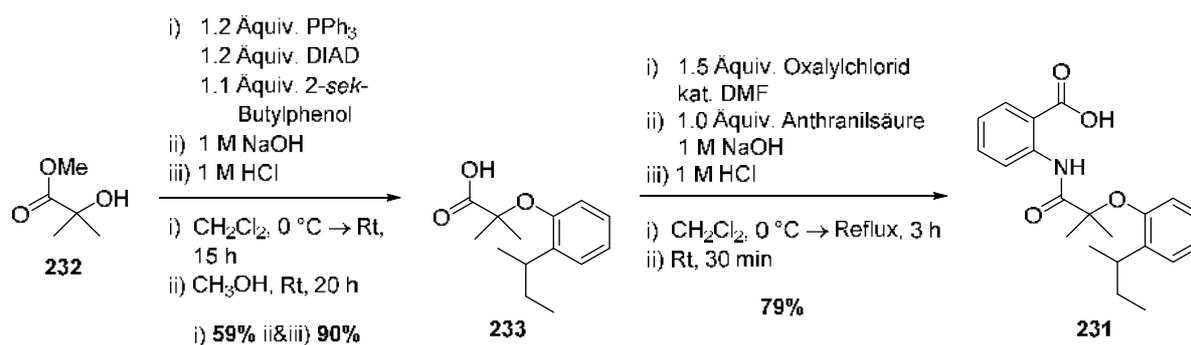


Abbildung 73: Darstellung der (2-*sek*-Butylphenoxy)-2-methylpropanoic acid **231**.

Um zu untersuchen, ob eine ausreichende Passierbarkeit der Zellmembran durch die synthetisierten Substanzen im antiviralen Aktivitätsassay gegeben ist, wurde eine Maskierung der Carbonsäure einiger Verbindungen mit AM- oder POM-Estern vorgenommen. Die Synthesen der Prodrugs erfolgten dabei nach der Vorschrift von A. RUTHENBECK et al.^[213] mit 3 Äquivalenten des entsprechenden Reagenzes Brommethylacetat oder Chlormethylpivalat und Triethylamin für 18 h bei 40 °C in DMF.

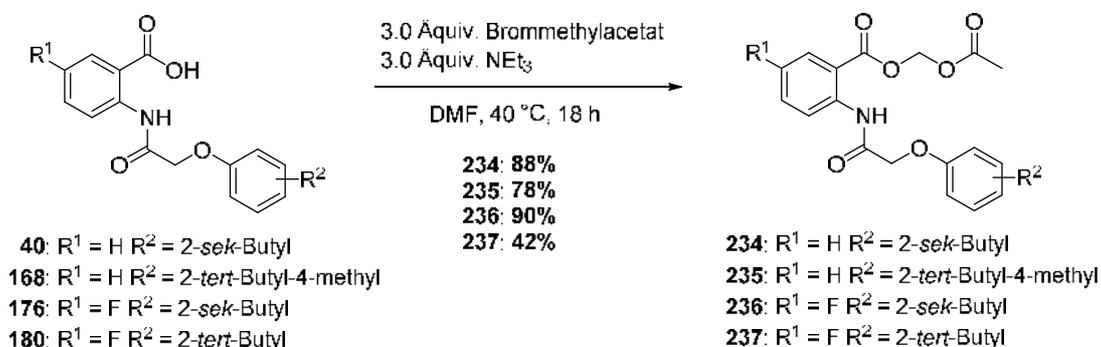


Abbildung 74: Darstellung der AM-Ester der Verbindungen **234-237**.

Nach der Deprotonierung der Carbonsäure mit Triethylamin zum Carboxylat reagiert dieses mit dem entsprechenden Halogenid in einer bimolekularen nucleophilen Substitution zum jeweiligen Carbonsäureester **234-237**. Die AM-Ester **234-236** wurden bis auf das fluorierte 2-*tert*-Butyl-Derivat **237** in sehr guten Ausbeuten von 78-90% erhalten (s. Abb. 74, S. 90). Letzteres wurde lediglich mit 42%-iger Ausbeute isoliert, wobei zusätzliche Mischfraktionen vorlagen.

Der POM-Ester **238** konnte ebenfalls in einer guten Ausbeute von 74% dargestellt werden. Die entsprechenden 5-Fluor-Analoga **239** und **240** wurden jedoch lediglich in Ausbeuten von 11-15% erhalten, da als Hauptprodukt jeweils das Phenoxyacetyl-6-fluor-1,2-dihydro-3,1-benzoxazin-4-on **241** bzw. **242** in einer Ausbeute von 60% bzw. 79% gebildet worden ist (s. Abb. 75).

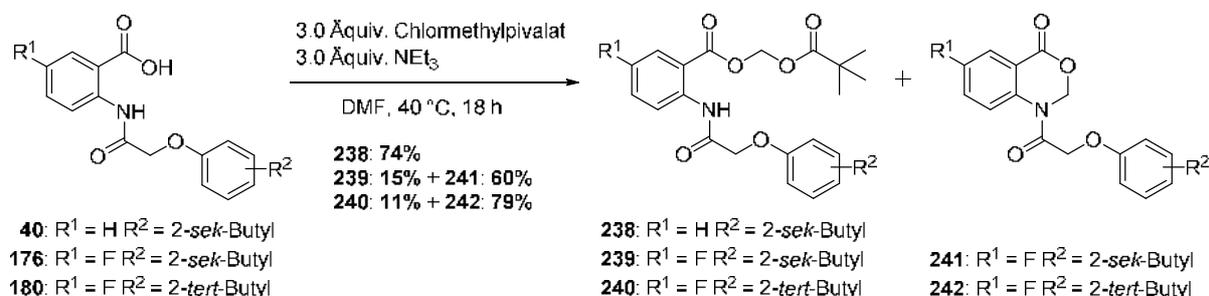


Abbildung 75: Umsetzung der Verbindungen **40**, **176** und **180** mit Chlormethylpivalat.

In der POM-Ester-Verbindung **243** erhöht das Fluor-Atom in *para*-Position zum Amid dessen NH-Acidität, sodass es durch Triethylamin deprotoniert werden kann (s. Abb. 76). Das Amid-Anion **244** substituiert anschließend nucleophil intramolekular die CH₂-Gruppe der Methylpivalat-Einheit, die eine stabilere Austrittsgruppe als das entsprechende Methylacetat liefert und somit zur Bildung des Produktes **245** unter Cyclisierung führt.

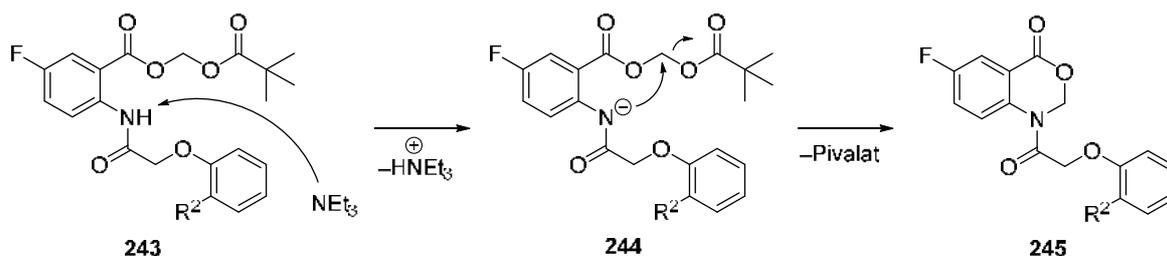


Abbildung 76: Postulierter Mechanismus zur Bildung des Phenoxyacetyl-6-fluor-1,2-dihydro-3,1-benzoxazin-4-ons **245**.

Die Struktur des erhaltenen Produktes **242** konnte nach Umkristallisation mittels Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen werden (s. Abb. 77).

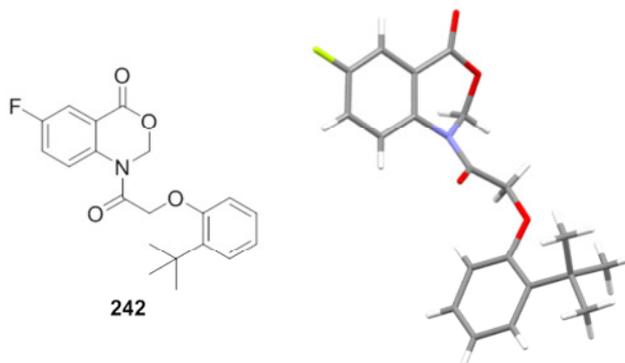


Abbildung 77: Kristallstrukturanalyse der erhaltenen Verbindung **242**.

Die Darstellung der Sauerstoff-isosteren Verbindungen **246** mit einem Schwefelatom oder einer Aminogruppe (NH) als verknüpfendes Heteroatom sollte über die zwei im Retrosyntheschema abgebildeten Routen erprobt werden (s. Abb. 78). In der oberen Syntheseroute sollte die jeweilige Zielverbindung **246** direkt durch eine Kupplungsreaktion der Anthranilsäure **247** mit der freien Carbonsäure **248** oder einem Aktivester **249** erhalten werden.

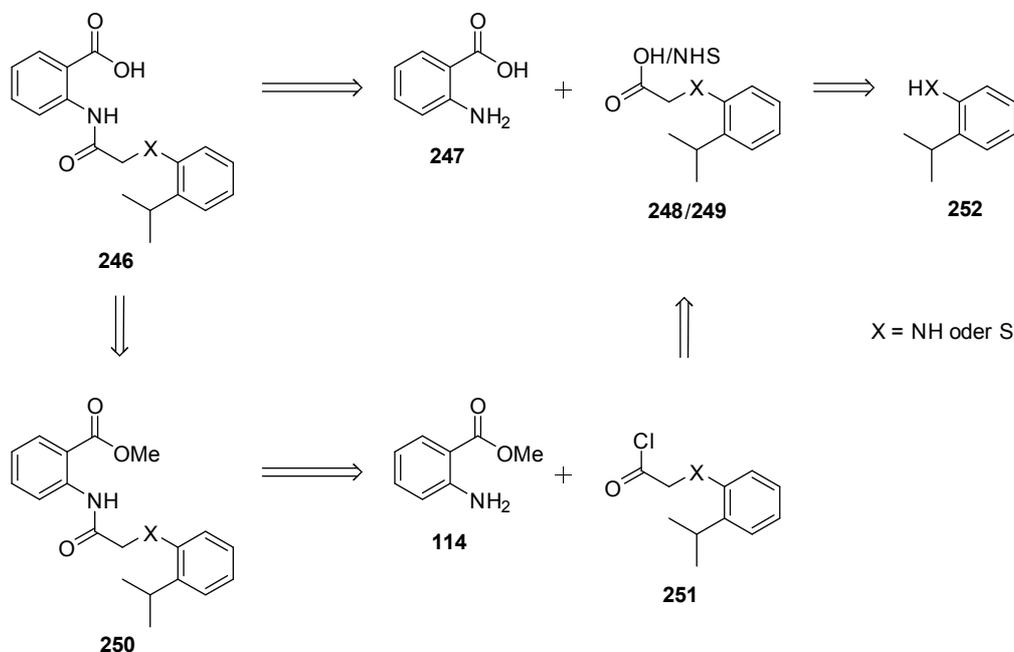


Abbildung 78: Retrosynthese der Thiophenoxy- und Anilinderivate.

In der unteren Syntheseroute hingegen sollte die Zielverbindung **246** im letzten Schritt durch eine Hydrolyse des Methylesters **250** dargestellt werden. Dieser wiederum sollte analog zur oberen Route aus der Kupplungsreaktion des Anthranilsäuremethylesters **114** und des aus der Carbonsäure **248** generierten Säurechlorids **251** erhalten werden. Auf beiden Routen sollte die Carbonsäure **248** durch Hydrolyse des entsprechenden Ethylesters gebildet werden, der aus der vorangegangenen Reaktion des Anilins bzw. Thiophenols **252** mit Iodethylacetat stammen sollte. Da das 2-*sek*-Butylanilin und -thiophenol kommerziell nur zu hohen Preisen zu erwerben waren, wurde stattdessen das jeweilige 2-*Isopropyl*-Derivat **246** für einen ersten Vergleich zu den 2-*sek*-Butyl-substituierten Leitstrukturen **40-42** verwendet.

Die Synthese der ((2-*Isopropylphenyl*)amino)acetylanthranilsäure **253** wurde nach dem Verfahren von T. NITTOLI et al.^[210] durchgeführt. Im ersten Schritt wurde das Anilin **254** unter basischen Bedingungen über einen S_N2-Mechanismus mit Iodethylacetat umgesetzt (s. Abb. 79). Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung wurde das entsprechende Produkt in einer Ausbeute von 61% erhalten. Die anschließende basische Hydrolyse lieferte die Carbonsäure **255** in einer nahezu quantitativen Ausbeute von 97%.

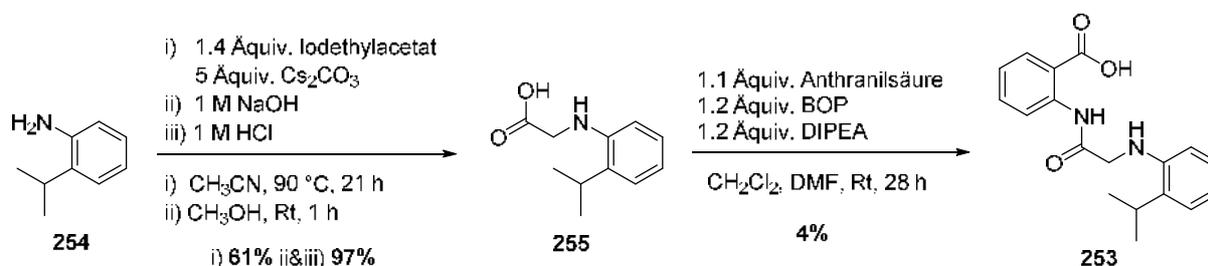


Abbildung 79: Darstellung der ((2-*Isopropylphenyl*)amino)acetylanthranilsäure **253**.

Die *One-pot*-Synthese der Carbonsäure **255** und des Amins **247** wurde in Anwesenheit von 1.2 Äquivalenten des Phosphonium-Salzes (Benzotriazol-1-yloxy)-tris(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorphosphat (BOP), das auch als CASTROS Reagenz^[214] bezeichnet wird und häufig bei Peptidkupplungsreaktionen zum Einsatz kommt, und der Base DIPEA bei Raumtemperatur in einem Gemisch aus CH₂Cl₂ und DMF durchgeführt (s. Abb. 79). Die Ausbeute des Amids **253** betrug nach der Aufarbeitung, säulenchromatographischen Reinigung und mehrfachen Umkristallisation lediglich 4%. Gründe für die geringe Ausbeute sind ein unvollständiger

Umsatz, der dünn-schichtchromatographisch verfolgt wurde, sowie eine problematische Isolierung, da die unumgesetzte Anthranilsäure nur schwierig entfernt werden konnte. Aufgrund der zur antiviralen Analyse ausreichend erhaltenen Menge der Zielverbindung **253** wurde auf eine weitere Optimierung dieser Reaktion verzichtet.

Die deprotonierte Carbonsäure **256** reagiert zunächst mit BOP **257**, sodass eine aktivierte Acyl-Phosphonium-Spezies **258** und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) generiert werden (s. Abb. 80). Das ⁻OBt-Anion greift im Anschluss nucleophil die aktivierte Säure **258** an und bildet derart einen reaktiven Benzotriazolester **259**, der die Elektrophilie der Carbonylgruppe erhöht und so letztlich die Aminolyse erleichtert. Die Triebkraft hinter dieser Reaktion ist die Bildung des Oxids Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) **260**.^[215]

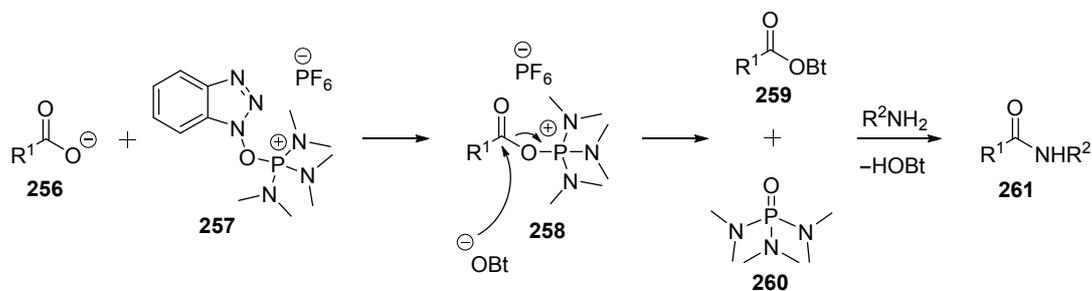


Abbildung 80: Amidsynthese unter Verwendung des Kupplungsreagenzes BOP **257**.

Die Synthese der ((2-Isopropylphenyl)thio)acetylanthranilsäure **262** erfolgte zunächst analog zu der bereits beschriebenen Methode von T. NITTOLI et al.^[210] (s. S. 93). In einer Ausbeute von 69% konnte die Vorläufer-Verbindung **263** über zwei Stufen erhalten werden. Da die anschließende Kupplungsreaktion zum Amid **262** unter Verwendung von BOP erneut nur eine geringe Ausbeute von 5% lieferte, wurden zwei Alternativen dazu erprobt (s. Abb. 81, S. 95).

Die Ausbeute der Amid-Synthese über die bereits beschriebene Aktivierung zum Säurechlorid (s. S. 88) betrug lediglich 29% (s. Abb. 81, S. 95), da es zur Bildung eines nicht identifizierten Nebenproduktes kam. Als sehr erfolgreich stellte sich jedoch der Einsatz eines *N*-Hydroxysuccinimidesters **264** heraus, der im Vergleich zum HOBt-Aktivester **259** (s. o.) nicht *in situ* verwendet wurde, sondern isoliert werden konnte.

Die Darstellung des NHS-Esters **264** erfolgte nach dem Protokoll von T. PIERNITZKI^[216] durch die Umsetzung der Carbonsäure **263** mit 1.3 Äquivalenten

Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 1.4 Äquivalenten *N*-Hydroxysuccinimid (NHS) bei Raumtemperatur in Acetonitril (s. Abb. 81).

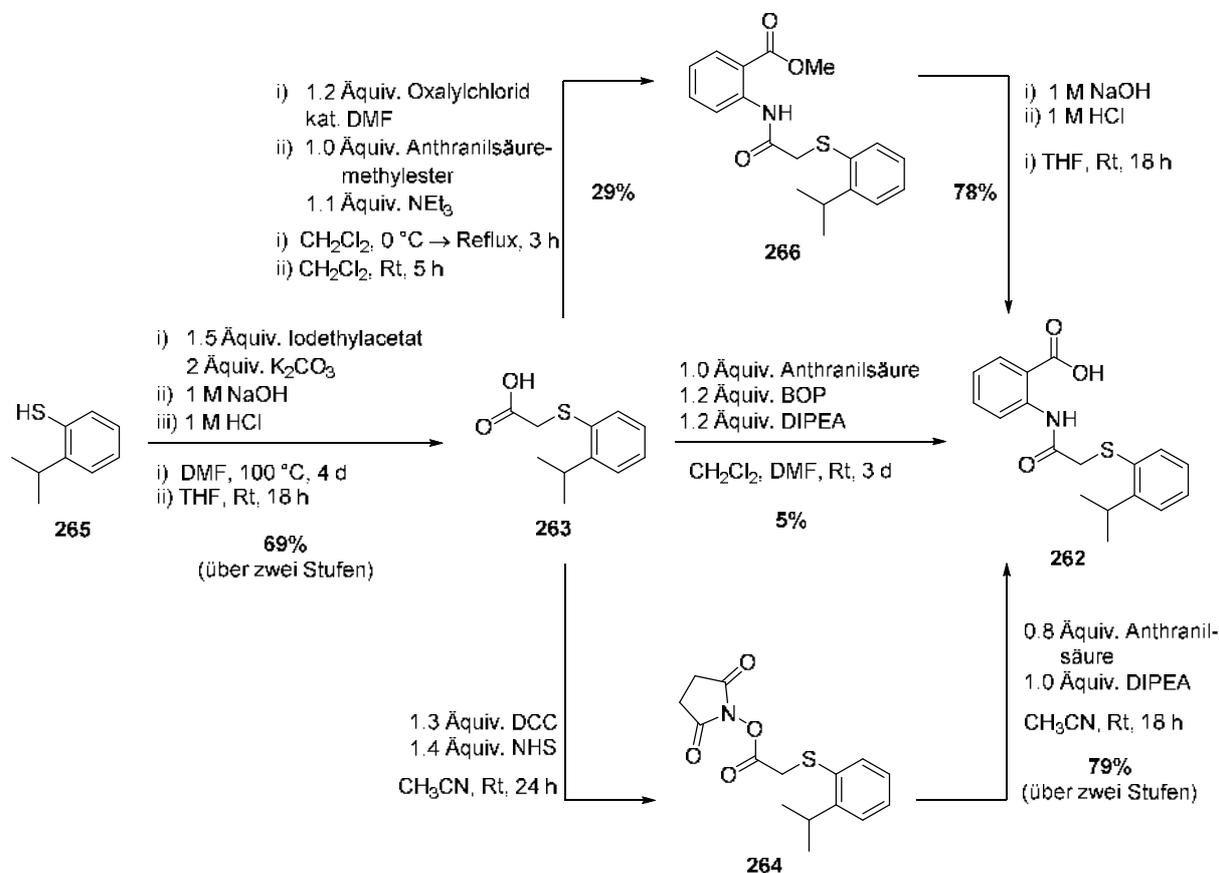


Abbildung 81: Darstellung der ((2-Isopropylphenyl)thio)acetylanthranilsäure **262**.

Zunächst wird die Carbonsäure **267** mit DCC **268** aktiviert, indem sie an die C=N-Doppelbindung addiert (s. Abb. 82, S. 96). Dabei entsteht der O-Acylisoharnstoff **269**, der schnell von einem Nucleophil, wie in diesem Fall dem NHS **270**, angegriffen werden kann. Als Nebenprodukt zum NHS-Ester **271** entsteht der sehr stabile Dicyclohexylharnstoff **272**, der aufgrund seiner geringen Löslichkeit durch Filtration entfernt werden kann.^[212]

Die erhöhte Elektrophilie des Carbonyl-Kohlenstoffs durch den elektronenziehenden Charakter des NHS ermöglicht die folgende Kupplungsreaktion zum Amid **262**. Der NHS-Ester **264** wurde im Überschuss zu der Anthranilsäure und 1.0 Äquivalenten DIPEA gegeben. Nach Rühren des Reaktionsgemisches für 18 h bei Raumtemperatur in Acetonitril und anschließender Säulenchromatographie konnte das Produkt **264** in einer guten Ausbeute von 79% über zwei Stufen erhalten werden (s. Abb. 81).

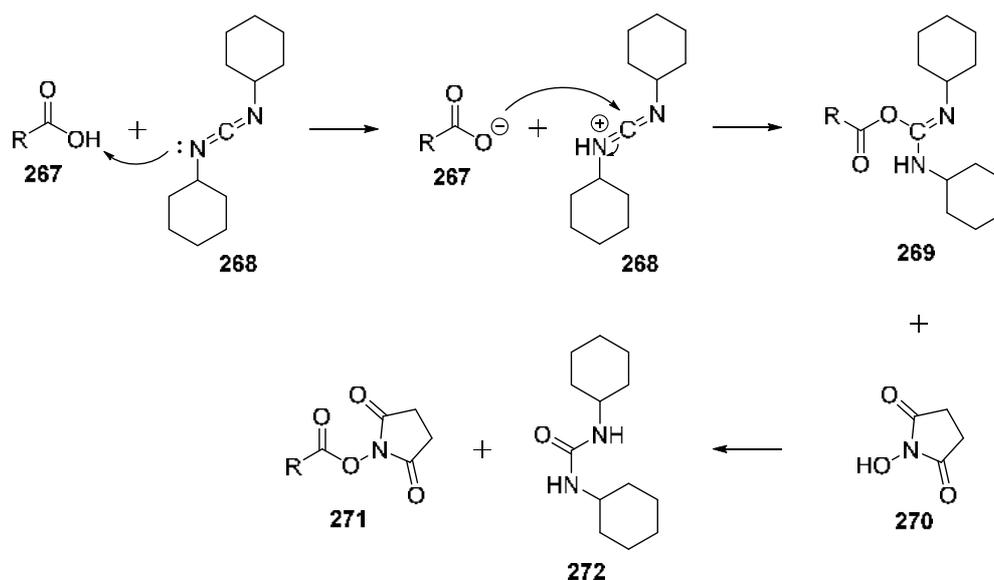


Abbildung 82: *In situ* Aktivierung einer Carbonsäure **267** mit DCC **268** zur anschließenden Bildung des NHS-Esters **271**.

Die Darstellung der 3-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetylamino-2-naphthoesäure **273** als eines der Anthranilsäure-Derivate mit hydrophobem, raumfüllendem Rest wurde nach der eingangs vorgestellten Syntheseroute (s. S. 80) in einer Gesamtausbeute von 32% erfolgreich realisiert, wobei nur ein zusätzlicher Reaktionsschritt benötigt wurde (s. Abb. 83).

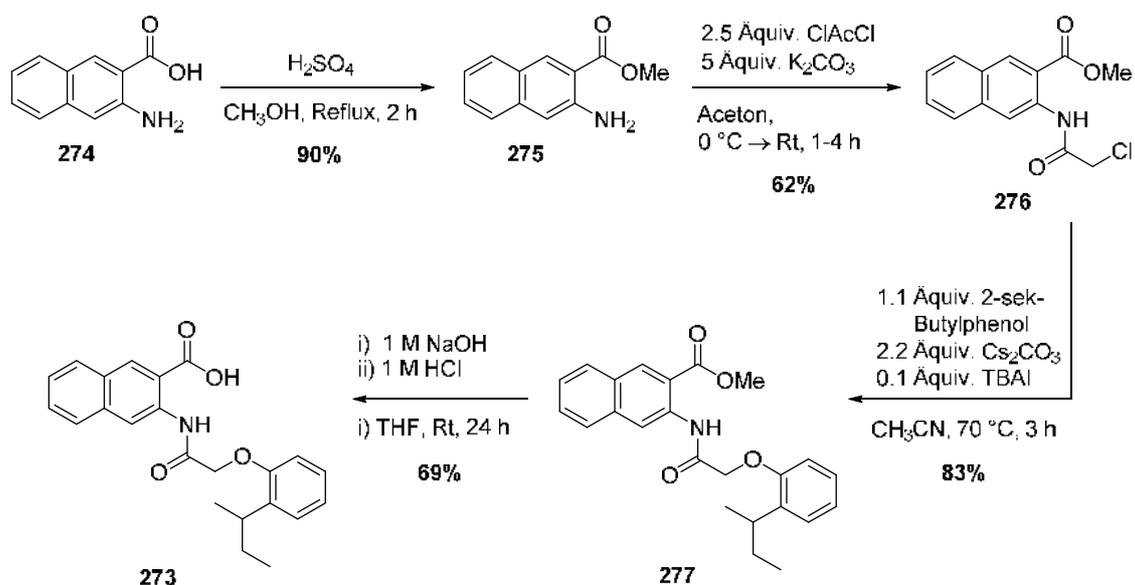


Abbildung 83: Darstellung der 3-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetylamino-2-naphthoesäure **273**.

Die säurekatalysierte FISCHER-Veresterung wurde nach der Vorschrift von E. TAFFAREL et al.^[217] durchgeführt. Dazu wurde die 3-Amino-2-naphthoesäure **274** in

einem Gemisch aus Methanol und konz. Schwefelsäure bei 0 °C gelöst und anschließend für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde der Methylester **275** in einer sehr guten Ausbeute von 90% erhalten.

Das 5-*tert*-Butyl-substituierte Derivat **278** wurde ebenfalls mit diesem Verfahren in einer Gesamtausbeute von 14% synthetisiert (s. Abb. 84). Für die gängige Veresterung unter Säurekatalyse konnte jedoch nur eine moderate Ausbeute von 39% erreicht werden. Bereits bei der 5-Methyl-substituierten Anthranilsäure wurde in vorherigen Arbeiten von M. WINKLER^[205] beobachtet, dass bei der Umsetzung mit Thionylchlorid in Methanol kein Produkt gebildet wurde. Weitere mögliche Alternativen zur klassischen Methode wären z. B. das Verwenden von Trimethylsilyldiazomethan oder der Kombination aus DCC und DMAP (STEGLICH-Veresterung).

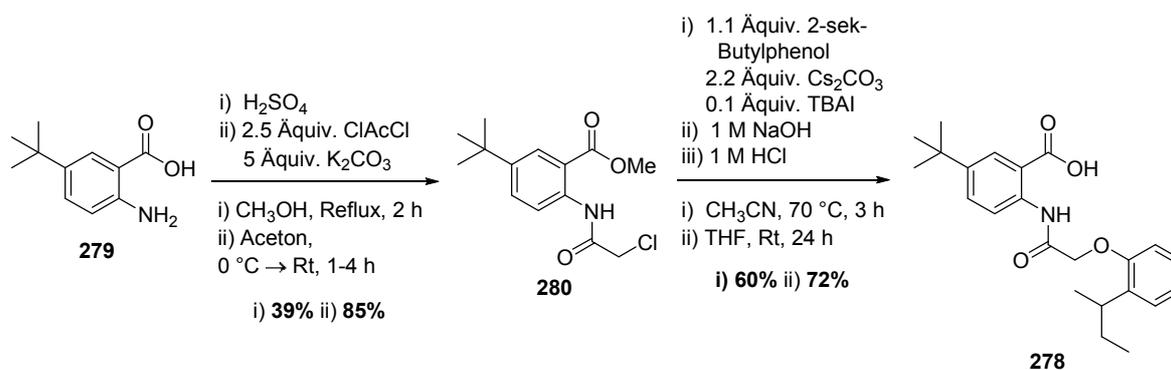


Abbildung 84: Darstellung der 2-(2-*sec*-Butylphenoxyacetyl)-5-*tert*-butylanthranilsäure **278**.

Da die 2-Amino-5-*tert*-butylbenzoesäure **279** im Gegensatz zu den anderen Anthranilsäurederivaten kommerziell nur zu einem wesentlich höheren Preis erhältlich war, wurde diese durch eine oxidative Ringöffnung nach zweistufiger SANDMEYER-Isatinsynthese ausgehend von 4-*tert*-Butylanilin **281** dargestellt (s. Abb. 85, S. 98). Ein Vorteil dieser Reaktion ist der Einsatz von günstigen Ausgangsmaterialien, die ohne hohen synthetischen Aufwand zur Reaktion gebracht werden können.

Im ersten Schritt der Isatinsynthese nach dem Protokoll von S. SAMANTA et al.^[218] wurde das 4-*tert*-Butylanilin **281** in dest. Wasser und Salzsäure emulgiert und mit 1.1 Äquivalenten Chloralhydrat **282**, 3 Äquivalenten Hydroxylaminhydrochlorid sowie 20 Äquivalenten Natriumsulfat in Wasser versetzt. Die konkrete Rolle des Natriumsulfats ist nicht bekannt, es scheint jedoch nicht ausschließlich der Aussalzung des Produktes zu dienen.^[219] Das erhaltene Intermediat 4-*tert*-Butylisonitrosoacet-

anilid **283** wurde daraufhin im zweiten Schritt portionsweise zu konz. Schwefelsäure gegeben und erhitzt.

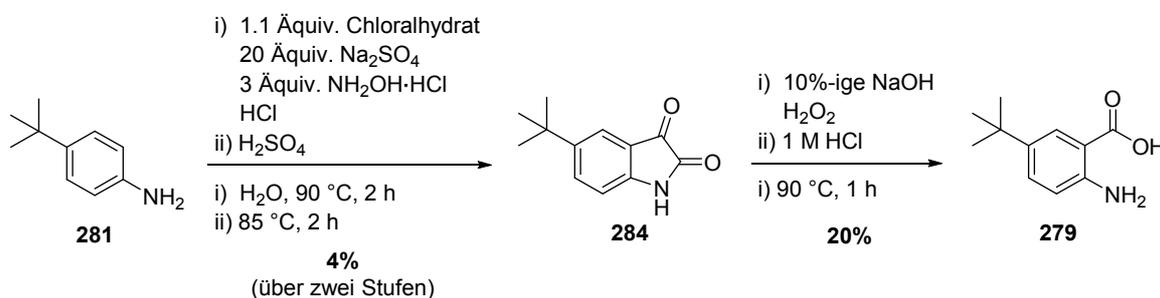


Abbildung 85: Synthese der 2-Amino-5-*tert*-butylbenzoesäure **279**.

Das gewünschte Produkt 5-*tert*-Butylisatin **284** konnte in einer Ausbeute von 4% über zwei Stufen dargestellt werden. Eine lange Reaktionszeit bei hohen Temperaturen während des ersten Syntheseschrittes führte zur Entstehung eines harzartigen Materials, das die Produktisolierung erheblich erschwerte. Im direkten Vergleich dazu konnte von J. NAGAKUBO et al.^[220] eine Ausbeute von 25% für dieselbe Verbindung **284** erreicht werden, vermutlich indem die Zeit des Erhitzens möglichst kurz gehalten wurde. Von S. J. GARDEN et al. wurde darüber hinaus beobachtet, dass das Verringern der Reaktionstemperatur auf 60-80 °C einen positiven Effekt auf Ausbeute und Reinheit der entsprechenden Isonitrosoacetanilide ausübte. Ein weiteres Problem dieser Synthese stellt die geringe Löslichkeit des Anilins in Wasser dar, die jedoch durch das Verwenden von Ethanol als zusätzliches Lösungsmittel verbessert werden könnte.^[221]

Das von T. SANDMEYER entwickelte Verfahren^[222] stellt die älteste und meist genutzte Synthesemethode von Isatin dar. Der Mechanismus wurde von B. V. SILVA et al.^[223] massenspektrometrisch untersucht und ist in Abb. 86 (S. 99) dargestellt.

Zunächst wird das Chloraloxim **285** bei der Reaktion von Chloralhydrat **282** und Hydroxylamin **286** unter Dehydratisierung gebildet. Das 4-*tert*-Butylanilin **281** substituiert anschließend eines der Chlorid-Ionen, sodass das Dichloramin **287** entsteht, das weiterhin zum Intermediat 4-*tert*-Butylisonitrosoacetanilid **283** hydrolysiert wird. Die Aktivierung des Oxims **283** durch Protonierung induziert im folgenden Reaktionsschritt eine FRIEDEL-CRAFTS-ähnliche Acylierung. Nach Re-aromatisierung zu Verbindung **288** wird unter Wasserabspaltung das Imin **289**

erhalten. Schließlich kann Isatin **284** durch wässrige Aufarbeitung gewonnen werden.^[223,224]

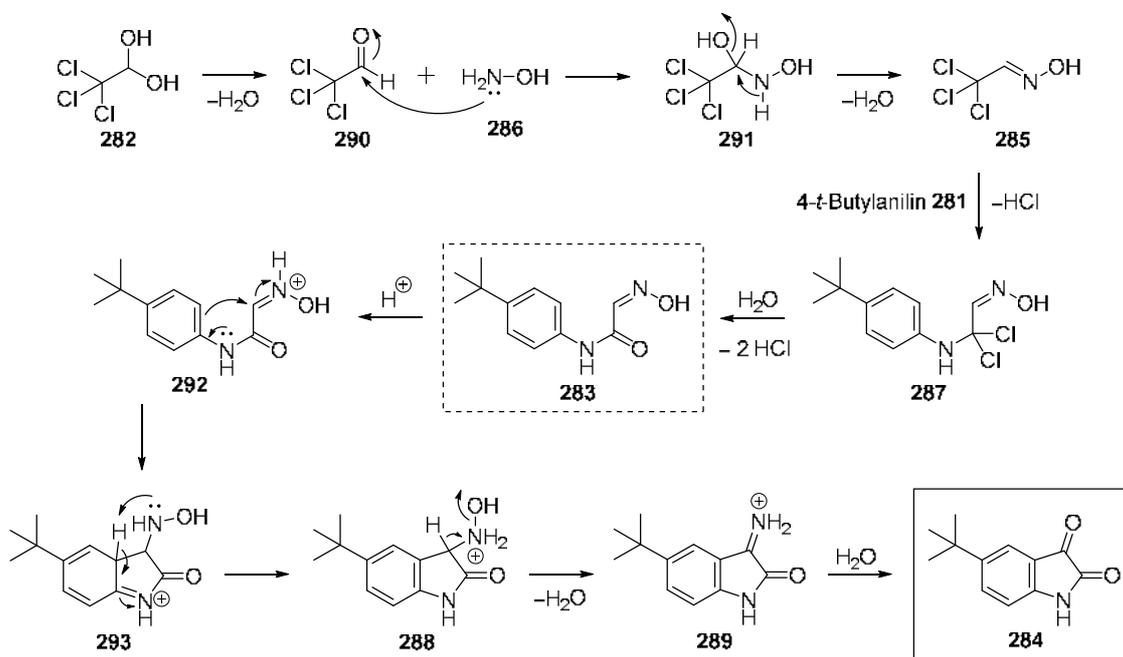


Abbildung 86: Mechanismus der Isatinsynthese.

Die oxidative Ringöffnung des 5-*tert*-Butylisatins **284** wurde nach der Vorschrift von R. W. BALDWIN et al.^[225] in 10%-iger Natriumhydroxid-Lösung mit Wasserstoffperoxid durchgeführt (s. Abb. 85, S. 98).

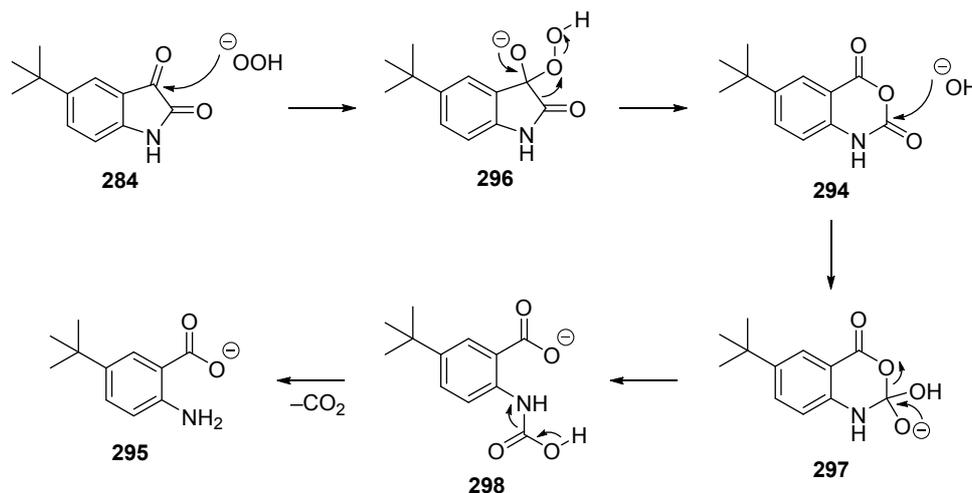


Abbildung 87: Postulierter Mechanismus der oxidativen Ringöffnung des Isatins **284**.

Wie von G. F. RIO et al.^[226] postuliert (s. Abb. 87), wird nach der Oxidation zum Isatosäureanhydrid **294** der Cyclus durch basische Hydrolyse gespalten. Die folgende

Decarboxylierung führt schließlich zum Anthranilsäure-Carboxylat **295**, das nach saurer Aufarbeitung in einer Ausbeute von 20% in das gewünschte Produkt **279** überführt werden konnte. Noch leicht vorhandene Verunreinigungen aus den vorangegangenen Reaktionsschritten machten eine zusätzliche säulenchromatographische Reinigung notwendig. Schließlich konnte auch hier die von J. NAGAKUBO et al.^[220] publizierte Ausbeute von 50% nicht erreicht werden.

Die Darstellung der Anthranilsäurederivate mit einem 5- oder 4-Methoxy-, 5-Nitro-, 5-Trifluormethyl- und 4-Fluorsubstituenten als potentiellm Wasserstoffbrückenakzeptor erfolgte analog zu der bereits etablierten Syntheseroute (s. S. 80&96).

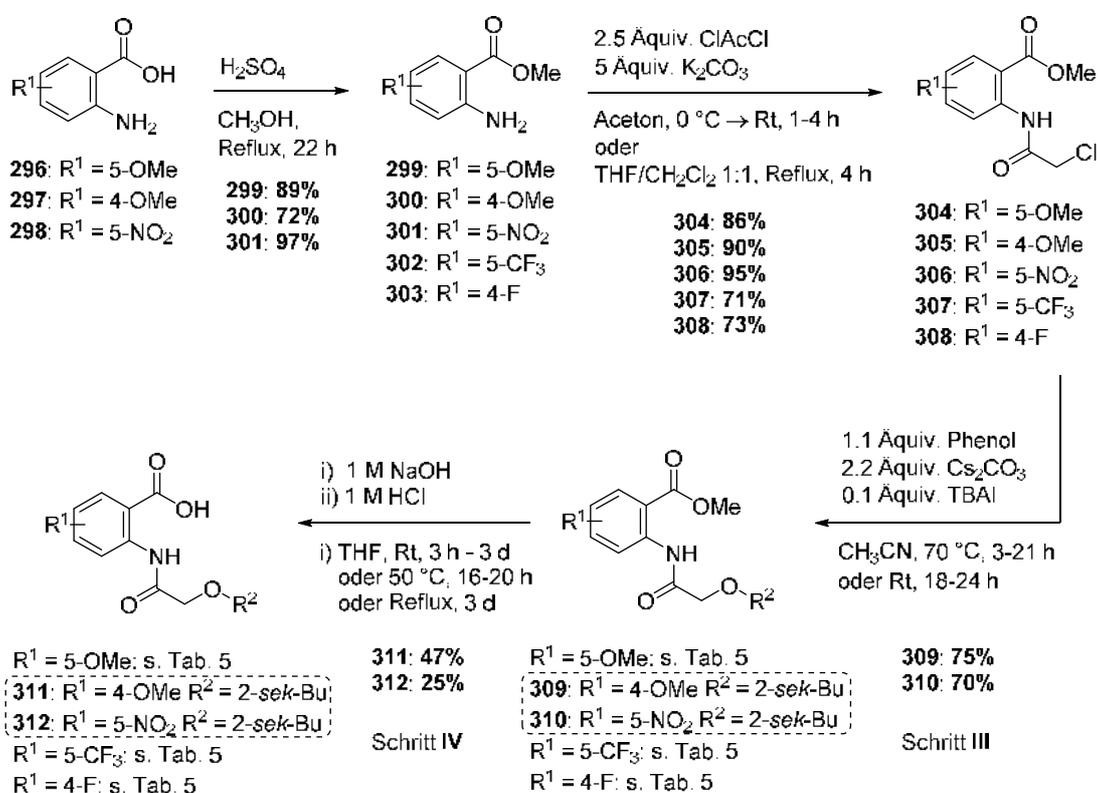


Abbildung 88: Darstellung der 5- und 4-Ome-, 5-NO₂-, 5-CF₃- und 4-F-substituierten Anthranilsäurederivate. Die jeweiligen Reste R² sowie die Ausbeuten der Schritte III und IV sind in Tab. 5, S. 101 aufgeführt.

Die 5-Trifluormethyl- und 4-Fluor-substituierten Anthranilsäuremethylester **302** und **303** wurden kommerziell erworben. Sowohl für die Veresterung der Anthranilsäuren **296-298** als auch die anschließende Chloroacetylierung konnten ausnahmslos sehr gute Ausbeuten von 71-97% erreicht werden (s. Abb. 88). Allein die Reaktion des 5-Nitroanthranilsäuremethylester **301** mit Chloroacetylchlorid führte unter den üblichen Bedingungen zu keinem vollständigen Umsatz, sodass statt

Aceton ein Lösungsmittelgemisch aus THF und CH₂Cl₂ verwendet und analog zur Vorschrift von Y. TAKEUCHI et al.^[227] der Ansatz unter Rückfluss erhitzt wurde.

Die Ausbeuten der WILLIAMSON-Ethersynthese und Carbonsäureester-Hydrolyse der 5-OMe-, 5-CF₃- und 4-F-substituierten Produkte sind unter Angabe der eingesetzten Phenole der Tab. 5 zu entnehmen. Bei dem 5-Nitro-Derivat trat bei der basischen Hydrolyse des Carbonsäureesters **310** für 19 h bei Raumtemperatur zusätzlich eine Hydrolyse der Amidbindung auf, sodass das gewünschte Produkt lediglich in einer Ausbeute von 25% erhalten werden konnte (s. Abb. 88, S. 100).

Tabelle 5: Ausbeuten der erhaltenen 5-OMe-, 5-CF₃- und 4-F-substituierten Produkte der WILLIAMSON-Ethersynthese (Schritt III) und Carbonsäureester-Hydrolyse (Schritt IV) (s. Abb. 88, S. 100).

R ²	Ausbeute					
	R ¹ = 5-OMe		R ¹ = 5-CF ₃		R ¹ = 4-F	
	III	IV	III	IV	III	IV
2-sek-Butylphenyl	313: 86%	314: 81%	339: 90%	340: 35%	353: 84%	354: 69%
4-sek-Butylphenyl	315	316: 59%				
2-tert-Pentylphenyl	317: 68%	318: 70%				
2-Cyclopentylphenyl			341: 26%	342: 41%	355: 77%	356: 66%
2-Cyclohexylphenyl	319: 52%	320: 41%				
[1,1'-Biphenyl]-2-yl	321: 90%	322: 68%				
[1,1'-Biphenyl]-3-yl	323: 84%	324: 56%				
[1,1'-Biphenyl]-4-yl	325: 58%	326: 79%				

R ²	Ausbeute					
	R ¹ = 5-OMe		R ¹ = 5-CF ₃		R ¹ = 4-F	
	III	IV	III	IV	III	IV
1-Naphthyl	327: 52%	328: 58%	343: 74%	344: 50%	357: 71%	358: 65%
2-Naphthyl	329: 60%	330: 99%	345: 84%	346: 44%	359	360: 23%
2-Benzylphenyl	331: 87%	332: 68%			361: 77%	362: 92%
4-Phenoxyphenyl	333	334: 61%	347: 68%	348: 74%	363	364: 63%
2,6-Diisopropylphenyl			349: 74%	350: 51%	365: 75%	366: 51%
5-/isopropyl- 2-methylphenyl	335: 89%	336: 48%				
2-Benzyl- 4-chlorphenyl	337: 87%	338: 78%	351: 65%	352: 62%	367: 82%	368: 56%

4.2.2 Synthese der Phenoxypropionyl- bis Phenoxyheptanoyl-Anthranilsäure-derivate

Die Synthese der Phenoxypropionyl- bis Phenoxyheptanoyl-Anthranilsäurederivate sollte zunächst ebenfalls anhand der etablierten Route (s. S. 80) erprobt werden. Dafür wurde der Anthranilsäuremethylester **114** jeweils mit Chlorpropionyl-, -butyryl- und -valeroylchlorid **369-371** analog zum beschriebenen Verfahren (s. S. 81) unter basischen Bedingungen umgesetzt (s. Abb. 89, S. 103).

Nach Kristallisation konnte das chlorpropionylierte Derivat **372** in einer sehr guten Ausbeute von 91% erhalten werden. Die chlorbutanoylierten und -heptanoylierten Derivate **373** und **374** hingegen waren nicht durch Kristallisation zugänglich, sodass diese säulenchromatographisch gereinigt wurden. Ersteres wurde dabei leicht mit 4-Chlorbutyrylchlorid **370** verunreinigt erhalten und derart in der folgenden Reaktion

eingesetzt. Es wurde jedoch ein vollständiger Umsatz detektiert, sodass vermutlich eine ähnliche hohe Ausbeute wie für letztgenannte Verbindung **374** erreicht wurde.

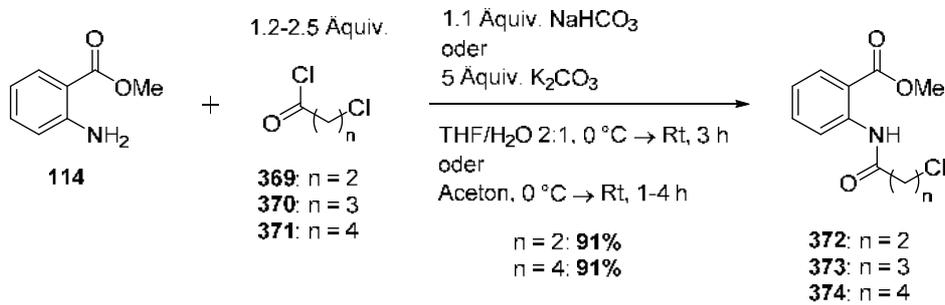


Abbildung 89: Chloracylierungen des Anthranilsäuremethylesters **114**.

Die Darstellung der entsprechenden Phenoether wurde unter bereits beschriebenen WILLIAMSON-Reaktionsbedingungen versucht (s. S. 81).

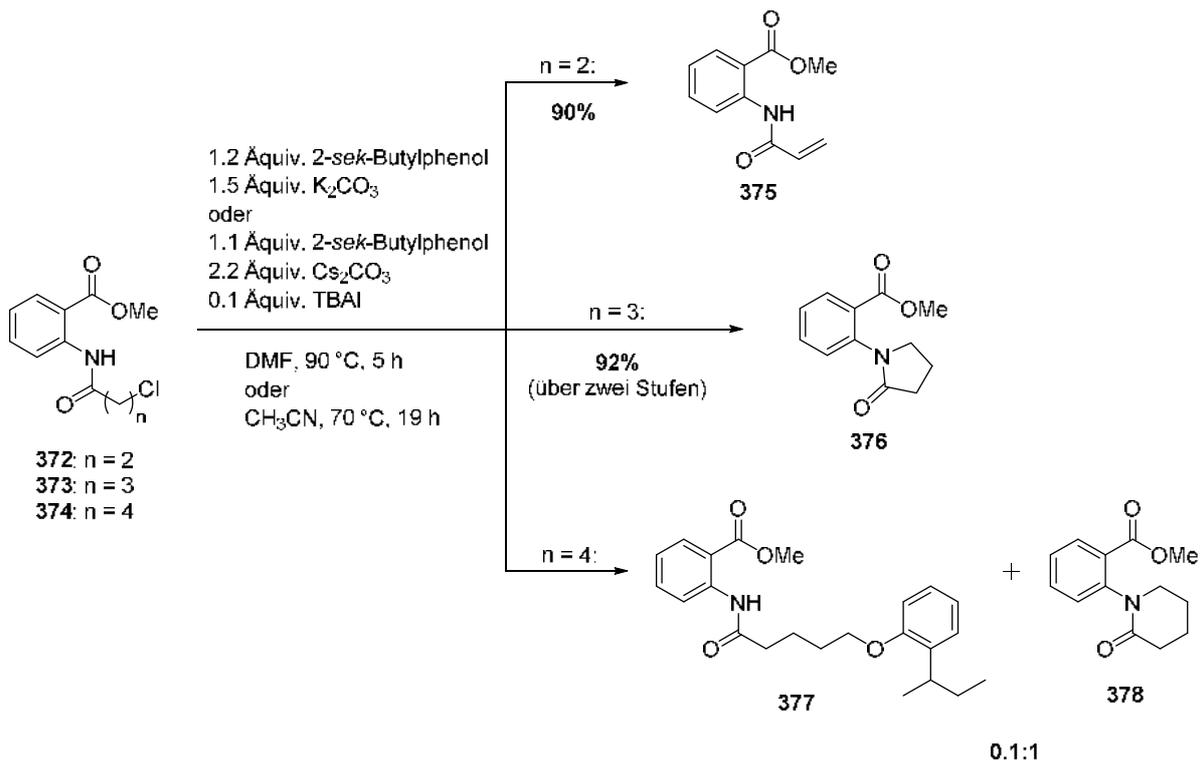


Abbildung 90: Umsetzung der chloracylierten Anthranilsäurederivate **372-374** unter WILLIAMSON-Bedingungen.

Die Umsetzung des Propionyl-Derivats **372** führte jedoch nicht zum gewünschten Ether, sondern zum Eliminierungsprodukt **375**, das als α,β -ungesättigte Carbonylverbindung thermodynamisch stabiler ist (s. Abb. 90). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der

Verbindung **375** sind die Protonen der Doppelbindung anhand ihrer charakteristischen Kopplungskonstanten eindeutig zuzuordnen (s. Abb. 91).

Die Umsetzung des Butanoyl-Derivates **373** führte ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt, denn die intramolekulare Cyclisierung zum Lactam **376** ist gegenüber der Etherbildung kinetisch bevorzugt. Dasselbe gilt für das Pentanoyl-Derivat **374**, wobei in diesem Fall ein Gemisch mit wenigstens 9% des gewünschten Phenolethers **377** erhalten wurde (s. Abb. 90, S. 103). In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren beider Verbindungen **376** und **378** ist zu sehen, dass weder ein Signal für das Amid-Proton noch Signale des *sek*-Butylphenoxy-Restes auftreten (s. Abb. 91). Die Signale des Phenolethers **377** sind mit sehr geringer Intensität im untersten $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu erkennen.

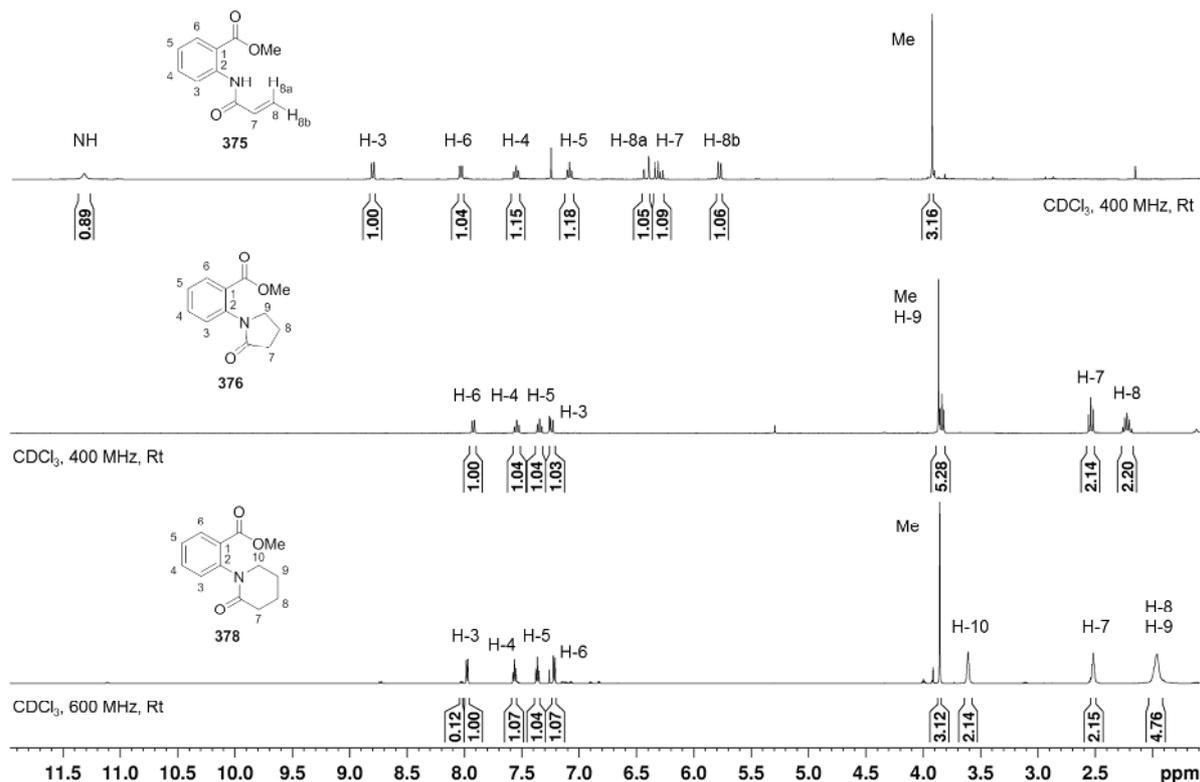


Abbildung 91: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindungen **375**, **376** und **378**.

Ferner konnte die Reaktion des *N*-methylierten Anthranilsäurederivats **379** in einer guten Ausbeute von 76% unter der diesmaligen Verwendung von Chlorbutyrylchlorid wiederholt werden (s. S. 85). Die folgende Umsetzung unter WILLIAMSON-Bedingungen führte wie bereits zuvor für die Reaktion des *N*-methylierten Chloracetylanthranilsäuremethylesters **221** beobachtet (s. S. 85) zu dem 3-Phenoxyethyl-

4-hydroxychinolin-2-on-Derivat **380**, das in einer Ausbeute von 20% erhalten wurde (s. Abb. 92).

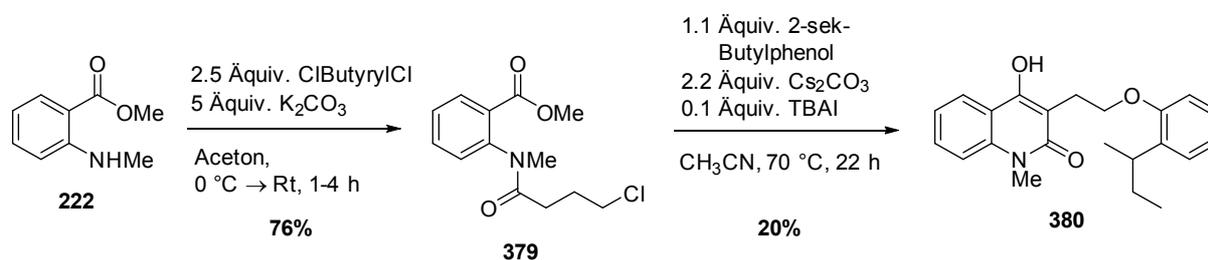


Abbildung 92: Darstellung des 3-Phenoxyethyl-4-hydroxychinolin-2-on-Derivats **380**.

Nach der Umkristallisation des erhaltenen Produktes **380** wurde dessen Struktur mittels Röntgenstrukturanalyse verifiziert (s. Abb. 93). Der Mechanismus der Produktbildung sollte analog zum in der Abb. 70 (S. 87) dargestellten Vorschlag verlaufen.

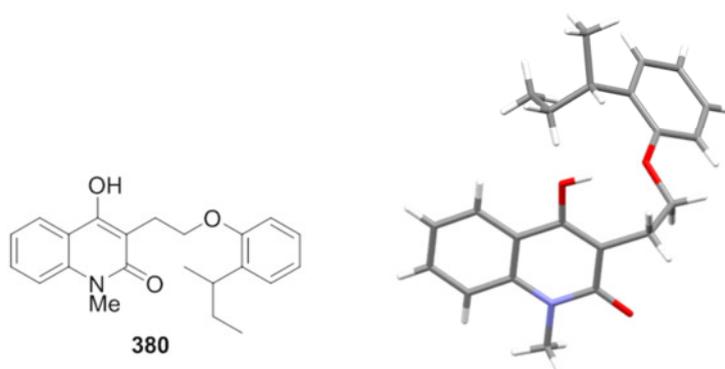


Abbildung 93: Kristallstrukturanalyse des 3-Phenoxyethyl-4-hydroxychinolin-2-on-Derivats **380**.

Nachdem sich die Synthese der Anthranilsäurederivate mit längererkettigen Linkern nach der bisherigen Route als nicht zielführend herausstellte, wurde auf die Strategie zurückgegriffen, die bereits bei der Darstellung der isosteren Derivate Anwendung fand (s. S. 92). Dementsprechend sollten die Zielverbindungen **381** aus einer Kupplung des jeweiligen Anthranilsäurederivats **382** mit einer in beliebiger Form aktivierten Carbonsäure **383** resultieren (s. Abb. 94, S. 106). Die Carbonsäure **383** sollte durch Hydrolyse des entsprechenden Ethylesters gebildet werden, der für die Butanoyl- bis Heptanoyl-Verbindungen aus der vorangegangenen Reaktion des jeweiligen Phenols **94** mit einem Bromacylat oder mit Acrylsäureethylester für das Propanoyl-Derivat **384** stammen sollte.

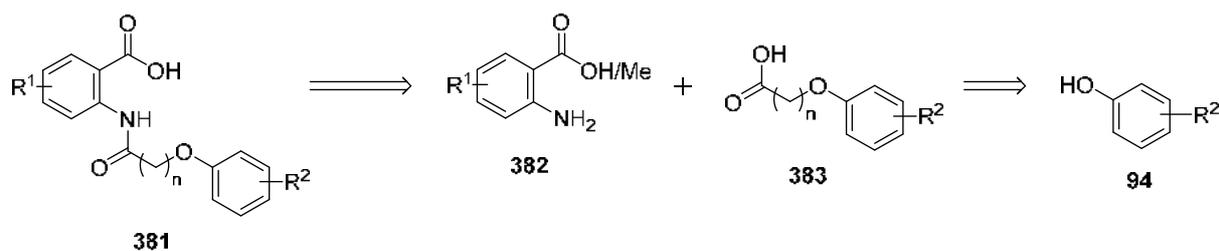


Abbildung 94: Retrosynthese der Anthranilsäurederivate mit längerkettigen Linkern ($n = 2 - 6$).

Die Darstellung der Carbonsäuren **385-391** erfolgte analog zu der auf S. 93 beschriebenen Methode (s. Abb. 95). Zunächst wurden unter Verwendung von Kaliumcarbonat in DMF die jeweiligen Ether aus den Phenolen **392-395** und einem Überschuss der Bromacylate **396-399** gebildet. Die anschließende basische Hydrolyse der Carbonsäureester lieferte die gewünschten Produkte **385-391** nach säulenchromatographischer Reinigung in guten Ausbeuten von 67-99% über zwei Stufen.

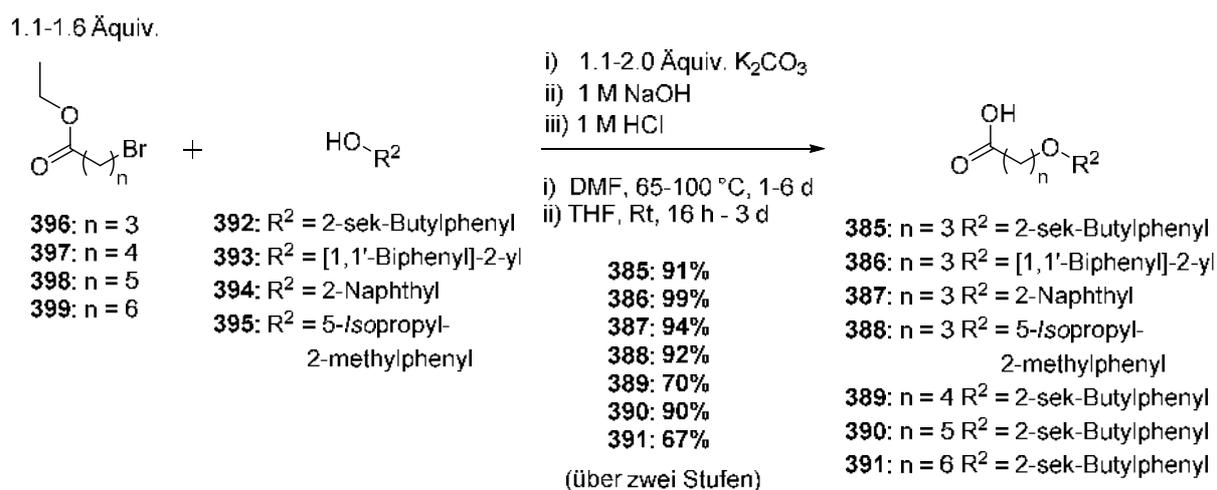


Abbildung 95: Darstellung der Carbonsäuren **385-391**.

Auch die Umsetzung von 2-sek-Butylphenol **392** mit (*E*)-4-Brombut-2-ensäureethylester **400** wurde unter diesen Reaktionsbedingungen mit anschließender Säulenchromatographie durchgeführt (s. Abb. 96, S. 107 und Rkt. 1, Tab. 6, S. 108), wobei jedoch ausschließlich 24% des entsprechenden (*Z*)-Isomers **401** erhalten wurden.

Die nucleophile Substitution von Allylbromiden kann sowohl nach dem S_N1 - als auch nach dem S_N2 -Mechanismus ablaufen.^[211] Offenbar wird bei einer hohen Reaktions-temperatur die S_N1 -Reaktion bevorzugt. Durch Resonanz bildet die Allylgruppe ein besonders stabiles Kation, das aufgrund dessen geometrischer Instabilität im

Gleichgewicht als (*E*)- und (*Z*)-Allylkation **403** und **404** vorliegt (s. Abb. 97). Im Fall von Rkt. 1 scheint das Gleichgewicht vollständig auf Seiten des (*Z*)-Isomers **401** zu liegen.

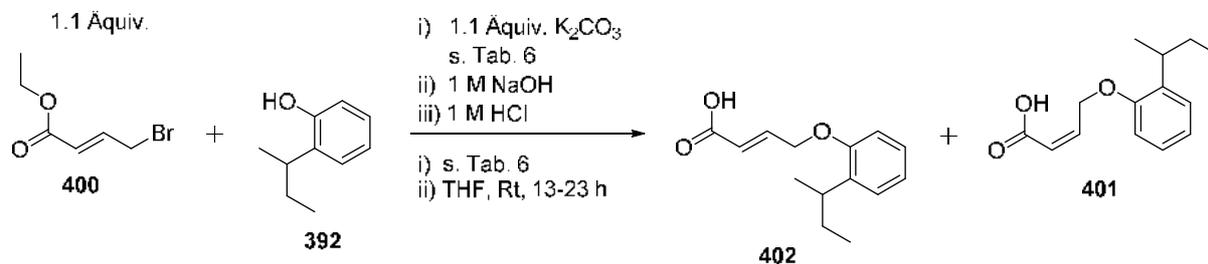


Abbildung 96: Ethersynthese unter Verwendung von (*E*)-4-Brombut-2-ensäureethylester **400**. Die jeweiligen Reaktionsbedingungen und Ausbeuten sind in Tab. 6, S. 108 aufgeführt.

Bei der Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur hingegen wurde ein Isomerengemisch des (*E*)- und (*Z*)-Produktes **402** und **401** in einem 2:1 Verhältnis erhalten und die Gesamtausbeute konnte auf 54% gesteigert werden (Rkt. 2, Tab. 6, S. 108). Vermutlich ist aufgrund der geringeren Energiezufuhr eine Isomerisierung weniger favorisiert und somit verbleibt ein größerer Anteil des Allylkations (*E*)-konfiguriert.

Das (*E*)-Isomer **402** kann jedoch auch bevorzugt durch eine S_N2 -Reaktion gebildet werden, da diese verlässlich die Konfiguration der Doppelbindung erhalten soll. Die Allylgruppe stabilisiert dabei den Übergangszustand im S_N2 -Mechanismus durch Konjugation.^[211]

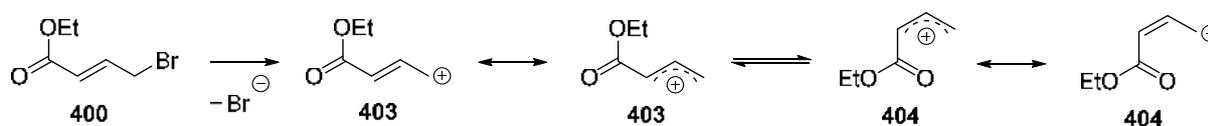


Abbildung 97: Isomerisierung des Allyl-Kations **403**.

Der zusätzliche Einsatz von 0.1 Äquivalenten Kaliumiodid und der Wechsel zum Lösungsmittel Aceton nach der Vorschrift von Q. XIN et al.^[228] lieferte selektiv das (*E*)-Isomer **402** in einer Ausbeute von 46% (Rkt. 3, Tab. 6, S. 108). Durch eine FINKELSTEIN-ähnliche Reaktion wird das Bromid durch die bessere Austrittsgruppe Iodid rasch substituiert, welches anschließend selbst durch das Phenolat verdrängt wird. Da unter diesen Reaktionsbedingungen keine Bildung des (*Z*)-Isomers **401**

beobachtet wurde, kann auf einen bimolekularen Mechanismus der nucleophilen Substitution rückgeschlossen werden.

Tabelle 6: Erprobte Reaktionsbedingungen sowie Ausbeuten der erhaltenen Produkte der Ether-synthese unter Verwendung von (*E*)-4-Brombut-2-ensäureethylester **400**, 2-*sek*-Butylphenol **392** und K_2CO_3 (s. Abb. 96, S. 107).

Rkt.	LM	Zusatz	T	t	Ausbeute
1	DMF	-	65 °C	2.5 d	24% 401
2	DMF	-	Rt	14 h	54% 402:401 2:1
3	Aceton	0.1 Äquiv. KI	Rt	14 h	46% 402

Die Isomere lassen sich anhand der 1H -NMR-Spektren unterscheiden (s. Abb. 98). Die Kopplungskonstanten der Doppelbindungsprotonen H-7 und H-8 des (*E*)-Isomers **402** sind dabei deutlich größer als diejenigen des (*Z*)-Isomers **401**. Darüber hinaus weisen erstere eine höhere chemische Verschiebung auf.

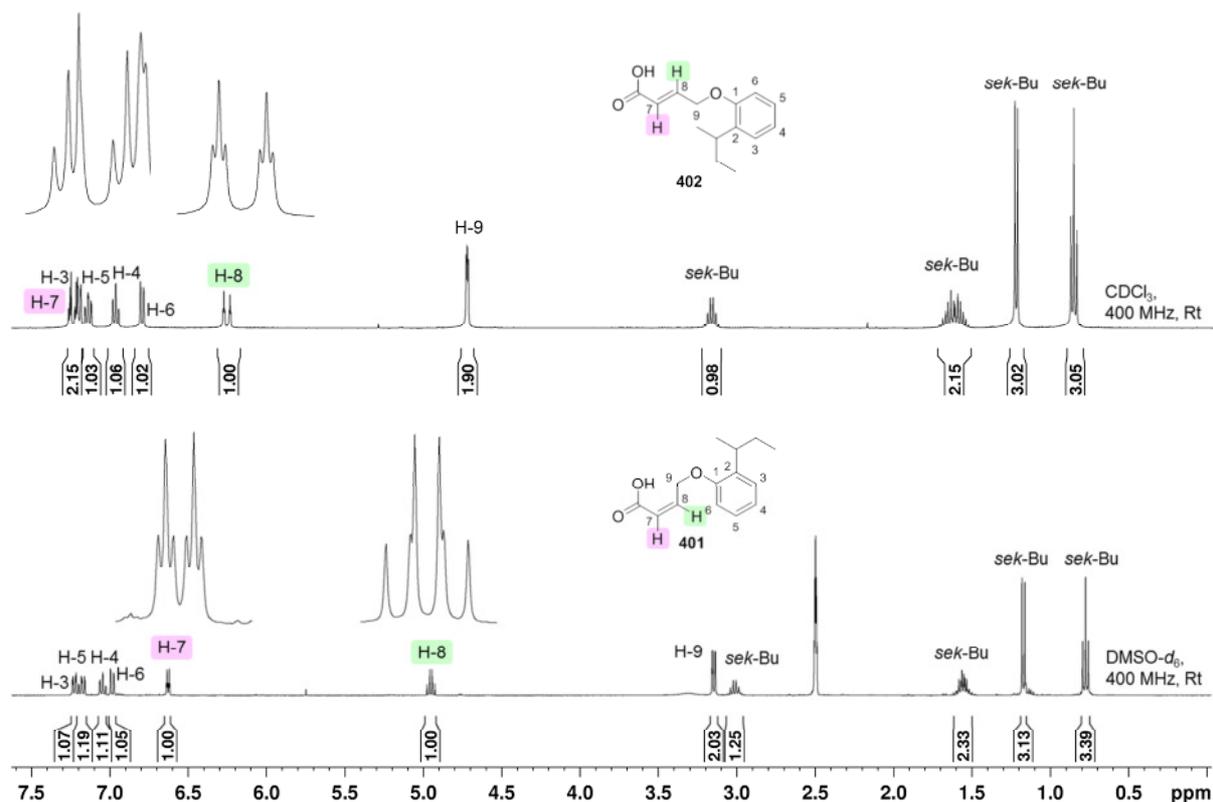


Abbildung 98: 1H -NMR-Spektren der (*E*)- und (*Z*)-(2-*sek*-Butylphenoxy)but-2-ensäure **402** und **401**.

Aufgrund der ausschließlichen Bildung des Eliminierungsproduktes unter WILLIAMSON-Reaktionsbedingungen (s. S. 103) wurde als alternative Synthesestrategie für die Darstellung des Propanoyl-Derivats **384** die MICHAEL-Addition gewählt. In Anlehnung an das Protokoll von Y.-L. ZHONG et al.^[229] wurde das 2-*sek*-Butylphenol **392** mit 10 Äquivalenten Acrylsäureethylester und je 0.1 Äquivalenten Kaliumcarbonat und *tert*-Butanol unter Rückfluss erhitzt (s. Abb. 99).

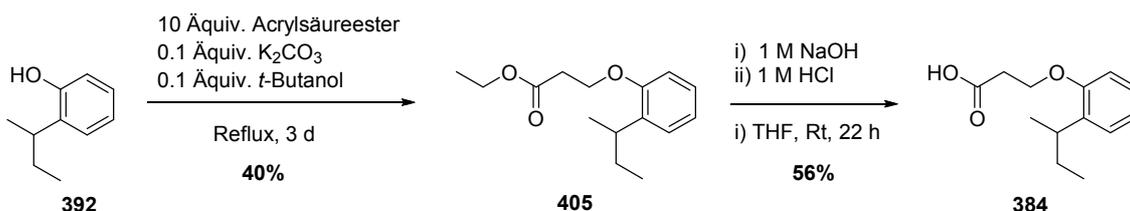


Abbildung 99: Darstellung von (2-*sek*-Butylphenoxy)propansäure **384**.

Das Phenol **392** dient als Michael-Donor und addiert nucleophil an den Michael-Akzeptor, den α,β -ungesättigten Carbonsäureester. Nach Protonierung und Tautomerisierung wurde das gewünschte Produkt **405** in einer Ausbeute von 40% erhalten. Bei Verwenden von Acrylnitril, wie in genannter Vorschrift, konnte zwar eine deutlich höhere Ausbeute von 72% erreicht werden, jedoch konnte die Hydrolyse des Nitrils trotz Erprobung diverser Bedingungen nicht realisiert werden. Die basische Hydrolyse des Carbonsäureesters **405** hingegen führte nach säulenchromatographischer Reinigung zur gewünschten Carbonsäure **384** in 56%-iger Ausbeute. Die vergleichsweise geringe Ausbeute ist darin begründet, dass es vermutlich aufgrund einer Eliminierungsreaktion teilweise zur Spaltung der Phenoetherbindung unter Bildung der thermodynamisch begünstigten α,β -ungesättigten Carbonylverbindung kam.

Schließlich konnten die gewünschten Carbonsäuren alle erfolgreich dargestellt werden, sodass im Folgenden die Kupplungsreaktionen mit den entsprechenden Anthranilsäurederivaten unter Einsatz diverser Verfahren realisiert wurden.

Da das Produkt der Reaktion der zum Säurechlorid aktivierten Phenoxypropansäure **384** mit dem Anthranilsäuremethylester nicht sauber isoliert werden konnte, wurde analog zur auf S. 94 beschriebenen Methode der NHS-Ester **406** für die Kupplung eingesetzt (s. Abb. 100, S. 110). Dennoch gestaltete sich auch bei diesem

Verfahren die Reinigung schwierig, sodass das gewünschte Produkt **407** lediglich in einer Ausbeute von 19% über zwei Stufen erhalten werden konnte.

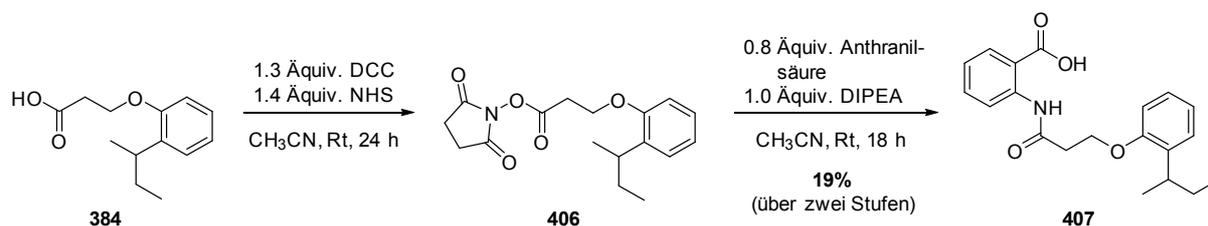


Abbildung 100: Darstellung der (2-*sek*-Butylphenoxypropanoyl)anthranilsäure **407**.

Die Amidsynthese unter Verwendung der Phenoxybutansäuren wurde anhand vier verschiedener Methoden zur Aktivierung erprobt. Die bereits beschriebene BOP-vermittelte Kupplung (s. S. 93) wurde für das 2-*sek*-Butyl- und 2-Phenyl-Derivat **385** und **386** angewendet und führte erneut zu geringen Ausbeuten von 10-26% (s. Abb. 101).

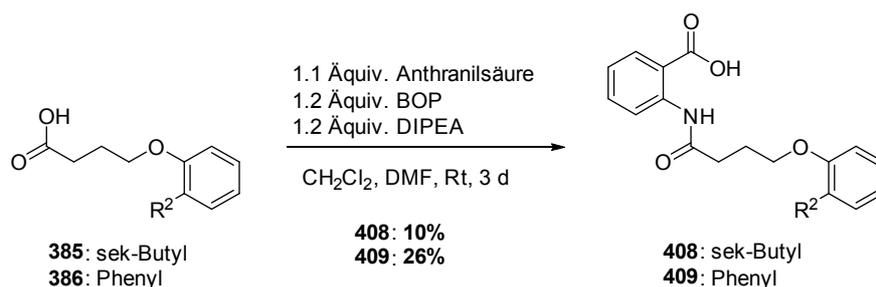


Abbildung 101: BOP-vermittelte Synthese der Phenoxybutanoyl-Anthranilsäurederivate **408** und **409**.

Nach der Umkristallisation wurde das erhaltene Produkt **408** röntgenkristallographisch charakterisiert (s. Abb. 102).

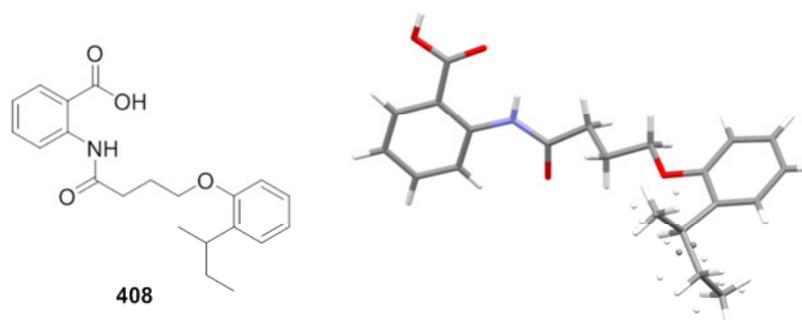


Abbildung 102: Kristallstrukturanalyse der (2-*sek*-Butylphenoxybutanoyl)anthranilsäure **408**.

Es ist wie bereits bei dem 3-Phenoxy-4-hydroxychinolin-2-on-Derivat **224** (s. S. 86) eine Fehllage der *sek*-Butyl-Gruppe zu erkennen, die im gemessenen Kristall offenbar in verschiedenen Konformationen vorlag.

Die DCC-vermittelte Kupplung der Naphthyl-2-oxybutansäure **387** mit der 5-Methoxy-Anthranilsäure **296** wurde nach dem Protokoll von L. R. SWEM et al.^[230] durchgeführt (s. Abb. 103). Auf S. 95 ist der Ablauf der Reaktion bereits geschildert, wobei als Nucleophil statt *N*-Hydroxysuccinimid direkt die Anthranilsäure **296** eingesetzt wurde. Auch bei diesem Verfahren wurde lediglich eine moderate Ausbeute von 30% erzielt.

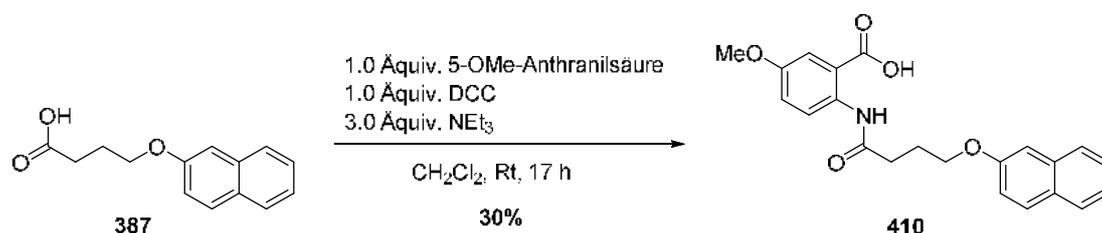


Abbildung 103: DCC-vermittelte Synthese des Naphthyl-2-oxybutanoyl-Anthranilsäurederivats **410**.

Das 5-*isopropyl*-2-methyl-Derivat **388** wurde zunächst nach der auf S. 94 beschriebenen Vorgehensweise in den NHS-Ester **411** überführt und anschließend mit der Anthranilsäure **247** umgesetzt (s. Abb. 104). Die Ausbeute von 39% über zwei Stufen für das gewünschte Produkt **412** reicht jedoch nicht an die erhaltenen 79% des Thio-Derivates **262** heran (s. S. 95).

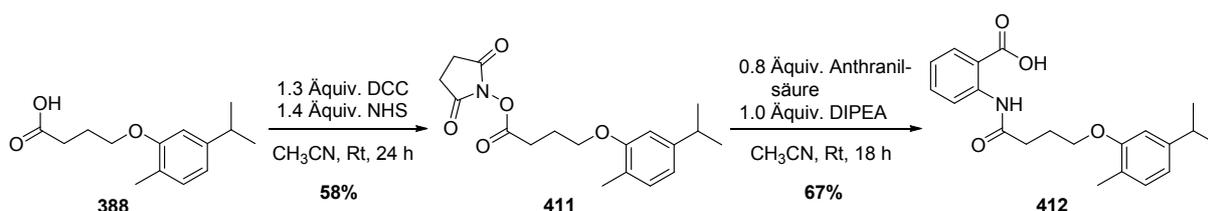


Abbildung 104: Darstellung des (5-*isopropyl*-2-methylphenoxy)-Derivats **412** mittels NHS-Ester **411**.

Die Darstellung der Anthranilsäuremethylester **413-416** erfolgte über eine Säurechlorid-Aktivierung der Butansäurederivate **387** und **417-419** nach dem bereits beschriebenen Verfahren (s. S. 88). Die 2-*tert*-Pentyl- und 2-Cyclohexylphenoxybutansäure **417** und **418** sowie die Naphthyl-1-oxybutansäure **419** wurden dafür von M. WINKLER zur Verfügung gestellt. Die Kupplungen konnten in guten Ausbeuten von

64-98% realisiert werden. Die anschließende basische Hydrolyse zu den Anthranilsäurederivaten **420-423** erfolgte in Ausbeuten von 21-82% (s. Abb. 105).

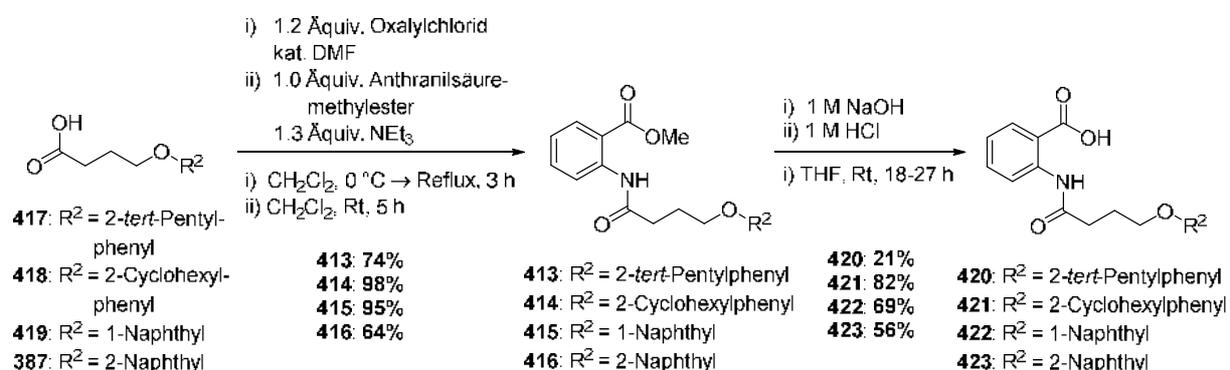


Abbildung 105: Darstellung der Anthranilsäurederivate **420-423** durch Säurechlorid-Aktivierung diverser Phenoxybutansäuren **387** und **417-419**.

Des Weiteren wurden die 5- und 4-Fluor-, sowie 5-Trifluormethyl- und 5-Methoxy-substituierten Anthranilsäurederivate **424-428** ebenfalls über eine Säurechlorid-Aktivierung der 2-*sek*-Butylphenoxybutansäure **385** mit anschließender Hydrolyse des Carbonsäureesters dargestellt, deren Ausbeuten Abb. 106 zu entnehmen sind. Zudem konnte die Synthese der unsubstituierten (2-*sek*-Butylphenoxybutanoyl)-anthranilsäure **408** hinsichtlich der Ausbeute im Vergleich zur BOP-vermittelten Reaktion von 10% (s. S. 110) auf 72% optimiert werden.

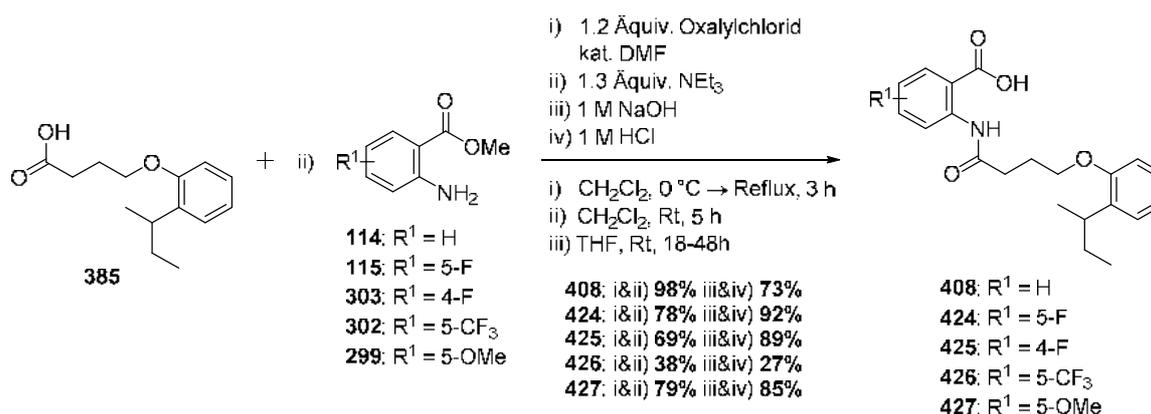


Abbildung 106: Darstellung der subst. Anthranilsäurederivate **424-427** durch Säurechlorid-Aktivierung von 2-*sek*-Butylphenoxybutansäure **385**.

Bei der Umsetzung der (*E*)-(2-*sek*-Butylphenoxy)but-2-ensäure **402** mit der Anthranilsäure **247** wurde erneut auf die DCC-vermittelte Kupplung zum NHS-Ester **428** bzw. direkt zum Amid **429** zurückgegriffen (s. Abb. 107, S. 113).

Unter Anwendung beider Methoden kam es zur erneuten Isomerisierung der Doppelbindung. Im Fall des NHS-Esters wurde ein Gemisch des (*E*)- und (*Z*)-Isomers **428** und **430** im Verhältnis von 0.4:1 erhalten, das säulenchromatographisch nicht getrennt werden konnte. Die direkte DCC-vermittelte Umsetzung zum Amid führte auch zur Bildung eines Gemisches beider Isomere **429** und **431**, dessen Verhältnis aufgrund von zusätzlich vorhandenen Verunreinigungen nicht eindeutig im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestimmt werden konnte.

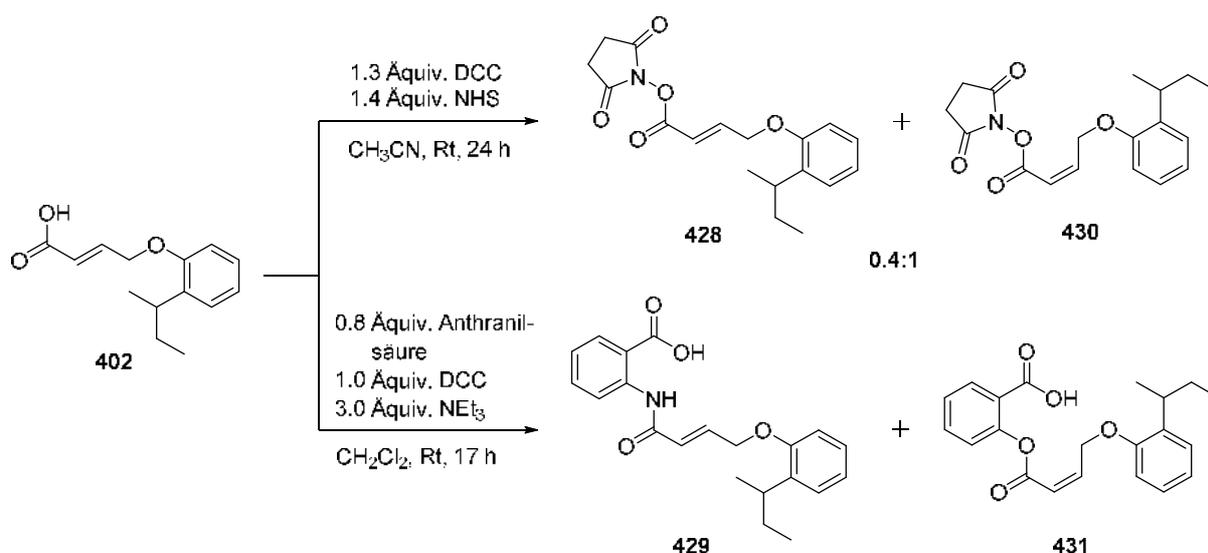


Abbildung 107: DCC-vermittelte Umsetzung der (*E*)-(2-*sek*-Butylphenoxy)but-2-ensäure **402** mit NHS oder Anthranilsäure.

Die entsprechende (*Z*)-konfigurierte (2-*sek*-Butylphenoxybut-2-enoyl)anthranilsäure **431** war hingegen problemlos durch Verwendung des NHS-Esters **430** zugänglich, der zuvor aus der (*Z*)-But-2-ensäure **401** in einer Ausbeute von 77% dargestellt wurde (s. Abb. 108). Nach der säulenchromatographischen Reinigung konnte das gewünschte Produkt **431** in einer Ausbeute von 54% erhalten werden.

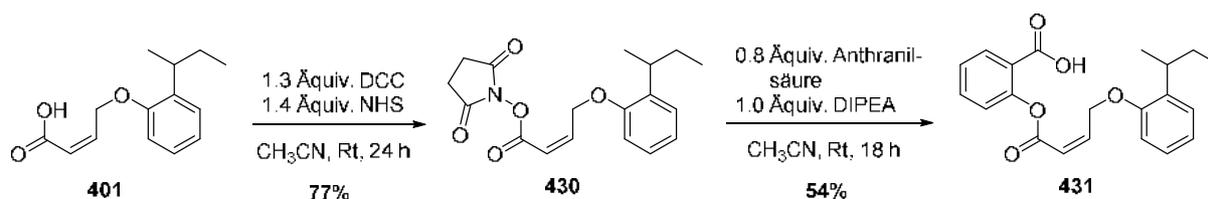


Abbildung 108: Darstellung der (*Z*)-(2-*sek*-Butylphenoxybut-2-enoyl)anthranilsäure **431**.

Nachdem sich die Kupplung über das Säurechlorid im Fall der Phenoxybutanoyl-Anthranilsäuren (s. S. 111) als erfolgreiche Methode erwiesen hat, wurde diese Art der Darstellung ebenfalls für die unsubstituierten, 5- und 4-Fluor- sowie 5-Trifluormethyl-substituierten 2-*sek*-Butylphenoxy-pentanoyl-, -hexanoyl- und -heptanoyl-anthranilsäuren **432-439** durchgeführt. Die erhaltenen Ausbeuten der Amidsynthesen als auch der anschließenden basischen Hydrolysen sind in Abb. 109 aufgeführt.

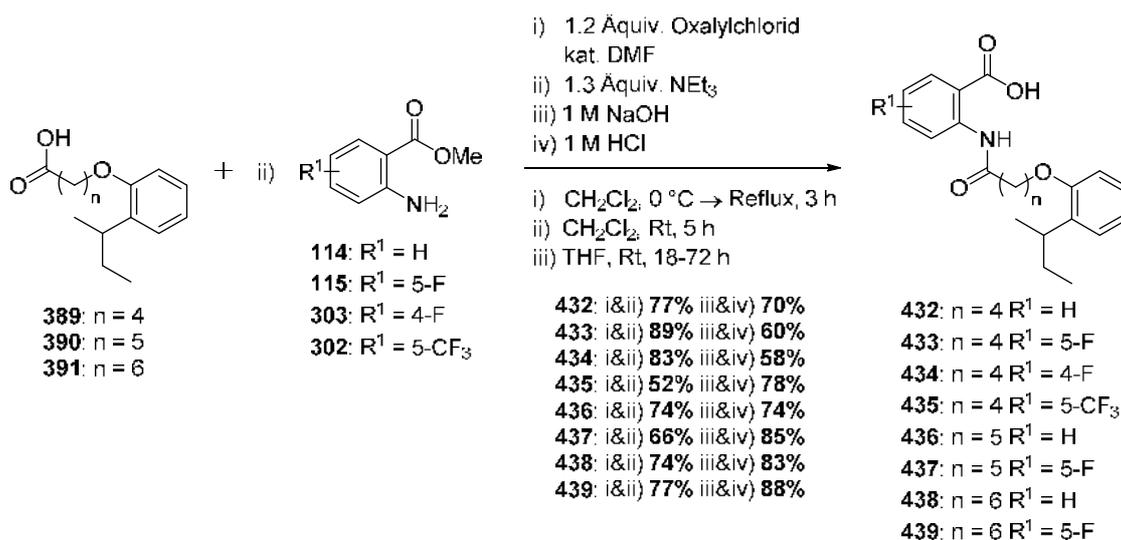


Abbildung 109: Darstellung der 2-*sek*-Butylphenoxy-pentanoyl- bis -heptanoyl-anthranilsäuren **432-439**.

4.2.3 Synthese der Fenaminsäurederivate

Nach der Identifizierung des Targets (s. Kap. 4.2.5, S. 139) sollten literaturbekannte DHODH-Inhibitoren als Referenzsubstanzen für die biochemischen Assays synthetisiert werden. Als Verbindungen mit struktureller Ähnlichkeit zu den im Rahmen dieser Dissertation dargestellten Anthranilsäurederivaten wurden dafür die von I. FRITZSON et al.^[201] publizierten Fenaminsäuren **440-442** ausgewählt.

I. FRITZSON et al. konnten in der Entwicklung von DHODH-Inhibitoren geeignete Struktur motive parallel durch ein strukturbasiertes virtuelles Screening sowie durch Testen von Verbindungen mit Modifikationen der Benzoesäure, die als essentielles Grundgerüst des potenten Inhibitors Brequinar **29** erkannt wurde, identifizieren. Nach der ersten Evaluierung im Enzymassay wurden ausgewählte Strukturen weiterentwickelt, indem sie durch Einführung weiterer Fragmente besser an die Bindetasche angepasst wurden. Dabei stellten sich u. a. die drei Fenaminsäure-

Derivate **440-442** als potente DHODH-Inhibitoren mit IC_{50} -Werten von 39-190 nM heraus (s. Abb. 110).^[201]

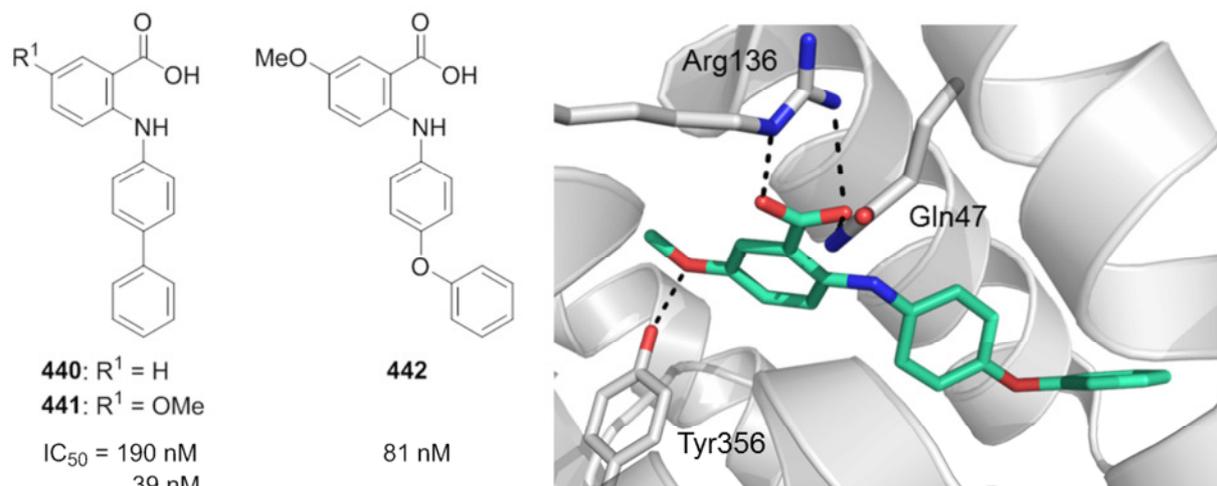


Abbildung 110: Die Fenaminsäuren **440-442** als potente, literaturbekannte DHODH-Inhibitoren sowie Ausschnitt der DHODH-Cokristallstruktur mit dem Inhibitor **442** (PDB: 2PRL).

In der von B. WALSE et al. erstellten Cokristallstruktur der DHODH mit der Fenaminsäure **442** ist zu erkennen (s. Abb. 110), dass die Carbonsäure analog zu Brequinar **29** (s. Kap. 2.3.2, S. 35) eine Salzbrücke zur Seitenkette des Arg136 und zusätzlich eine Wasserstoffbrückenbindung zum Gln47 bildet. Eine weitere Wasserstoffbrückenbindung erfolgt analog zur Hydroxylgruppe des Teriflunomids **27** (s. S. 36) über die Methoxygruppe an das Tyr356. Das 4-Phenoxyanilin richtet sich im hydrophoben Tunnel aus, wobei der zusätzliche Phenylring die hydrophoben Interaktionen verstärkt. Die im Vergleich zum Biphenyl-Derivat **441** geringere Bindungsaffinität zur DHODH resultiert vermutlich aus der höheren Flexibilität der Diphenylether-Einheit und dem damit einhergehenden Entropieverlust bei der Bindung zum Enzym.^[129]

Die Darstellung der Referenzverbindungen sollte durch eine C-N-Kreuzkupplungsreaktion eines Arylbromids **443** und eines Arylamins **444** erfolgen, wie in Abb. 111, S. 116 retrosynthetisch dargestellt ist. Bei Einsatz des Carbonsäuremethylesters sollte eine Hydrolyse angeschlossen werden. Außerdem sollten weitere Derivate unter Verwendung diverser aromatischer Amine als zusätzliche Testsubstanzen synthetisiert werden, um eine Anpassung an den hydrophoben Teil der DHODH-Bindungstasche zu erproben.

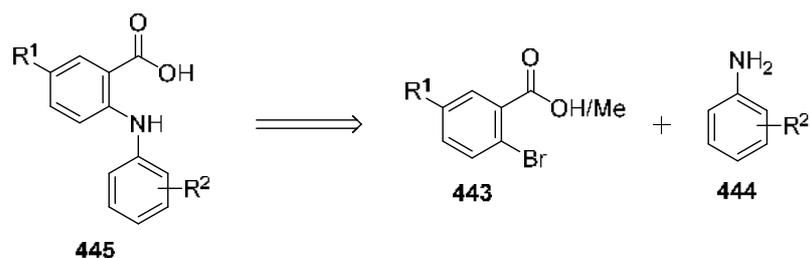


Abbildung 111: Retrosynthese der Fenaminsäure-Derivate **445**.

Die Synthese der Methylester **446** und **447** wurde nach der bereits erfolgreich für die Anthranilsäuren eingesetzten FISCHER-Veresterung durchgeführt (s. S. 96), um möglicherweise auftretende Nebenreaktionen in der folgenden BUCHWALD-HARTWIG-Kreuzkupplung zu vermeiden. Die gewünschten Produkte **446** und **447** konnten in nahezu quantitativen Ausbeuten erhalten werden (s. Abb. 112).

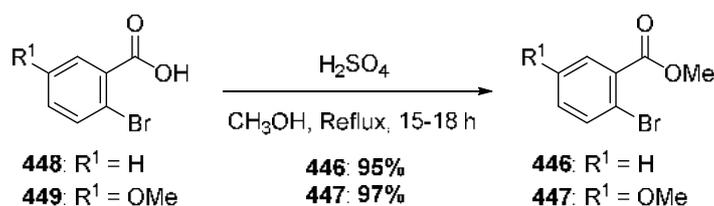


Abbildung 112: FISCHER-Veresterung der 5-Methoxy- und 2-Brombenzoesäure **448** und **449**.

Die seit 1994 fortlaufend entwickelte BUCHWALD-HARTWIG-Kreuzkupplung^[231,232] stellt eine Methode zur palladiumkatalysierten C-N-Kupplung eines Arylhalogenids oder -triflats mit einem primären, sekundären oder aromatischen Amin in Anwesenheit einer Base und eines Phosphin-Liganden dar. Das Gelingen der BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung in profitablen Ausbeuten ist wie bei anderen Kreuzkupplungsreaktionen abhängig von einer Vielzahl an Parametern, die an die Substrate angepasst werden müssen. Für die Kupplung des 2-Brombenzoesäuremethylesters **446** mit den entsprechenden Arylaminen wurden demzufolge die bereits von A. LAUBACH^[233] im Arbeitskreis optimierten Reaktionsbedingungen zur Synthese des 3-Methyl-2-(*o*-tolylamino)benzoesäuremethylesters genutzt (s. Abb. 113, S. 117).

Die beiden Substrate wurden mit 0.15 Äquivalenten des Katalysators Pd₂(dba)₃, 0.4 Äquivalenten des Liganden *rac*-BINAP und 2.6 Äquivalenten der Base Kaliumcarbonat versetzt und in DME oder THF für ca. 1-3 Tage unter Rückfluss erhitzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung konnten die Fenaminsäuremethylester **450-454** in hohen Ausbeuten von 82-95% erhalten werden. Die folgende

basische Hydrolyse mit 1 M Natriumhydroxid-Lösung in THF erfolgte ebenfalls für mehrere Tage in der Siedehitze und lieferte nach Protonierung die Zielverbindungen **455-459** in sehr guten Ausbeuten von 88-95%.

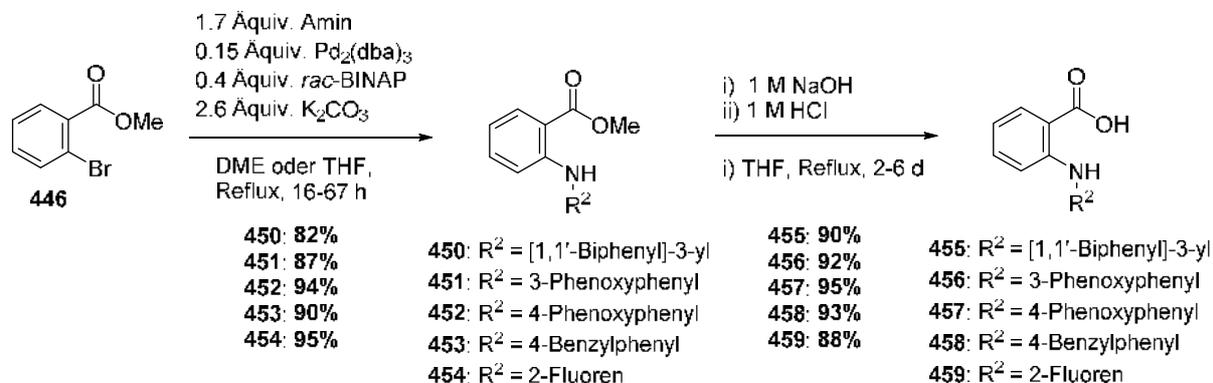


Abbildung 113: Darstellung der Fenaminsäuren **455-459** mittels BUCHWALD-HARTWIG-Kupplung und basischer Hydrolyse.

Der in Abb. 114 (S. 118) gezeigte Mechanismus der BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung verläuft ähnlich zu anderen Kreuzkupplungsreaktionen, wie z. B. der Indolsynthese nach R. C. LAROCK (s. Kap. 4.1.2, S. 51). In den ersten beiden Schritten I und II des Katalysezyklus erfolgt die Aktivierung des Katalysators durch Koordination eines BINAP-Liganden. In Schritt III findet eine oxidative Addition des Arylbromids an die aktive Spezies statt, woraufhin die koordinative Bindung des Amins an das Palladium-Atom des Intermediates unter Ausbildung einer trigonal-bipyramidalen Anordnung folgt (Schritt IV). Das koordinierte Arylamin wird anschließend durch die eingesetzte Base deprotoniert, wobei das Intermediat in die quadratisch-planare Anordnung zurückkehrt (Schritt V). Die darauffolgende reduktive Eliminierung VI führt zur Freisetzung des Fenaminsäuremethylesters sowie des Katalysators.^[234]

Die BUCHWALD-HARTWIG-Kreuzkupplung wurde ferner für die Umsetzung des 2-Brom-5-methoxybenzoesäuremethylesters **447** mit 4-Benzylanilin und 2-Aminofluoren erprobt, wobei jedoch auch nach mehrfacher Säulenchromatographie das jeweilige Produkt nicht rein isoliert werden konnte. Als Alternative zur Palladiumkatalyse wurde deswegen die Synthese der 5-Methoxy-Fenaminsäuren **442** und **460-463** über eine GOLDBERG-Reaktion^[235] nach dem Protokoll von B. WALSE et al.^[129] durchgeführt (s. Abb. 115, S. 119).

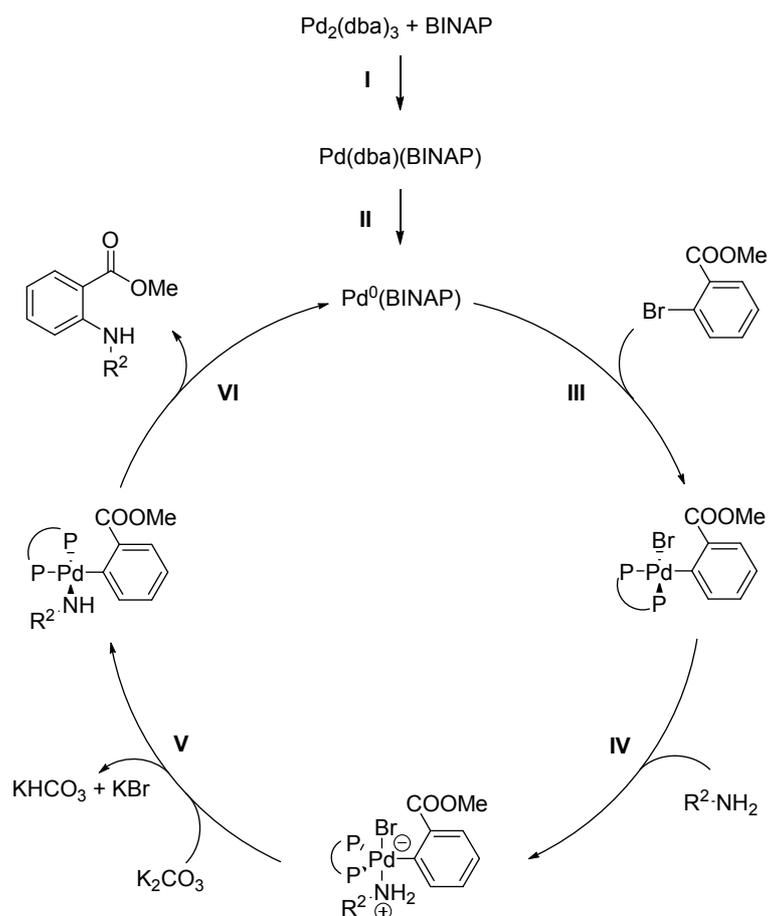


Abbildung 114: Postulierter Mechanismus der BUCHWALD-HARTWIG-Kreuzkupplung.

Die GOLDBERG-Reaktion stellt eine Variante der ULLMANN-Kupplung^[236] dar, die in der ursprünglichen Form zur Darstellung von in der Regel symmetrischen aber auch asymmetrischen Biarylen aus Arylhalogeniden dient. Bei Einsatz eines Arylamins in Kombination mit einem Arylhalogenid werden diese zu Diphenylaminen verknüpft. Diese Art der Kreuzkupplung verläuft kupferkatalysiert, wobei die zugrundeliegenden mechanistischen Prozesse noch nicht vollständig aufgeklärt sind. In der Diskussion steht beispielsweise eine radikalisch verlaufende Substitution oder die oxidative Addition/reduktive Eliminierung unter Beteiligung eines Cu^{III} -Intermediats. Als aktive Spezies ist in jedem Fall Cu^{I} akzeptiert. Das verwendete Carbonat fungiert sowohl als Base als auch als bidentater Ligand in der Reaktion. Die Durchführung erfolgt meist bei harschen Bedingungen, so sind u. a. eine hohe Temperatur und daher ein hochsiedendes, polares Lösungsmittel notwendig. Moderate Ausbeuten sind ein weiterer Grund, warum häufig eine Palladiumkatalyse bevorzugt wird.^[237,238,239]

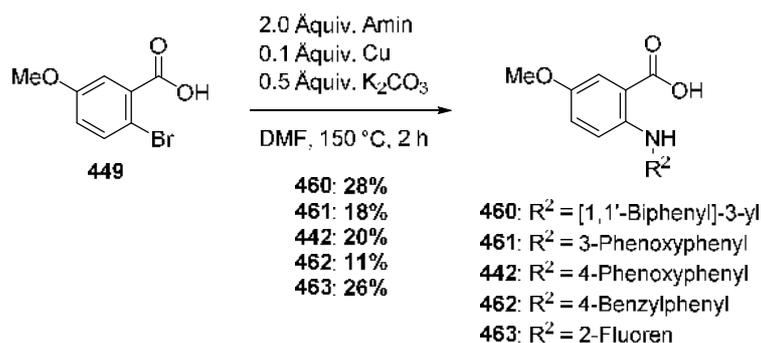


Abbildung 115: Darstellung der 5-Methoxy-Fenaminsäuren **442** und **460-463** mittels GOLDBERG-Kupplung.

Die bei der Darstellung der 5-Methoxy-Fenaminsäuren **442** und **460-463** erhaltenen Ausbeuten von 11-28% liegen weit unter der von B. WALSE et al.^[129] angegebenen Literatursausbeute von 75%. Die beschriebene Umkristallisation aus Ethanol allein war nicht ausreichend, um eine entsprechende Reinheit der gewünschten Produkte zu erhalten, sodass zusätzliche Säulenchromatographien durchgeführt wurden.

Die 4-Biphenylaminobenzoesäuren **440** und **441** wurden nach der Vorschrift von I. FRITZSON et al.^[201] über eine GOLDBERG-Reaktion mit anschließender SUZUKI-Kreuzkupplung^[240] dargestellt (s. Abb. 116). Die Synthese der jeweiligen 4-Bromphenylaminobenzoesäuren **464** und **465** erfolgte demgemäß analog zu der oben beschriebenen Methode, nach der die Verbindungen in einer Ausbeute von 29% bzw. 57% erhalten werden konnten. Die geringere Ausbeute des Methoxy-substituierten Derivates **465** ist erneut auf die schwierigere Säulenchromatographie (s. o.) zurückzuführen.

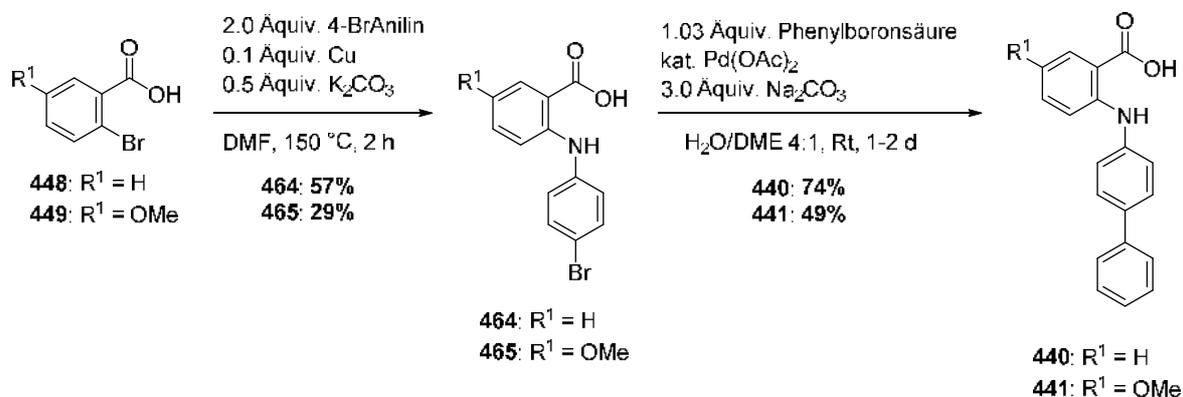


Abbildung 116: Darstellung der 4-Biphenylaminobenzoesäuren **440** und **441** mittels GOLDBERG- und SUZUKI-Kupplung.

Die jeweiligen 4-Bromphenylaminobenzoesäuren **464** und **465** wurden mit 1.03 Äquivalenten Phenylboronsäure, 3 Äquivalenten Natriumcarbonat und einer katalytischen Menge an Palladiumacetat in einem 4:1-Gemisch aus dest. Wasser und DME für 1-2 Tage bei Raumtemperatur gerührt (s. Abb. 116, S. 119). Nach der säulenchromatographischen Reinigung wurden die gewünschten 4-Biphenylamino-benzoesäuren **440** und **441** in Ausbeuten von 74% bzw. 49% erhalten. Die erzielte Ausbeute lag damit um 5-6% höher als in der verwendeten Literatur^[201].

Die ebenfalls in die Reihe der übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplungen gehörende SUZUKI-Reaktion ermöglicht die Ausbildung von C-C-Bindungen zwischen Bororganyleen und halogenierten Alkenylen oder Arylen unter basischen Bedingungen. Als Katalysatoren kommen dabei Palladiumkomplexe zum Einsatz.

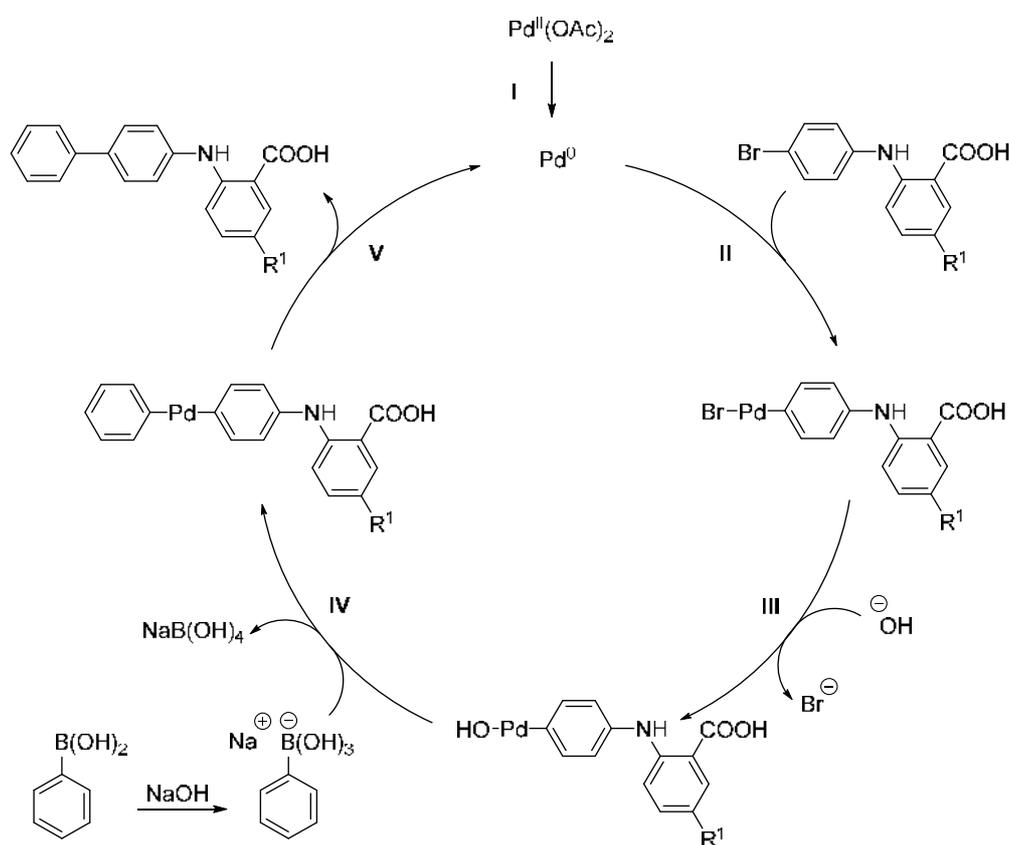


Abbildung 117: Postulierter Mechanismus der SUZUKI-Kreuzkupplung.

Nach der Aktivierung des Katalysators (Schritt I) beginnt der Katalysezyklus (s. Abb. 117) mit der oxidativen Addition des Arylbromids an den Palladium⁰-Komplex (Schritt II). Durch den Austausch des Bromid-Liganden kommt es zur Bildung eines elektrophilen Organopalladium-Hydroxids (Schritt III), das im Folgenden durch das

nucleophile Phenylboronat transmetalliert wird (Schritt **IV**). Die abschließende reduktive Eliminierung **V** führt zur Freisetzung der Fenaminsäure sowie zur Regeneration des Katalysators.^[241]

4.2.4 Biochemische Analyse der DHODH-Inhibitoren

Die synthetisierten Verbindungen wurden von G. QUERAT an der Aix-Marseille Universität (Frankreich) hinsichtlich einer antiviralen Aktivität untersucht. Die erste *in vitro* Analyse wurde immer in Toskana-Virus- (TOSV), vorwiegend auch in Hazara-Virus- (HAZV) und teilweise in Tahyna-Virus-infizierten (TAHV) Vero-Zellen durchgeführt.

Die antivirale Aktivität der zunächst kommerziell erworbenen Hitverbindung **40** des initialen *High-Throughput-Screenings* konnte erfolgreich durch die selbst synthetisierte Substanz reproduziert werden (s. Abb. 118, S. 122). Die entsprechenden *meta*- und *para*-substituierten Derivate **97** und **98** stellten sich jedoch beide als inaktiv heraus,^[168] weswegen dieses Substitutionsmuster des Aminobenzoesäurerings nicht weiter verfolgt wurden.

Die synthetisierten 5-Methyl- und 5-Brom-substituierten Anthranilsäure-Derivate **109-113** waren entweder nur gering oder nicht aktiv.^[168] Die Weiterentwicklung dieser Strukturen wurde von M. WINKLER fortgeführt.

Die antiviralen Aktivitäten der Derivate mit unsubstituiertem und 5-Fluor-substituiertem Anthranilsäurering in Toskana-Virus-infizierten Vero-Zellen sind in Abb. 118 (S. 122) und Abb. 119 (s. S. 123) aufgeführt. Es ist zu erkennen, dass sich neben zahlreichen inaktiven Verbindungen einige Substituenten des Phenoxyringes als geeignete Modifikationen der Leitstrukturen **40-42** herausstellten.

Das 5-Fluor-Analogon **176** der Leitstrukturen zeigte eine nur geringfügig geringere antivirale Aktivität als das entsprechende 2-*sek*-Butylphenoxy-Anthranilsäurederivat **40**. Wesentlich aktiver als das jeweilige unsubstituierte Pendant waren hingegen die 5-Fluor-substituierten 2-*tert*-Pentyl- und 2-Cyclopentylphenoxy-Anthranilsäurederivate **182** und **184**. Die 2-Cyclohexylphenoxy-Derivate **140** und **186** wiesen beide eine schwache antivirale Aktivität auf, jedoch übertraf auch hierbei die fluorierte Verbindung **186** das entsprechende Derivat **140** mit unsubstituierter Anthranilsäure. Interessanterweise war das unsubstituierte 2-Phenylphenoxy-

Derivat **142** antiviral aktiv, das entsprechende 3-Phenylphenoxy-Derivat **144** bereits deutlich schwächer und das 4-Phenylphenoxy-Derivat **146** inaktiv. Die 1-Naphthyl-Derivate **148** und **194** wiesen beide eine schwache Aktivität von ca. 2 μM auf, wohingegen die entsprechenden 2-Naphthyl-Derivate **150** und **196** bereits bei über 5 μM lagen. Hervorzuheben sind außerdem die beiden aktiven 2-Benzylphenoxy-Anthranilsäurederivate **152** und **198**. Bei optimaler Position und Größe scheinen demnach aromatische Wechselwirkungen zur Bindungstasche des Enzyms möglich zu sein.

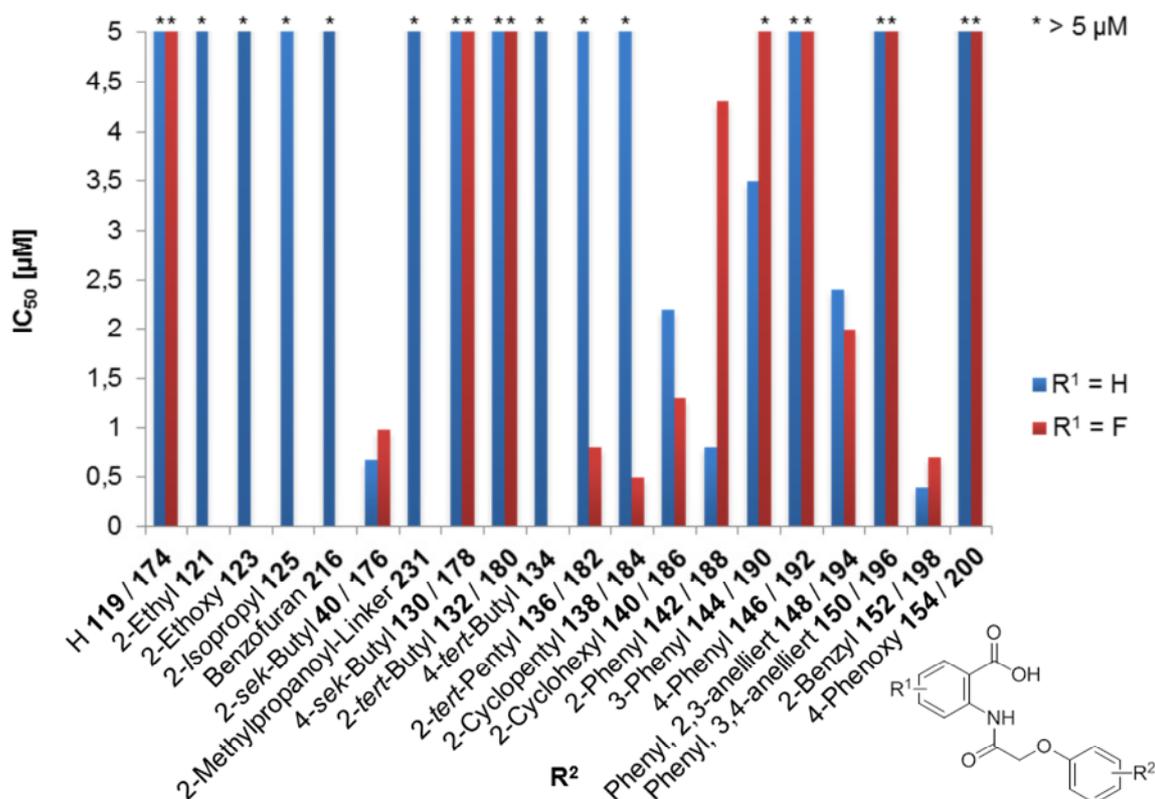


Abbildung 118: Antivirale Aktivitäten der einfach-substituierten 5-H- und 5-F-Anthranilsäurederivate in TOSV-infizierten Vero-Zellen.^[168]

Bei den mehrfach-substituierten Verbindungen (s. Abb. 119, S. 123) zeigten vor allem die 2-Benzyl-4-chlorphenoxy-Derivate **172** und **214** hohe antivirale Aktivitäten, die vergleichbar zu denen der 2-Benzyl-Derivate **152** und **198** sind. Ebenfalls unter 1 μM lag der IC₅₀-Wert der unsubstituierten 5-Isopropyl-2-methylphenoxy-Anthranilsäure **166**. Zu den schwach aktiven Substanzen sind das Diisopropyl-, das 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methyl- sowie das 5-Fluor-substituierte 5-Isopropyl-2-methylphenoxy-Derivat **162**, **230** und **208** zu zählen.

Ein grundsätzlicher Trend beim Vergleich der antiviralen Aktivitäten unsubstituierter mit 5-fluorierter Anthranilsäurederivate ist nicht zu erkennen. Dieser variiert je nach Substituent des Phenoxyringes. Weiterhin lässt sich festhalten, dass sehr kleine Reste sowie Substituenten in 4-Position der Phenoxyeinheit in Kombination mit einer unsubstituierten oder 5-fluorierten Anthranilsäure-Struktur verglichen zur Leitstruktur **40** vielmehr einen negativen Effekt auf die antivirale Aktivität ausüben. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass kleine Substituenten der Phenoxyeinheit die Bindungstasche des Enzyms nicht angemessen ausfüllen und somit nicht ausreichend hydrophobe Wechselwirkungen eingehen, sowie dass *para*-Substituenten vermutlich bereits aus der Bindungstasche herausragen und folglich keinen Einfluss auf die Bindungsaffinität nehmen.

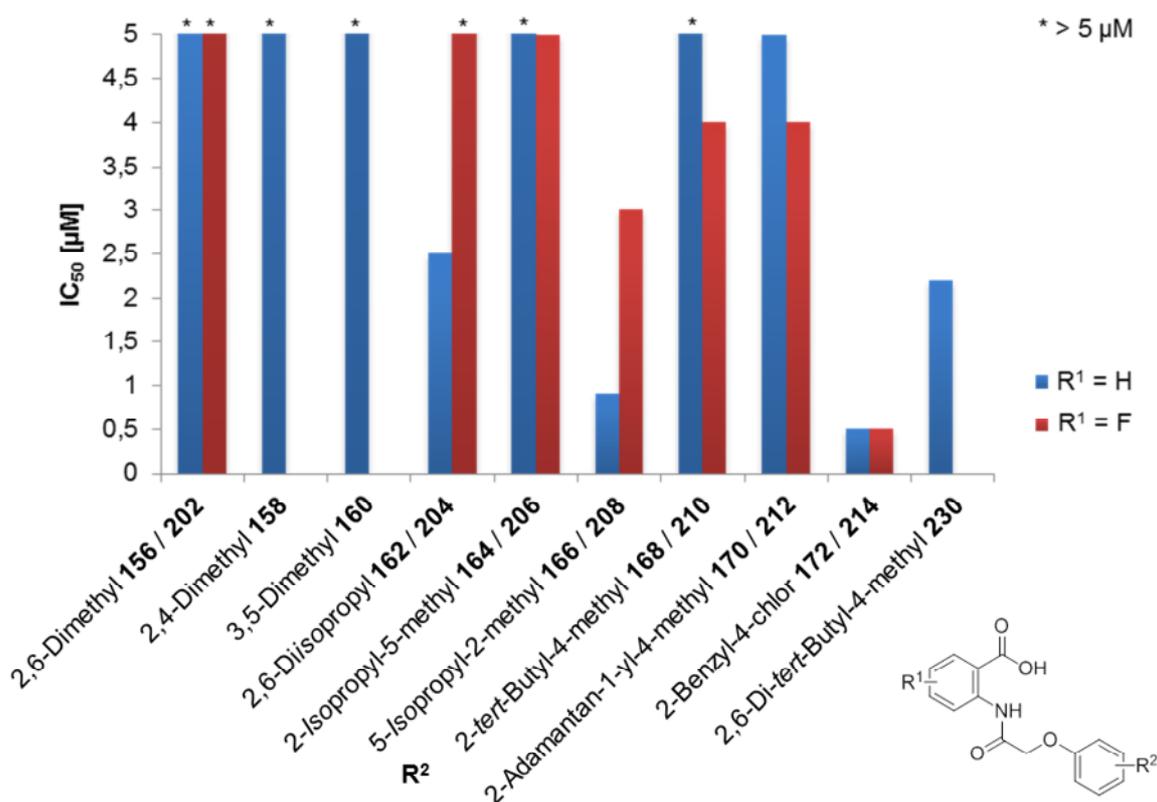


Abbildung 119: Antivirale Aktivitäten der mehrfach-substituierten 5-H- und 5-F-Anthranilsäurederivate in TOSV-infizierten Vero-Zellen.^[168]

Das *N*-methylierte 3-Phenoxy-4-hydroxychinolin-2-on-Derivat **224** zeigte keine antivirale Aktivität in TOSV- und HAZV-infizierten Vero-Zellen, das entsprechende 3-Phenoxyethyl-Analogon **380** hingegen lag zwar im Aktivitätsbereich der Leitstrukturen **40-42**, wies dabei aber einen deutlich höheren Cytotoxizitätswert auf

(s. Tab. 7). Dieses unerwarteterweise erhaltene Strukturmotiv wurde infolgedessen nicht weiter verfolgt, könnte jedoch eine neue Klasse antiviraler Inhibitoren mit einem alternativen Bindungsmodus darstellen.

Tabelle 7: Cytotoxizitätswerte sowie antivirale Daten der Chinolin-Derivate **224** und **380**.^[168]

	224: n = 0	380: n = 2
CC ₅₀ (Vero)	85 µM	10 µM
IC ₅₀ (TOSV)	> 20 µM	0.7 µM
IC ₅₀ (HAZV)	20 µM	1 µM

Die antiviralen Aktivitäten der AM- und POM-Prodrugs in TOSV- und HAZV-infizierten Vero-Zellen sind im direkten Vergleich zu denen der jeweiligen Carbonsäure in Abb. 120 (s. S. 125) dargestellt. Sollte eine unzureichende Passierbarkeit der Zelle durch die freien Carbonsäuren vorliegen, sollte dementsprechend eine Steigerung der antiviralen Aktivitäten durch die maskierten und somit lipophileren Verbindungen beobachtet werden können. Die Prodrugs **234**, **238**, **236** und **239** sowohl der unsubstituierten als auch 5-Fluor-substituierten 2-*sek*-Butylphenyl-Anthranilsäurederivate wiesen jedoch schwächere Inhibitionswerte im Vergleich zur freien Carbonsäure **40** bzw. **176** auf. Möglicherweise verlief die Spaltung der Ester innerhalb der Zelle nicht vollständig. Die Prodrugs **237** und **240** des 5-Fluor-substituierten 2-*tert*-Butylphenyl-Anthranilsäurederivates zeigten eine ähnlich schwach ausgeprägte Inhibition wie die entsprechende Carbonsäure **180**. Das zusätzlich erhaltene Oxazin-Derivat **242**, das vermutlich ebenfalls zur Carbonsäure hydrolysiert werden kann, zeigte in TOSV-infizierten Zellen einen leicht verbesserten Aktivitätswert. Für das 2-*tert*-Butyl-4-methylphenoxy-Derivat liegt für das HAZ-Virus kein Vergleichswert vor, die TOSV-Werte des AM-Prodrugs **235** befinden sich jedoch im selben Bereich wie die der Carbonsäure **168**. Da die antivirale Aktivität mittels AM- oder POM-Ester größtenteils nicht gesteigert werden konnte, scheint sich ein Einsatz dieser Prodrugs im Rahmen dieses Assays als nicht sinnvoll zu erweisen.

Zudem deutet die teilweise sogar verschlechterte Inhibition darauf hin, dass die Carbonsäure eine essentielle Rolle in der Targetbindung einnimmt.

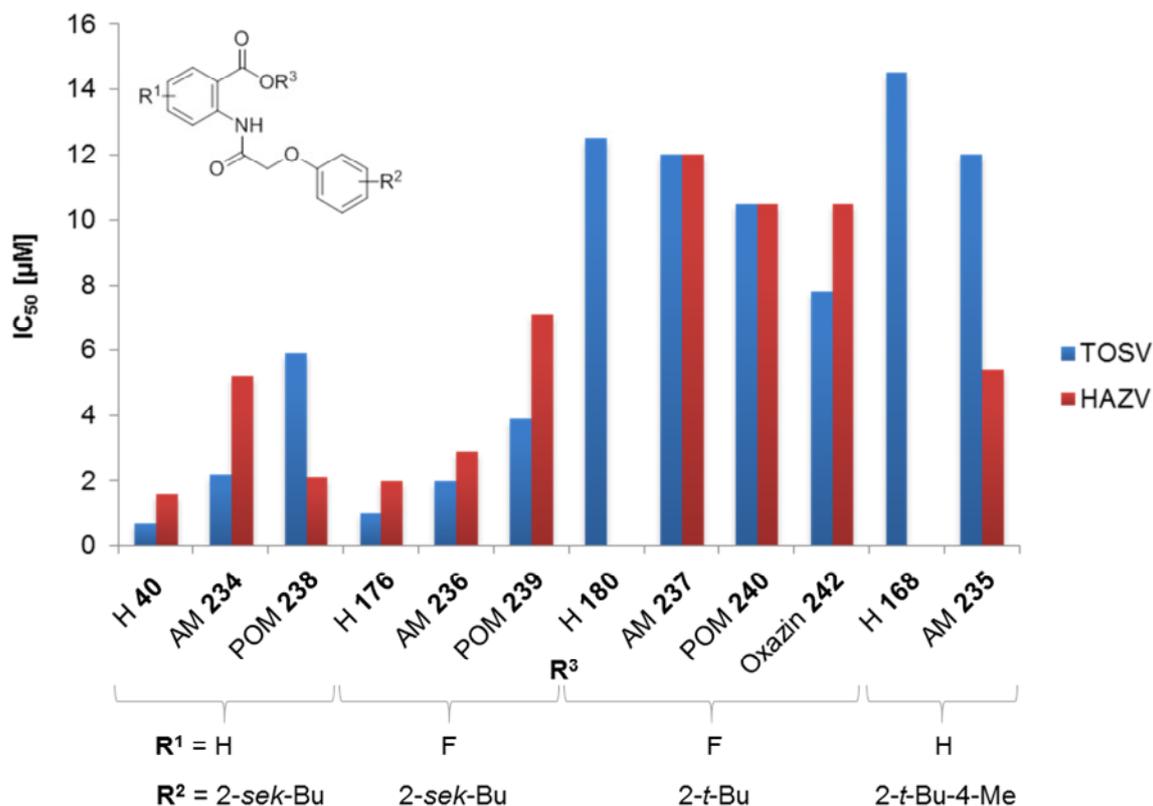


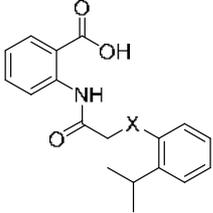
Abbildung 120: Vergleich der antiviralen Aktivitäten der 5-H- und 5-F-Anthranilsäurederivate und deren Prodrugs in TOSV- und HAZV-infizierten Vero-Zellen.^[168]

Die Sauerstoff-isosteren Verbindungen ((2-Isopropylphenyl)amino)- und ((2-Isopropylphenyl)thio)acetylanthranilsäure **253** und **262** wurden hinsichtlich ihrer antiviralen Aktivitäten in TOSV- und HAZV-infizierten Vero-Zellen untersucht (s. Tab. 8, S. 126).

Das Anilin-Derivat **253** besaß wie die ursprüngliche Phenoxy-Anthranilsäure **125** lediglich eine schwache antivirale Wirkung, sodass folglich keine Aminosäure mit Wasserstoffbrückenakzeptor in räumlicher Nähe zur Adressierung vorlag. Die Thiophenoxy-Struktur **262** stellt hingegen ein hervorragendes Bioisoster dar, da es die Inhibition um mindestens das Zehnfache steigern konnte. Der im Vergleich zum Sauerstoffatom größere Atomradius und die geringere Elektronegativität des Schwefelatoms verringern die Polarität der Verbindung, die demzufolge verbessert mit einer hydrophoben Bindungstasche interagieren kann. Aufgrund der mangel-

haften kommerziellen Verfügbarkeit substituierter Thiophenole wurde die Weiterentwicklung des Bioisosters **262** nicht weiter verfolgt.

Tabelle 8: Cytotoxizitätswerte sowie antivirale Daten der 2-Isopropyl-Phenoxy-, -Anilin- und -Thiophenoxy-Derivate **125**, **253** und **262**.^[168]

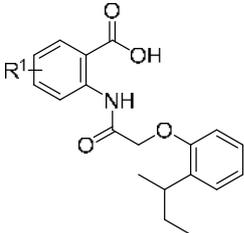


125: X = O **253:** X = NH **262:** X = S

CC ₅₀ (Vero)	> 100 µM	> 100 µM	110 µM
IC ₅₀ (TOSV)	> 5 µM	5.8 µM	0.55 µM
IC ₅₀ (HAZV)		5.6 µM	0.7 µM

Des Weiteren zeigte sich, dass lipophile Reste auf Seiten der Anthranilsäure-Einheit wie im Fall der mit einem 5-*tert*-Butyl-Substituenten modifizierten Verbindung **278** oder des Naphthoesäure-Derivats **273** die antivirale Aktivität im Vergleich zur entsprechenden Leitstruktur **40** erheblich verminderten und somit keine geeignete Modifikation darstellen (s. Tab. 9). Die Abmessungen der Bindungstasche des Enzyms scheinen in diesem Bereich begrenzt zu sein.

Tabelle 9: Cytotoxizitätswerte sowie antivirale Daten des Naphthoesäure- und 5-*tert*-Butyl-Derivates **273** und **278**.^[168]



273: R¹ = Phenyl,
4,5-anelliert

278: R¹ = 5-*tert*-Butyl

CC ₅₀ (Vero)	18 µM	35 µM
IC ₅₀ (TOSV)	6.5 µM	9 µM
IC ₅₀ (HAZV)	2.6 µM	3.5 µM

Die antivirale Analyse der Anthranilsäurederivate mit einem 5- oder 4-Methoxy-, 5-Nitro-, 5-Trifluormethyl- und 4-Fluorsubstituenten als potentiellm Wasserstoffbrückenakzeptor erfolgte in TOSV-infizierten Vero-Zellen (s. Abb. 121).

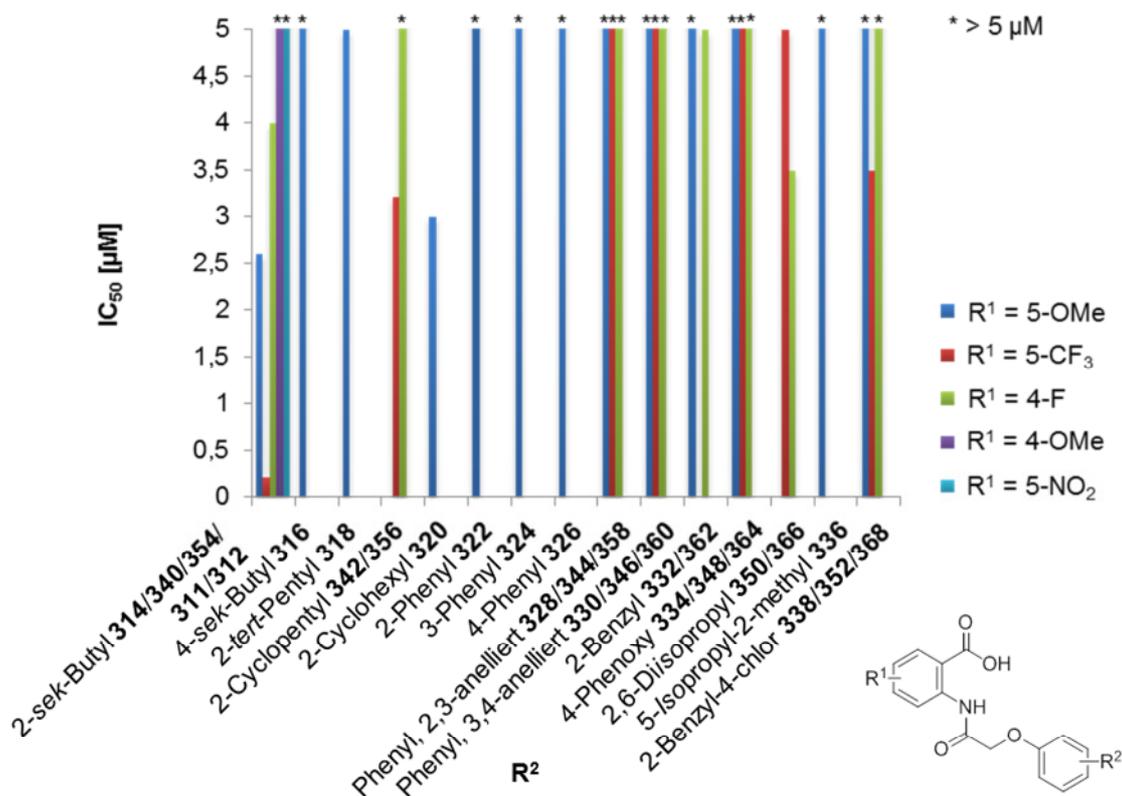


Abbildung 121: Antivirale Aktivitäten der 5-OMe-, 5-CF₃-, 4-F-, 4-OMe- und 5-NO₂-substituierten Anthranilsäurederivate in TOSV-infizierten Vero-Zellen.^[168]

Die 4-OMe- und 5-NO₂-substituierten Verbindungen **311** und **312** wiesen bereits mit der Leitstruktur-analogen 2-sek-Butyl-Substitution keinerlei Aktivität auf, sodass keine weiteren Derivate synthetisiert wurden. Ebenfalls nicht besonders aktiv war das entsprechende 4-Fluor-substituierte Derivat **354**. Mit 200 nM erreichte die 5-Trifluormethyl-substituierte 2-sek-Butylphenoxyanthranilsäure **340** einen besonders hohen Inhibitionswert, der jedoch durch keinen anderweitigen Substituenten erzielt werden konnte. Eine schwache antivirale Aktivität zeigten die 5-Methoxy-substituierten Verbindungen mit 2-sek-Butyl- und 2-Cyclohexyl-Rest **314** und **320**, sowie die 5-Trifluormethyl-substituierten Verbindungen mit 2-Cyclopentyl- und 2-Benzyl-4-chlor-Substitution **342** und **352**, und das 4-Fluor-substituierte Diisopropylphenoxy-Derivat **366**. Phenoxy-Substituenten, die zuvor in Kombination mit einer un- oder 5-Fluor-substituierten Anthranilsäure einen antiviralen Effekt hervorriefen (s. S. 121),

konnten in Kombination mit den hier getesteten Anthranilsäuresubstituenten nicht dieselbe Wirkung erzielen. Ob der Phenoxy-Substituent sich an eine hydrophobe Bindungstasche des Enzyms anpassen kann, ist folglich stark abhängig von der Substitution des Anthranilsäureringes und der vermutlich damit einhergehenden Ausrichtung des gesamten Moleküls in der Bindungstasche. Darüber hinaus ist die präzise Adressierung eines potentiellen Wasserstoffbrückendonors des Enzyms aufgrund der definierten Bindungslängen und -winkel sehr komplex.

Von den Anthranilsäurederivaten mit längererkettigen Linkern wurden die Butanoyl-Verbindungen mit diversen Phenoxy-Substituenten, die sich bis auf den 2-Naphthyl-Rest zuvor bereits bei einigen acetylverknüpften Verbindungen als geeignete Modifikationen der Leitstrukturen **40-42** herausgestellt haben, in TOSV-, HAZV- und TAHV-infizierten Vero-Zellen untersucht (s. Abb. 122).

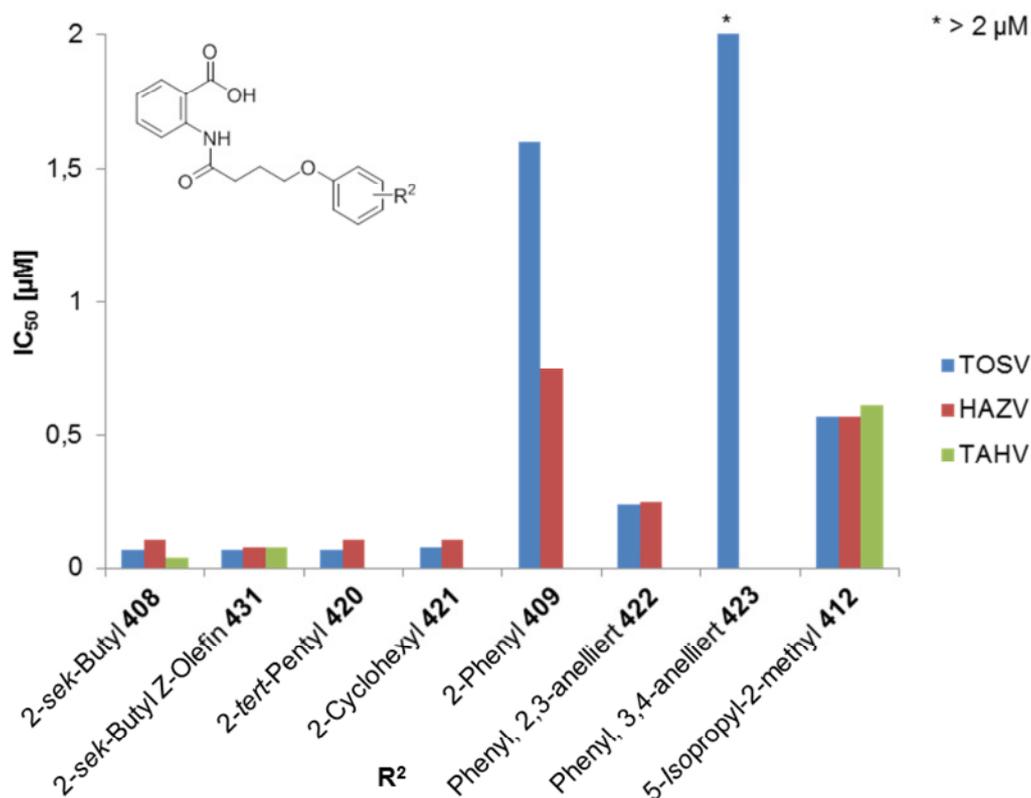


Abbildung 122: Antivirale Aktivitäten der Butanoyl-Anthranilsäurederivate in TOSV-, HAZV- und TAHV-infizierten Vero-Zellen.^[168]

Als äußerst antiviral aktiv haben sich die 2-*sek*-Butyl- (auch mit olefinischem Linker), 2-*tert*-Pentyl- und 2-Cyclohexyl-Derivate **408**, **431**, **420** und **421** mit IC₅₀-Werten von 40-110 nM erwiesen. Eine starke Inhibition erwirkten zudem die 1-Naphthyl- sowie

die 5-Isopropyl-2-methyl-Verbindung **422** und **412**. Bis auf das 2-Phenyl-Derivat **409**, das gegen das HAZ-Virus einen zweifach höheren Wert als gegen das TOS-Virus erreicht, sind die Daten für alle drei Viren konsistent. Aufgrund der resultierenden höheren Flexibilität der Butanoyl-Verbindungen können sich diese im Vergleich zu den Derivaten mit kürzerkettigem Linker eher an die Bindungstasche des Enzyms anpassen. Die interagierenden Gruppen können dabei vermutlich verbesserte Abstände und Winkel zueinander einnehmen, was eine positive Auswirkung auf die Bindungsaffinität und die daraus resultierende antivirale Aktivität zur Folge hat.

Die ermittelten Inhibitionswerte des 2-*sek*-Butylphenoxybutanoyl-Anthranilsäurederivates **408** beziehen sich, wie auch die aller weiteren Verbindungen mit diesem Substituenten, auf deren racemische Gemische. Um zu prüfen, ob eine unterschiedliche räumliche Anordnung einen individuellen Effekt hervorruft, wurden die entsprechenden Isomere **466** und **467** von N. C. FOHRMANN^[242] enantiomerenrein dargestellt.

Sowohl in TOSV- als auch in HAZV-infizierten Vero-Zellen wurde für beide Enantiomere **466** und **467** keine signifikante Abweichung zu der antiviralen Aktivität des Racemats **408** festgestellt (s. Tab. 10).

Tabelle 10: Cytotoxizitätswerte sowie antivirale Daten des Racemats **408** und der Enantiomere **466** und **467** der (2-*sek*-Butylphenoxybutanoyl)anthranilsäure.^[168]

	<i>(rac)</i> 408	<i>(S)</i> 466	<i>(R)</i> 467
CC ₅₀ (Vero)	18.5 ± 1.5 μM	17 ± 1 μM	21 ± 3 μM
IC ₅₀ (TOSV)	0.07 μM	0.11 μM	0.15 μM
IC ₅₀ (HAZV)	0.11 μM	0.14 μM	0.18 μM

Die antivirale Aktivität der Butanoyl-Verbindungen wurde weiterhin in Zusammenhang mit unterschiedlich substituierten Anthranilsäuren geprüft (s. Abb. 123; S. 130). Das 5-Fluor-Derivat **424** zeigte eine ebenfalls sehr effektive Inhibition, wohingegen

die 4-Fluor- und 5-Trifluormethyl-substituierten Verbindungen **425** und **426** nur einen schwachen Effekt erzielten. Auffällig ist hierbei, dass die antivirale Aktivität verglichen mit dem entsprechenden 5-CF₃-substituierten Acetylderivat **340** (s. Abb. 121, S. 127) durch die flexiblere Linkereinheit deutlich abnahm. Das 5-Methoxy-Derivat **427** bzw. **410** war unabhängig von den getesteten Phenoxysubstituenten antiviral inaktiv.

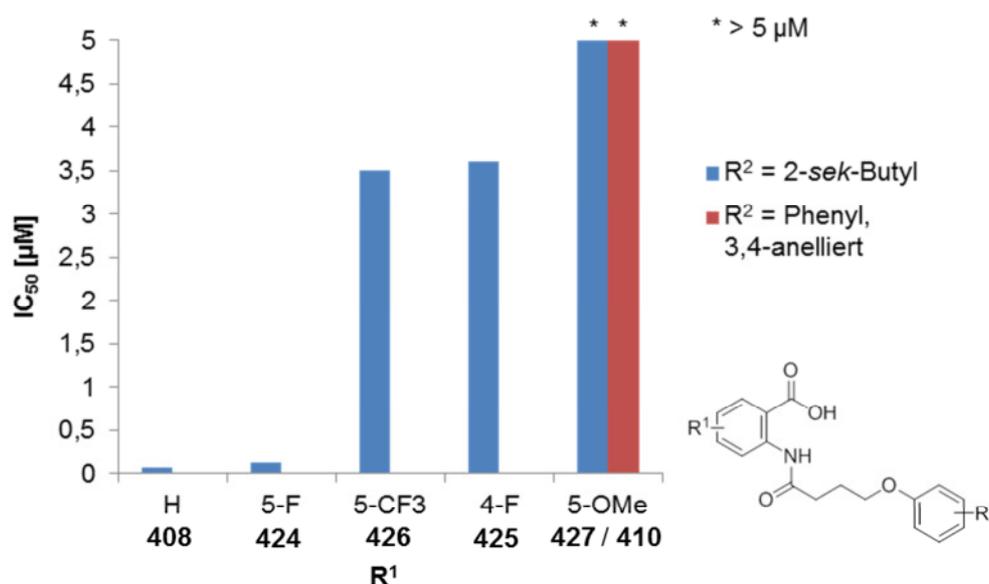


Abbildung 123: Antivirale Aktivitäten der 5-H-, 5-F-, 5-CF₃-, 4-F- und 5-OMe-substituierten Butanoyl-Anthranilsäurederivate in TOSV-infizierten Vero-Zellen.^[168]

Die hohe antivirale Aktivität der 2-*sek*-Butylphenoxybutanoyl-Verbindung **408** blieb sowohl bei Verkürzung als auch Verlängerung des Linkerelements um eine Methyleneinheit in TOSV- und HAZV-infizierten Vero-Zellen erhalten (s. Abb. 124, S. 131). Die Änderung des Anthranilsäuresubstituenten betreffend wurde bei allen Derivaten erneut der 5-Fluor-Rest toleriert, während die 4-Fluor- und 5-Trifluormethyl-Substitution der Pentanoyl-Verbindungen mit einer deutlichen Verringerung der viralen Inhibition einherging. Linkereinheiten, die über die Maße eines Pentanoyls hinausgingen, führten ebenfalls zu schwächeren Aktivitätswerten. Aus der zunehmenden Flexibilität der Moleküle resultiert ein ebenfalls erhöhter Entropieverlust bei der Bindung zum Enzym, welches eine negative Auswirkung auf die Bindungsaffinität und die daraus resultierende antivirale Aktivität hat. Die Anpassung der Hexanoyl- und Heptanoyl-Verbindungen an das Enzym scheint nicht optimal zu sein, möglicherweise ragen diese bereits zum Teil aus der Bindungstasche heraus.

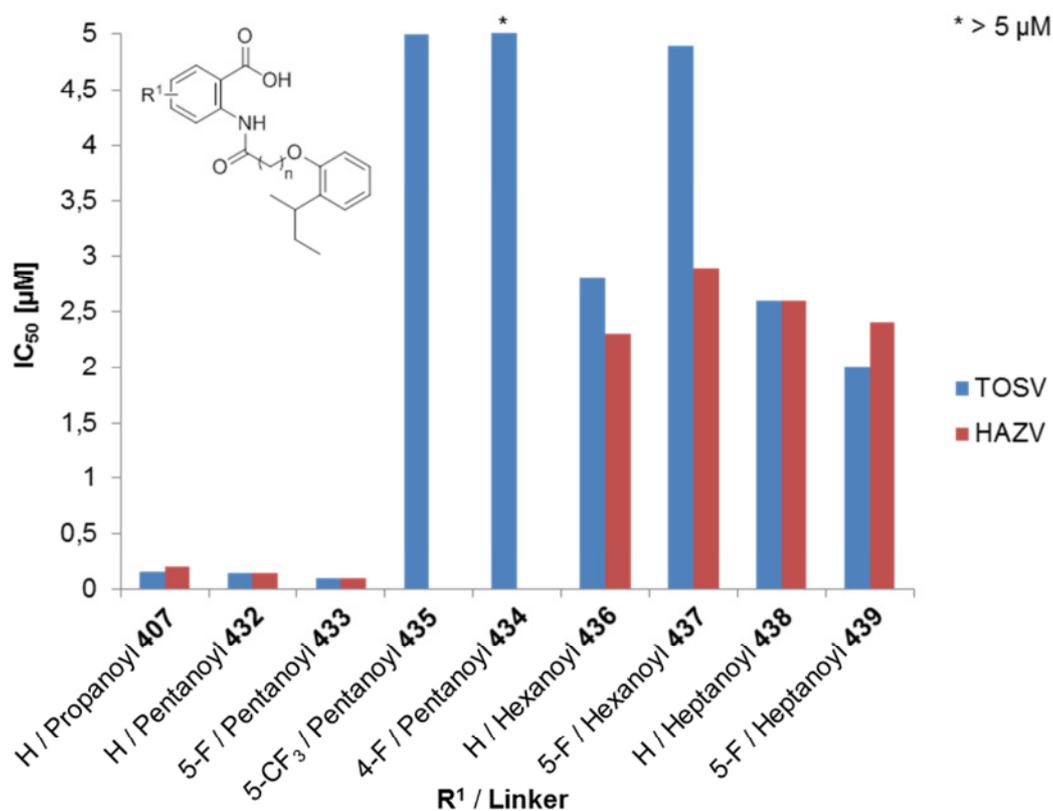


Abbildung 124: Antivirale Aktivitäten der 5-H-, 5-F-, 5-CF₃- und 4-F-substituierten Propanoyl- bis Heptanoyl-Anthranilsäurederivate in TOSV- und HAZV-infizierten Vero-Zellen.^[168]

Die antiviralen Aktivitäten der Fenaminsäurederivate wurden in TOSV-infizierten Vero-Zellen ermittelt (s. Abb. 125, S. 132). Es wurde festgestellt, dass mittels eines Methoxy-Substituenten in der 5-Position die Inhibition nahezu aller Amin-Derivate, außer der 4-Benzyl-Fenaminsäure **458**, erheblich gesteigert werden konnte. Daraus kann geschlossen werden, dass mit diesen Verbindungen ein Wasserstoffbrückendonator des Enzyms erfolgreich adressiert werden kann. Die meisten unsubstituierten Verbindungen waren vergleichsweise schwach aktiv, darunter auch die [1,1'-Biphenyl]-4-yl-Referenzsubstanz **440**, möglicherweise aufgrund von schlechterer Zellgängigkeit oder Stabilität. Die Referenzverbindung 5-Methoxy-4-phenoxyphenylaminbenzoesäure **442** war mit einem IC₅₀-Wert von 80 nM im zellbasierten Assay etwas stärker antiviral aktiv als die im enzymatischen Assay favorisierte 5-Methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl-aminobenzoessäure **441** (s. Kap. 4.2.3, S. 115), was ebenfalls auf Faktoren wie Membranpassierbarkeit und Stabilität zurückzuführen sein kann. Eventuell können auch mehrere verschiedene Wirkmechanismen vorliegen.

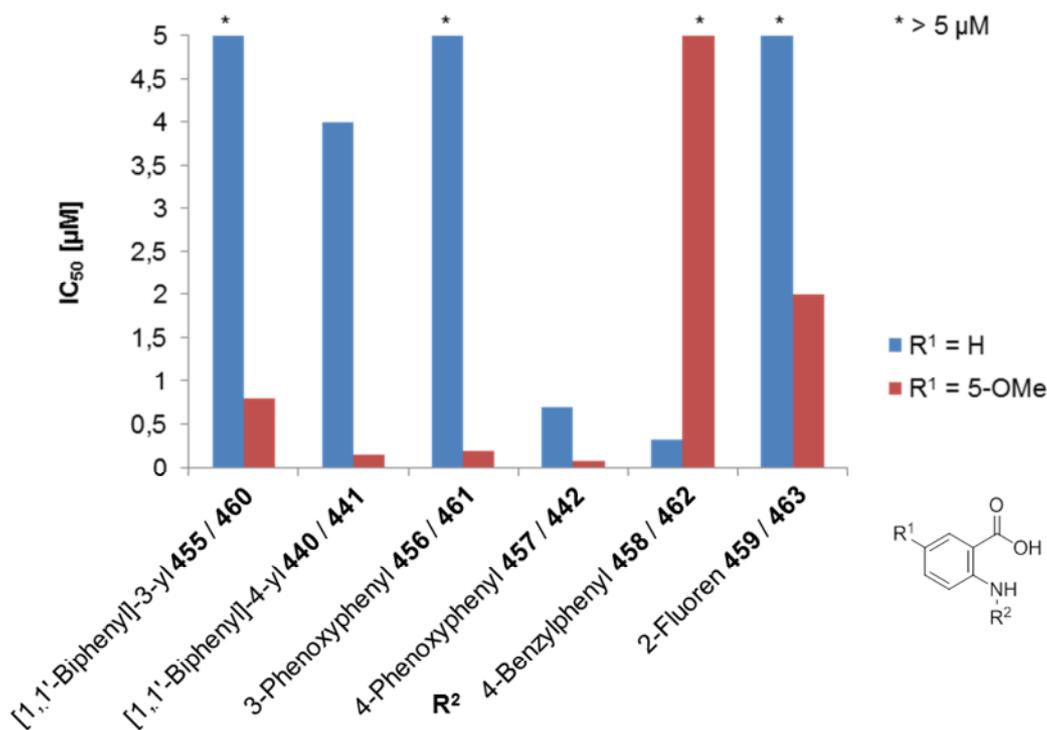


Abbildung 125: Antivirale Aktivitäten der 5-H- und 5-OMe-substituierten Fenaminsäurederivate in TOSV-infizierten Vero-Zellen.^[168]

Anhand der Ergebnisse der geschilderten initialen Assays wurden einige Verbindungen ausgewählt und hinsichtlich ihrer Breitband-Aktivität gegen RNA-Viren in Vero-Zellen untersucht. Von G. QUERAT wurden zusätzlich das Rift-Tal-Fieber-Virus (RVFV), *Tick-borne Encephalitis Virus* (TBEV), Gelbfieber-Virus (YFV), Dengue-Virus (DENV), Zika-Virus (ZIKV) und *Venezuelan Equine Encephalitis Virus* (VEEV) getestet. Die Analysen des Krim-Kongo-Hämorrhagisches-Fieber-Virus (CCHFV), Lassa-Virus (LASV) und Ebola-Virus (EBOV) wurden von L. OESTERREICH und S. GÜNTHER am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (Hamburg) durchgeführt. E. VANDERLINDEN und L. NAESENS am Rega-Institut der KU-Leuven (Belgien) waren verantwortlich für die Assays mit folgenden Viren: Punta-Toro-Virus (PTV), Gelbfieber-Virus (YFV), Sindbis-Virus (SINV), Parainfluenza-3-Virus (HPIV-3), Coxsackie-Virus B4 (CVB) und Reovirus-1 (RV-1).

In Abb. 126 (S. 133) sind die antiviralen Daten gegen Vertreter der Bunya- und Flavivirus-Familien dargestellt. Während die (Thio)-Phenoxyacetyl-Anthranilsäurederivate **262** und **152** Aktivitäten im Bereich von ca. 0.5 µM bis 2 µM aufwiesen, lagen die Phenoxybutanoyl-Anthranilsäurederivate **408**, **431**, **424**, **420** und **421** sowie das Phenoxypentanoyl-Derivat **432** überwiegend bei Werten um die 100 nM. Eine

kontinuierlich hohe Inhibition zeigte eine der 5-Methoxy-substituierten Fenaminsäure-Referenzverbindungen **442**. Die unsubstituierte 4-Benzyl-Fenaminsäure **458** war da vergleichsweise schwächer.

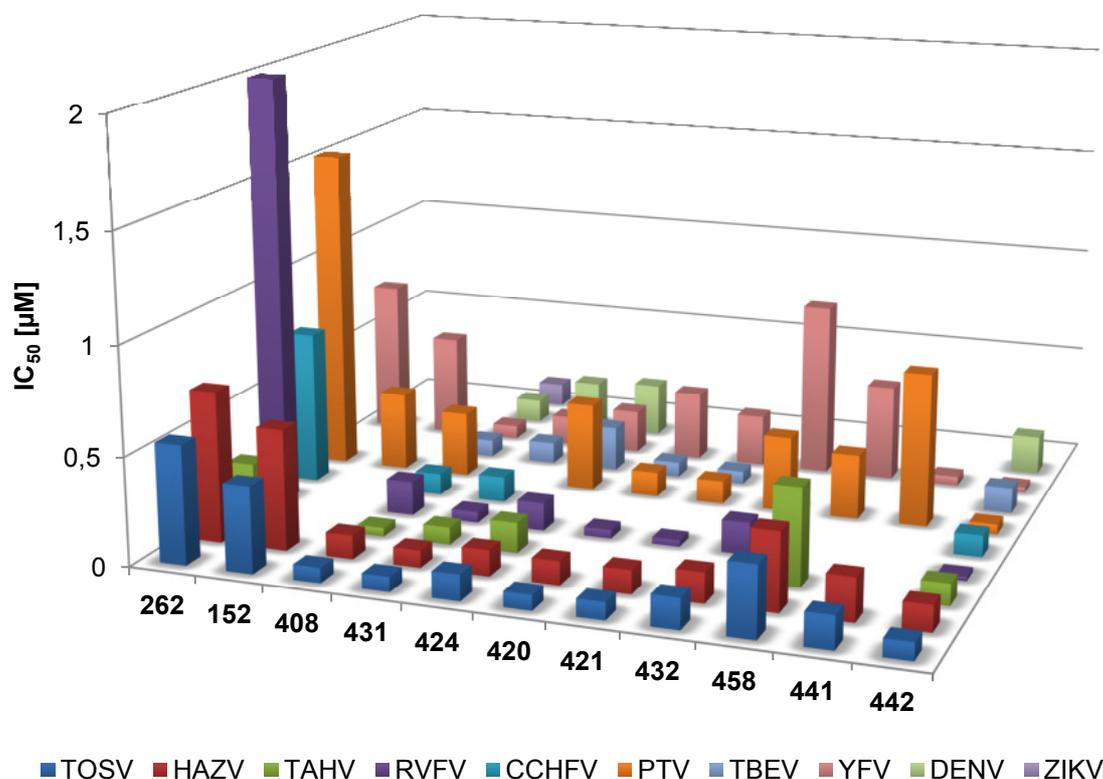


Abbildung 126: Antivirale Aktivitäten ausgewählter Verbindungen in Bunya- und Flavivirus-infizierten Vero-Zellen.^[168,243]

Der gleiche Trend ist für die antivirale Aktivität in mit Vertretern der Toga-, Arena-, Filo-, Paramyxo-, Picorna- und Reovirus-Familie infizierten Vero-Zellen zu erkennen (Abb. 127, S. 134). Hervorzuheben ist die 2-(2-*sek*-Butylphenoxybutanoyl)anthranilsäure **408**, die gegen das Lassa- und Ebola-Virus sogar einstellig nanomolare Inhibitionswerte erreichte. Darüber hinaus wurde für alle gezeigten Verbindungen eine besonders hohe Aktivität gegen das Parainfluenza-Virus beobachtet.

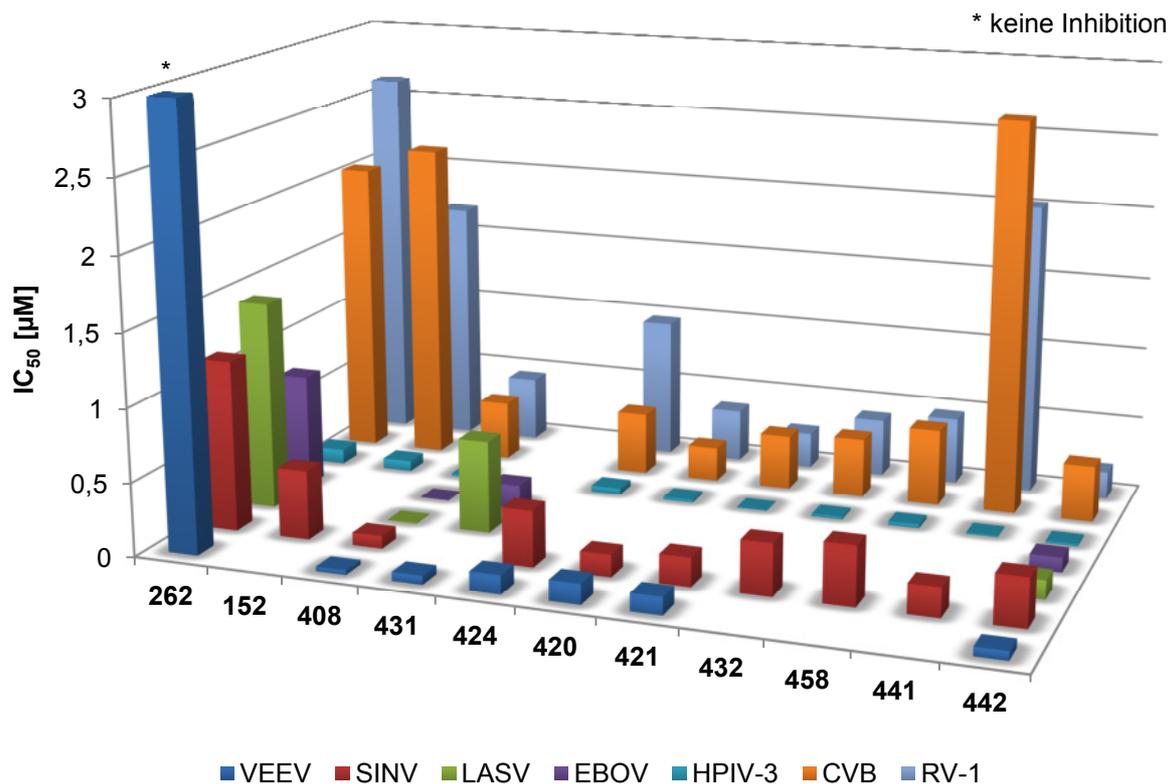


Abbildung 127: Antivirale Aktivitäten ausgewählter Verbindungen in Toga-, Arena-, Filo-, Paramyxo-, Picorna- und Reovirus-infizierten Vero-Zellen.^[168,243,244]

Im Hinblick auf künftige *in vivo* Modelle wurden von G. QUERAT einige Phenoxybutanoyl-Anthranilsäurederivate sowie eine der Fenaminsäure-Referenzverbindungen in Rift-Tal-Fieber-Virus- (RVFV), *Venezuelan Equine Encephalitis Virus-* (VEEV), Gelbfieber-Virus- (YFV), *Tick-borne Encephalitis Virus-* (TBEV) infizierten Maus- (L929) und Hamster-Zellen (BHK) untersucht (s. Abb. 128, S. 135). Die antiviralen Aktivitäten konnten auch in diesen Zelllinien überwiegend erfolgreich nachgewiesen werden. Ein inhibitorischer Effekt gegenüber dem TBE-Virus wurde jedoch nur in murinen Zellen festgestellt.

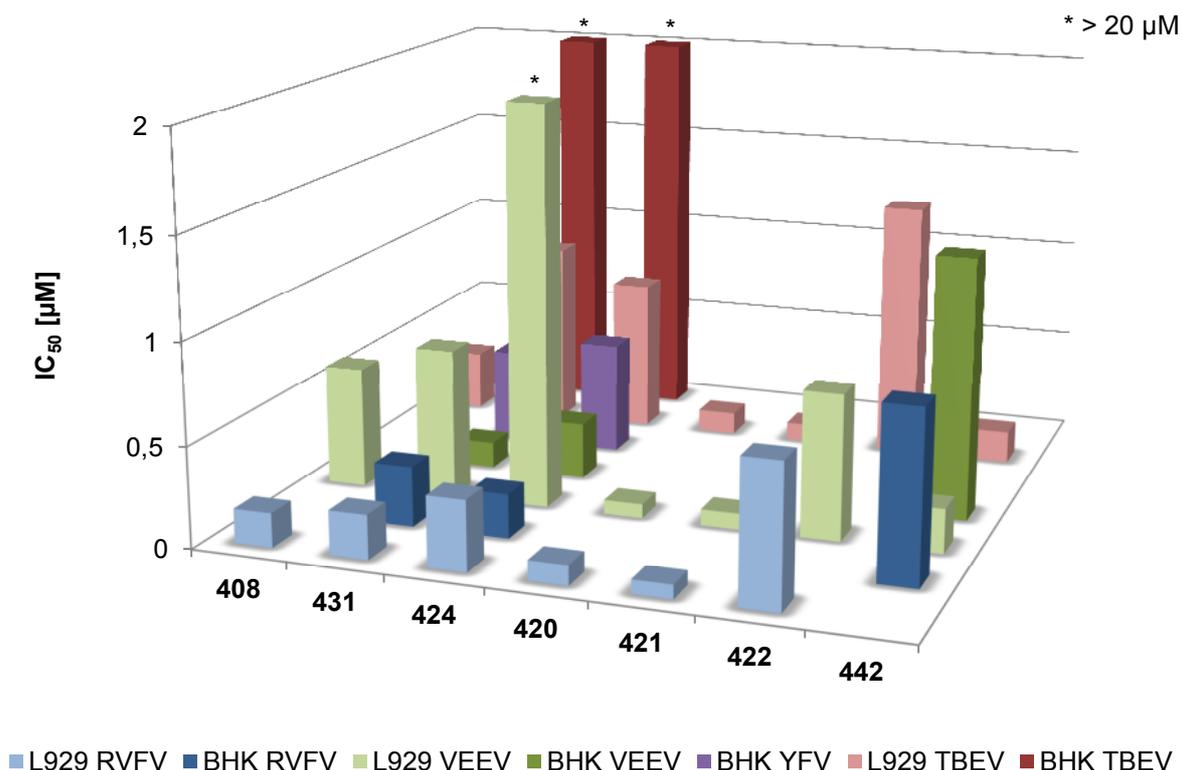


Abbildung 128: Antivirale Aktivität in Bunya-, Toga- und Flavivirus-infizierten Maus- (L929) und Hamster- (BHK) Zellen.^[168]

Die antivirale Aktivität ausgewählter Verbindungen in Rift-Tal-Fieber-Virus- (RVFV), *Tick-borne Encephalitis Virus-* (TBEV) und *Venezuelan Equine Encephalitis Virus-* (VEEV) infizierten humanen SW-13- und HEK-293-Zellen wurde von G. QUERAT getestet (s. Abb. 129, S. 136). Die ((2-Isopropylphenyl)thio)acetylanthranilsäure **262** wies im Vergleich in der HEK-293-Zelllinie eine jeweils stärkere Inhibition auf. Die Phenoxybutanoyl-Derivate und die Fenaminsäure **442** erreichten IC₅₀-Werte von 15 nM bis 380 nM. Letztere Verbindung **442** war jedoch nicht aktiv in RVF-Virus-infizierten HEK-293-Zellen.

Die Wirkung der Verbindungen auf humane, mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV), dem Vesikulären Stomatitis-Virus (VSIV) oder dem Coxsackie-Virus (CVB) infizierte HeLa-Zellen wurde von E. VANDERLINDEN und L. NAESSENS analysiert (s. Abb. 130, S. 136). Der stärkste Einfluss ist mit Inhibitionswerten von 25 nM bis 600 nM auf das RSV beobachtet worden, mit Ausnahme des Thiophenoxy-Derivates **262**, das sich zusätzlich auch gegen die anderen beiden Viren als inaktiv herausstellte. Besonders wirksam gegenüber allen drei Viren zeigte sich das 2-*tert*-Pentylphenoxy-Butanoyl-Derivat **420**. Das acetylverknüpfte Phenoxy-Anthranilsäure-

Derivat **152**, sowie das 5-Fluor-substituierte butanoylverknüpfte Phenoxy-Anthranilsäure-Derivat **424** riefen nur eine schwache Hemmung des VSIV und CVB hervor. Unter den Fenaminsäure-Derivaten wies die 4-Phenoxy-Referenzverbindung **442** die stärkste Inhibition dieser Viren auf.

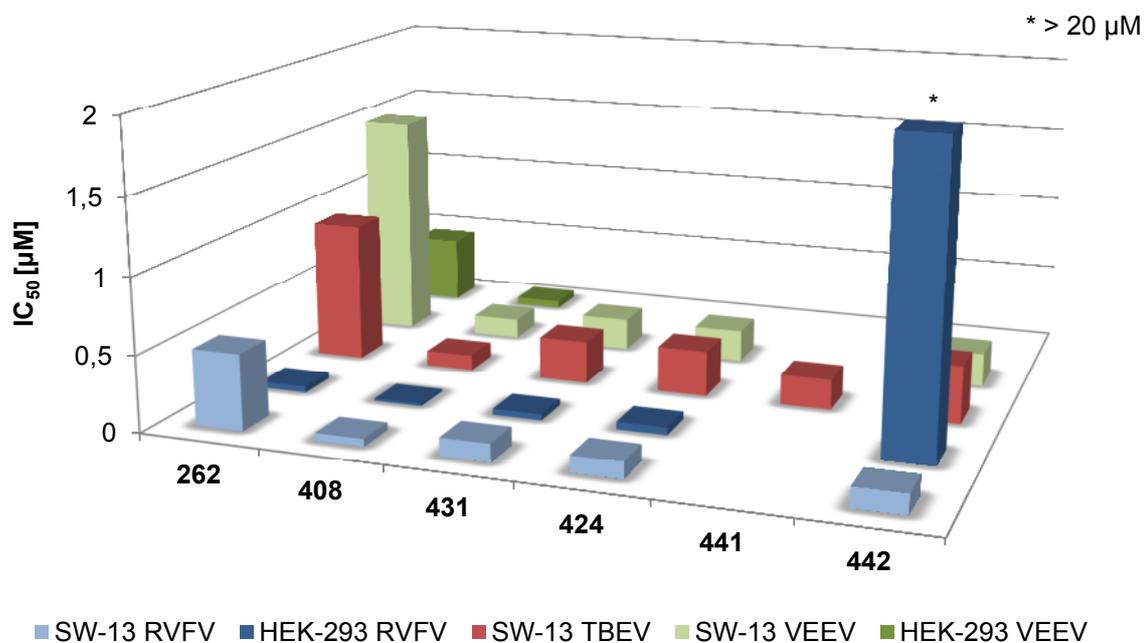


Abbildung 129: Antivirale Aktivitäten ausgewählter Verbindungen in Bunya-, Flavi- und Togavirus-infizierten humanen Zellen (SW-13, HEK-293).^[168]

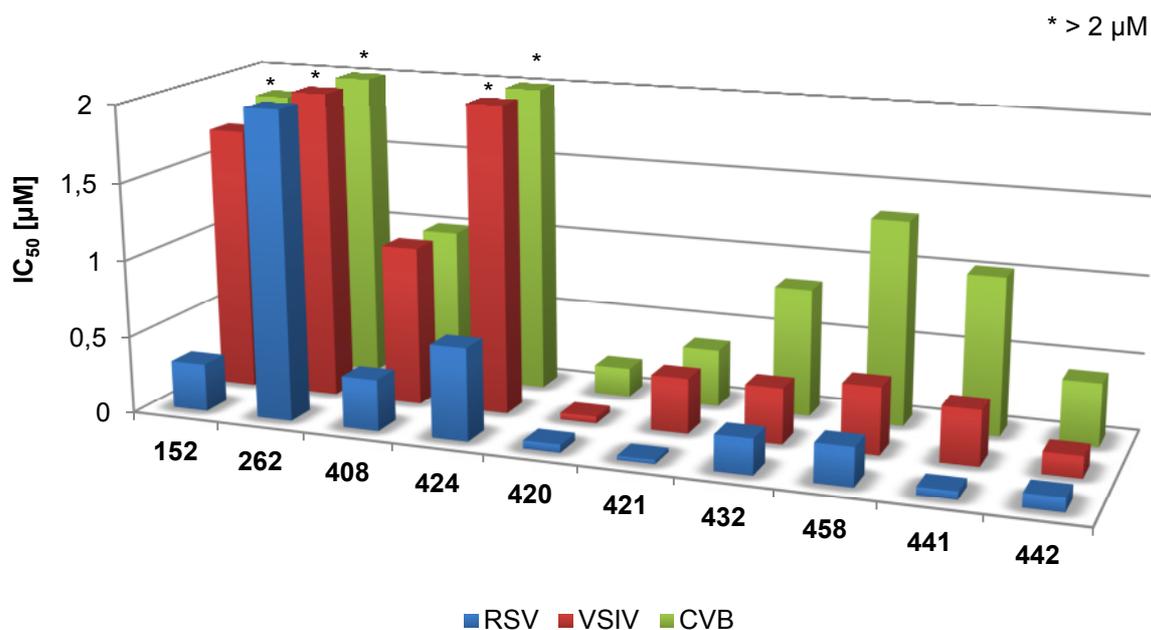
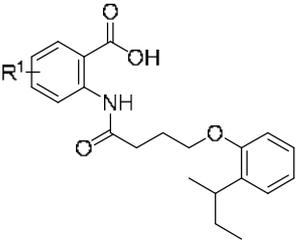


Abbildung 130: Antivirale Aktivitäten ausgewählter Verbindungen in Pneumo-, Rhabdo- und Picornavirus-infizierten humanen Zellen (HeLa).^[243]

Als Vertreter von Viren mit DNA-Genom wurden die zur Herpes-Familie zugehörigen Cytomegalo- (CMV) und Varizella-Zoster-Viren (VZV) hinsichtlich ihres Replikationsvermögens in Anwesenheit einer kleinen Auswahl der synthetisierten Verbindungen von G. ANDREI am Rega-Institut der KU-Leuven (Belgien) in humanen HEL-Zellen getestet (s. Tab. 11). Die ((2-Isopropylphenyl)thio)acetylanthranilsäure **262** war gegenüber beiden Herpes-Viren mit IC₅₀-Werten von > 20 µM gänzlich inaktiv.^[243] Die beiden Phenoxybutanoyl-Anthranilsäuren **408** und **424** wiesen hingegen eine schwache antivirale Aktivität auf, die jedoch mit einer hohen Cytotoxizität von 8.87-11.33 µM einherging.

Tabelle 11: Cytotoxizitätswerte sowie antivirale Daten der Verbindungen **408** und **424** in Herpesvirus-infizierten humanen (HEL) Zellen.^[243]



408: R¹ = H **424:** R¹ = F

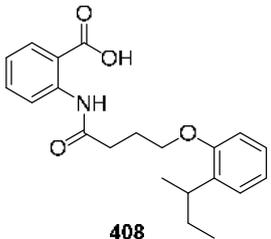
CC ₅₀ (HEL)	8.87 µM	11.33 µM
IC ₅₀ (CMV)	3.54 µM	2.07 µM
IC ₅₀ (VZV)	5.43 µM	7.46 µM

Im Vergleich zu denen der meisten zuvor getesteten RNA-Viren sind die Inhibitions- werte deutlich höher, was mit einem nicht direkten Bedarf an UTP der DNA-Viren assoziiert werden könnte. Dennoch fungiert UMP **14** als Vorläufer-Verbindung zur Bildung der weiteren Pyrimidin-Nucleotide, die für die Replikation des viralen DNA- Genoms benötigt werden.

Eine Analyse der ADME-Eigenschaften ausgewählter neuer Hitstrukturen erfolgte durch TechMed^{ILL} (Straßburg). Exemplarisch sind die erhaltenen Daten der 2-(2-*sek*- Butylphenoxybutanoyl)anthranilsäure **408** in Tab. 12 (S. 138) aufgeführt. Die außer- dem untersuchten Derivate dieser Arbeit, 2-(2-*sek*-Butylphenoxybutanoyl)-5-fluor- anthranilsäure **424**, (*Z*)-2-(2-*sek*-Butylphenoxy)but-2-enoyl)anthranilsäure **431** und 2-(2-*sek*-Butylphenoxy-pentanoyl)anthranilsäure **432**, wiesen dazu ähnliche Werte auf.

Die Löslichkeit sowie Lipophilie der Verbindungen sind als gut zu bewerten. Die Permeabilität und Plasma-Stabilität liegen ebenfalls in einem akzeptablen Bereich. Die auffällig hohe Plasmaprotein-Bindung ist vermutlich auf die Carbonsäurefunktion zurückzuführen und könnte z. B. durch eine Veresterung zum Prodrug verringert werden. Eine ausreichend hohe Konzentration an frei vorliegendem Wirkstoff sollte unbedingt gewährleistet sein, um einen antiviralen Effekt *in vivo* beobachten zu können. Durch den hohen Anteil an gebundenem Wirkstoff und dessen sukzessive Freisetzung nimmt dafür die Halbwertszeit im Organismus zu. Welche Einflüsse die hohe Plasmaprotein-Bindung der dargestellten Verbindungen konkret auf die Distribution und den Metabolismus nimmt, ist bisher nicht untersucht.

Tabelle 12: ADME-Analyse der 2-(2-*sek*-Butylphenoxybutanoyl)anthranilsäure **408**.^[168]

ADME-Eigenschaft	 408
Löslichkeit in PBS pH 7.4	1.540 ± 0.050 mM
Plasmaprotein-Bindung	99%
logD (PBS pH 7.4/Octanol)	2.59 ± 0.03
Permeabilität (PAMPA) 16 h Passage	57%
Hepatische Mikrosomen-Stabilität, verbleibend nach 1 h	0%
Plasma-Stabilität, verbleibend nach 2 h	85 ± 4%

Problematisch ist jedoch die hohe metabolische Instabilität, die sich im vollständigen Abbau der Verbindung innerhalb einer Stunde in hepatischen Mikrosomen manifestierte. Durch das Erhalten der Funktionsfähigkeit von u. a. der Cytochrom-P450-Enzymfamilie in Mikrosomen dient dieses Modell der Untersuchung von Phase I Reaktionen. Als potentielle metabolische Transformationen der Inhibitor-

struktur **408** durch Monooxygenasen können z. B. die O-Dealkylierung des Phenol-ethers, sowie die Hydroxylierung der *sek*-Butyl-Gruppe und der Aromaten in Betracht gezogen werden. Welche Metaboliten konkret gebildet werden, ist bisher unklar.

4.2.5 Identifizierung der DHODH als Target und Bindungsmodus des DHODH-Inhibitors **408**

Um das Targetenzym der im Rahmen dieser Dissertation synthetisierten, antiviral aktiven Inhibitoren zu identifizieren, wurden in Kooperation sowohl biochemische als auch bioinformatische Methoden angewendet.

Aufgrund der Aktivität gegen ein breites Spektrum an RNA-Viren wurde postuliert, dass das Targetenzym als zellulärer Cofaktor in irgendeiner Form in der Replikation der viralen RNA involviert ist. Von G. QUERAT (Aix-Marseille Universität) wurde dementsprechend untersucht, inwiefern die Zugabe der natürlichen Nucleoside zu einem aktiven Inhibitor einen Einfluss auf die Replikation des Toskana-Virus im Zellassay ausübt. Als Testsubstanz wurde die Leitstruktur **42** verwendet. Es wurde festgestellt, dass der IC_{50} -Wert bei Zugabe aller vier Nucleoside deutlich zunimmt (s. Tab. 13), sodass die erste Hypothese bestätigt werden konnte.^[168]

Tabelle 13: Antivirale Aktivität der Leitstruktur **42** unter Zugabe diverser Additive in TOSV-infizierten Vero-Zellen.^[168]

42 +	/	N	A	G	C	U	UMP	DHO	Oro
IC_{50} (TOSV, μ M)	0.7-1.0	5.5	0.5	1.4	1.6	15	12	0.8	1.6

Nach Wiederholung des Assays mit den jeweils einzelnen Nucleosiden wurde beobachtet, dass einzig Uridin als Antagonist der Leitstruktur wirkt. Dies führte zu dem Schluss, dass das Targetenzym vermutlich Teil der *de novo* Pyrimidin-Synthese ist. Die Zugabe von Uridin ermöglicht dementsprechend das Ausweichen auf den *salvage pathway* zur Bereitstellung von UMP für die weitere Biosynthese von UTP als Einheit des viralen RNA-Genoms. Die Tatsache, dass die Zugabe von Uridinmonophosphat ebenfalls der Inhibition von Verbindung **42** entgegenwirkt, unterstützt diese These. Im Folgenden wurde daher die Auswirkung der Zugabe von Metaboliten

der *de novo* UMP-Synthese auf die virale Inhibition geprüft, um auf das konkrete Targetenzym rückschließen zu können. Orotat **20**, das Produkt der DHODH, aber nicht Dihydroorotat **19**, das Substrat der DHODH, konnte den inhibitorischen Effekt der Verbindung **42** schwächen. Die Dihydroorotat-Dehydrogenase stellt somit das laut diesem Assay mutmaßliche Targetenzym der dargestellten, antiviral aktiven Inhibitoren des zweiten Teils dieser Dissertation dar.^[168]

Durch E. VANDERLINDEN und L. NAESENS (Rega-Institut KU-Leuven, Belgien) konnte zudem anhand eines NTP-Pool-Experimentes in nicht infizierten Vero-Zellen bestätigt werden (s. Abb. 131), dass das Targetenzym für eine funktionierende Pyrimidin-Biosynthese notwendig und somit auch essentiell für die virale RNA-Replikation ist. Die Zugabe von bereits 1 μM der 2-(2-*sek*-Butylphenoxybutanoyl)-anthranilsäure **408** führte nach 24-stündiger Inkubationszeit zu einer deutlichen Verringerung des intrazellulären UTP- und CTP-Vorkommens, wobei derselbe Effekt durch den literaturbekannten DHODH-Inhibitor Teriflunomid **27** erst bei 100 μM erhalten werden konnte. Bei geringeren Konzentrationen war jedoch ein Verlust der Wirkung zu beobachten.

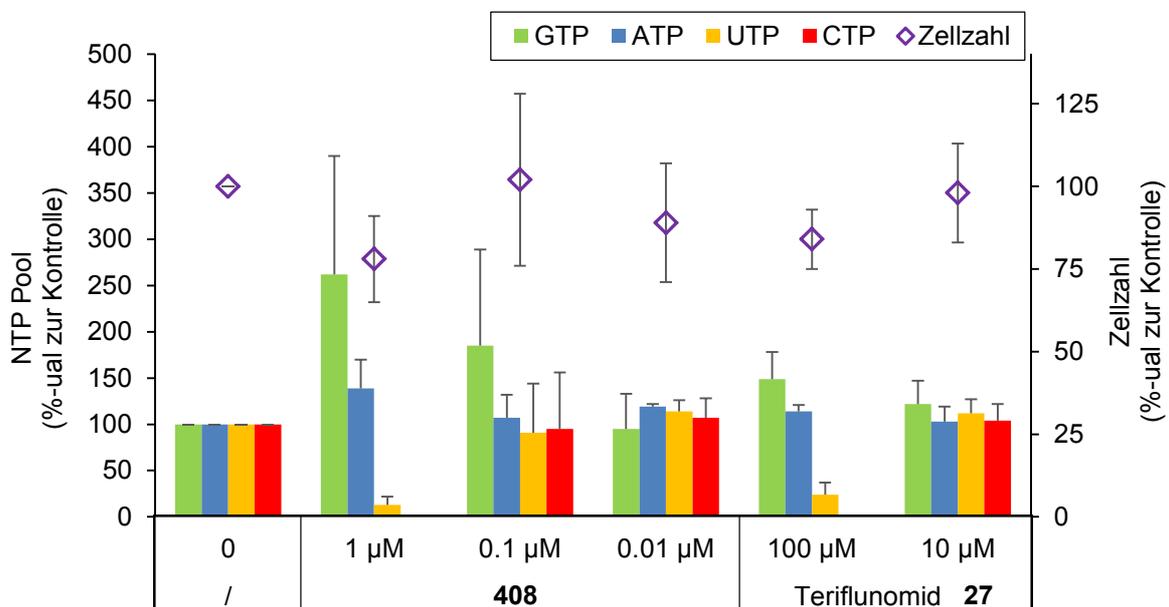


Abbildung 131: NTP-Pool in Abhängigkeit verschiedener Konzentrationen der Inhibitoren **408** und **27** nach 24 h Inkubation in Vero-Zellen.^[243]

Als virtuelle Methode zur Identifikation des Targets wurde ein *in silico Target-Fishing* von N. C. FOHRMANN und J. KIRCHMAIR am Zentrum für Bioinformatik der Universität

Hamburg durchgeführt. Dafür wurden vier verschiedene Tools zur Vorhersage des Targetenzym eingesetzt (ChemMapper^[245], TargetHunter^[246], SwissTarget-Prediction^[247] und SEA^[248]), um Datenbanken nach strukturähnlichen Liganden zur Inhibitor-Verbindung 2-(2-*sek*-Butylphenoxybutanoyl)anthranilsäure **408** mit den zugehörigen bekannten Targetenzymen zu durchsuchen. Das Verfahren beruht dabei auf dem Prinzip, dass Proteine, die mit vielen zum Inhibitor **408** ähnlichen Liganden interagieren, diesen vermutlich auch selbst binden. Das Ranking der erhaltenen Liganden-Sets mit deutlicher Ähnlichkeit zur 2-(2-*sek*-Butylphenoxybutanoyl)anthranilsäure **408** lieferte den Niacin-Rezeptor^[249], die Dihydroorotat-Dehydrogenase^[201] und die Aldo-Keto-Reduktase AKR1C1^[250] als mögliche Targets. Wie die Resultate der beschriebenen biochemischen Untersuchungen bereits nahelegen, kann die antivirale Wirkung auf einer Inhibition der viralen Replikation basieren, in die die DHODH als einziges der drei vorgeschlagenen Proteine involviert ist.^[251]

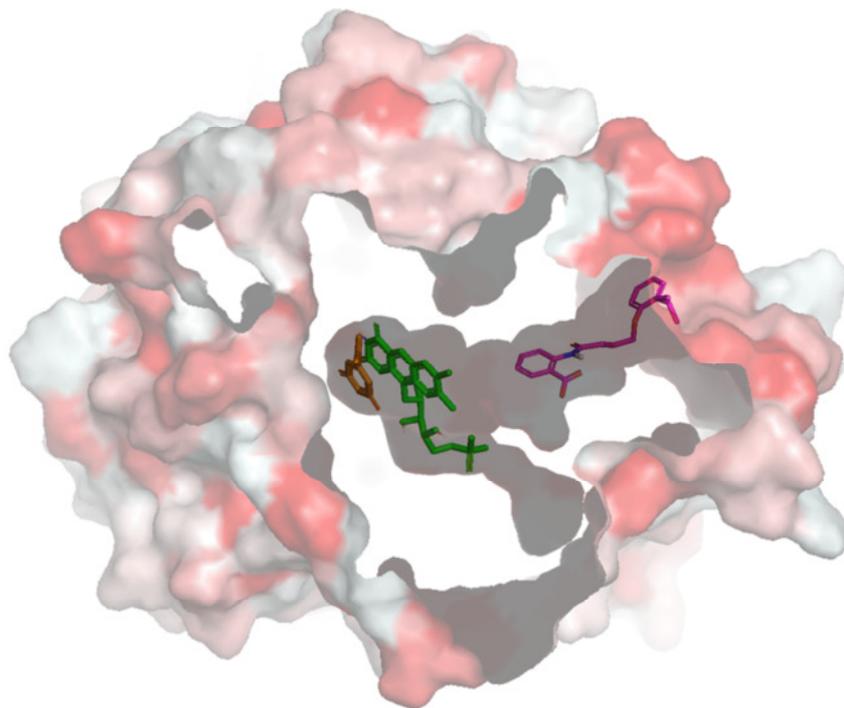


Abbildung 132: Vorhergesagte Position des Inhibitors **408** (pink) in der Bindetasche der DHODH mit dem Substrat Dihydroorotat **19** (orange) und dem Cofaktor FMN **21** (grün).^[251]

Ein Docking des Inhibitors **408** in die Bindetasche der DHODH zeigte zudem eine vielversprechende Positionierung, die zu einer Hemmung der Umsetzung des natürlichen Substrates führen könnte, indem der hydrophobe Zugangstunnel des Ubichinons blockiert wird (s. Abb. 132). Demgegenüber ist die vorhergesagte

Bindung des Inhibitors **408** an der Oberfläche der Aldo-Keto-Reduktase AKR1C1 vergleichsweise schwächer und zudem unsicher, ob eine Relevanz zur Inhibition dieses Enzyms besteht. Aufgrund dieses Docking-Ergebnisses und des fraglichen Zusammenhanges zur viralen Inhibition scheint die Aldo-Keto-Reduktase AKR1C1, die eine Rolle in der Synthese und Regulation von Steroidhormonen einnimmt, kein plausibles Target darzustellen. Der Bezug des Niacin-Rezeptors zur viralen Inhibition könnte in der Aufnahme des Virus in die Zelle liegen. Da jedoch keine Kristallstruktur vorliegt, konnte in diesem Fall keine Docking-Studie vorgenommen werden. Demnach ist eine Inhibition des Niacin-Rezeptors nicht vollständig auszuschließen.^[251]

Der endgültige Nachweis, der die Dihydroorotat-Dehydrogenase als tatsächlich adressiertes Target verifiziert, wurde schließlich von H. MUNIER-LEHMANN am Institut Pasteur (Paris) mittels Durchführung eines Assays am isolierten Enzym mit einigen der im Rahmen dieser Dissertation dargestellten Verbindungen erbracht. Die konkrete Vorgehensweise ist bereits in der Literatur beschrieben.^[252]

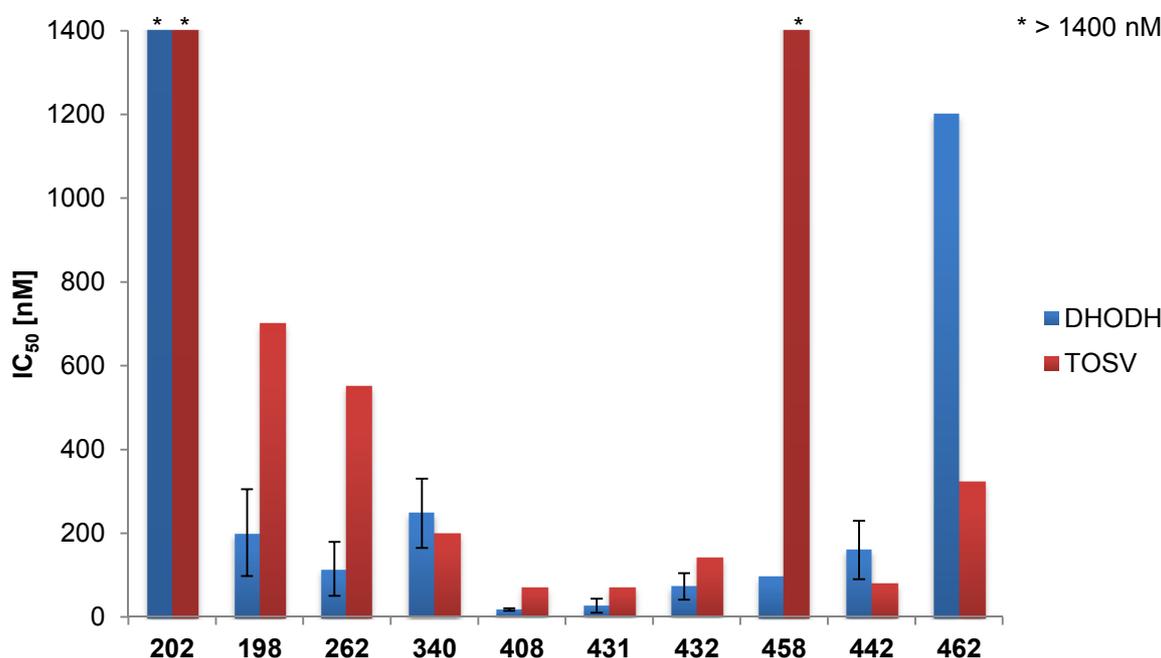


Abbildung 133: Vergleich der IC₅₀-Werte von Enzym- und Zellassay.^[168,253]

Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen der antiviralen Aktivität und der enzymatischen Inhibition der Anthranilsäurederivate festgestellt werden (s. Abb. 133). Die 2-(2-*sek*-Butylphenoxybutanoyl)anthranilsäure **408** stellte sich mit

17 nM als potentester DHODH-Inhibitor heraus und ist damit Brequinar **29** (10 nM^[146]) nur minimal unterlegen. Unter den Fenaminsäuren war lediglich für eine der Referenzverbindungen **442** eine gute Übereinstimmung von Enzym- und Zellaassay vorhanden. Die zweite Referenzsubstanz **462** zeigte gegen das Toskana-Virus eine deutlich höhere Aktivität als gegen die DHODH, sodass eventuell ein weiteres Target in Betracht gezogen werden muss. Das weitere Fenaminsäure-Derivat **458**, das im Vergleich zu den erstgenannten nicht mit einer Methoxy-Gruppe in der 5-Position substituiert ist, wies den gegenteiligen Effekt auf. Die Ursache dafür ist bisher nicht untersucht, vermutlich liegt eine unzureichende Membranpassierbarkeit vor.

Um anschließend den Bindungsmodus der (*rac*)-2-[(4-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)-butanoyl)amino]benzoesäure **408** zum identifizierten Targetenzym zu analysieren, wurde in Kooperation mit M. LAURSEN und S. D. CHATZIEFTHIMIOU aus der Arbeitsgruppe von M. WILMANNs am Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (Hamburg) eine Cokristallstruktur mit der Dihydroorotat-Dehydrogenase erstellt.

Die humane Dihydroorotat-Dehydrogenase mit *N*-terminalem His-Tag (*Hs*-DHODH₂₉₋₃₉₆) wurde nach dem Protokoll von P. DAS et al.^[154] in *E. coli* BL21 (DE3) unter Zugabe von FMN exprimiert und sowohl über eine Affinitäts- als auch Größenausschlusschromatographie gereinigt. Das in einer Pufferlösung aus 20 mM HEPES pH 7.8, 300 mM Natriumchlorid, 10% v/v Glycerin und 2 mM DTT enthaltene Protein wurde mit 40 mM Zwittergent 3-10 und 200 mM HEGA-8 für 1 h inkubiert und schließlich auf 20 mg/mL konzentriert. Vor der Kristallisation wurde das Enzym mit 2 mM Dihydroorotat **19** und 2 mM des Inhibitors **408** inkubiert. Die Kristallisation erfolgte über die *Sitting-Drop*-Methode mittels Gasphasendiffusion bei 20 °C, bei der die Protein- und die Reservoir-Lösung, bestehend aus 100 mM Natriumacetat pH 5.4, 2.9 M Ammoniumsulfat und 10% v/v Glycerin, in einem 1:1 Verhältnis eingesetzt wurden. Nach einer Woche wurden die erhaltenen Kristalle röntgen-diffraktometrisch vermessen.^[254]

Die Kristallstruktur des Komplexes aus DHODH und der 2-(2-*sek*-Butylphenoxybutanoyl)anthranilsäure **408** konnte in einer Auflösung von ~2.1 Å in der Raumgruppe P3₂21 erhalten werden.^[254] Die Inhibitorstruktur **408** konnte erfolgreich in die generierte Elektronendichte im hydrophoben Zugangstunnel zum aktiven Zentrum modelliert werden (s. Abb. 134C, S. 144). Das Phenoxybutanoyl-Anthranilsäure-

derivat **408** ist dementsprechend analog zu den literaturbekannten DHODH-Inhibitoren Brequinar **29**^[148], Teriflunomid **27**^[125] und der Fenaminsäure **442**^[129] anstelle des Ubichinons **25** im hydrophoben Tunnel positioniert. Das Carboxylat ist wiederum über eine Salzbrücke zur Seitenkette des Arg136 gebunden und bildet zusätzlich Wasserstoffbrückenbindungen über Kristallwassermoleküle zu Gln47 aus. Es können zwar keine Wechselwirkungen des Anthranilsäure-Derivats **408** mit Tyr356 eingegangen werden, die sowohl bei Teriflunomid **27** als auch dem Fenaminsäure-Derivat **442** zu beobachten waren (vgl. Abb. 19, S. 37 und Abb. 110, S. 115), stattdessen erfolgt eine Stabilisierung durch die Seiten- und Hauptkette des Thr360 über Wassermoleküle (s. Abb. 134A). Die flexible Linkereinheit gewährt eine optimale Anpassung des Moleküls an die Bindetasche, um zahlreiche hydrophobe Interaktionen am Tunneleingang einzugehen. Eine weitere Steigerung der Bindungsaffinität und Selektivität könnte voraussichtlich durch eine Erhöhung der Rigidität des verknüpfenden Elementes erzielt werden.

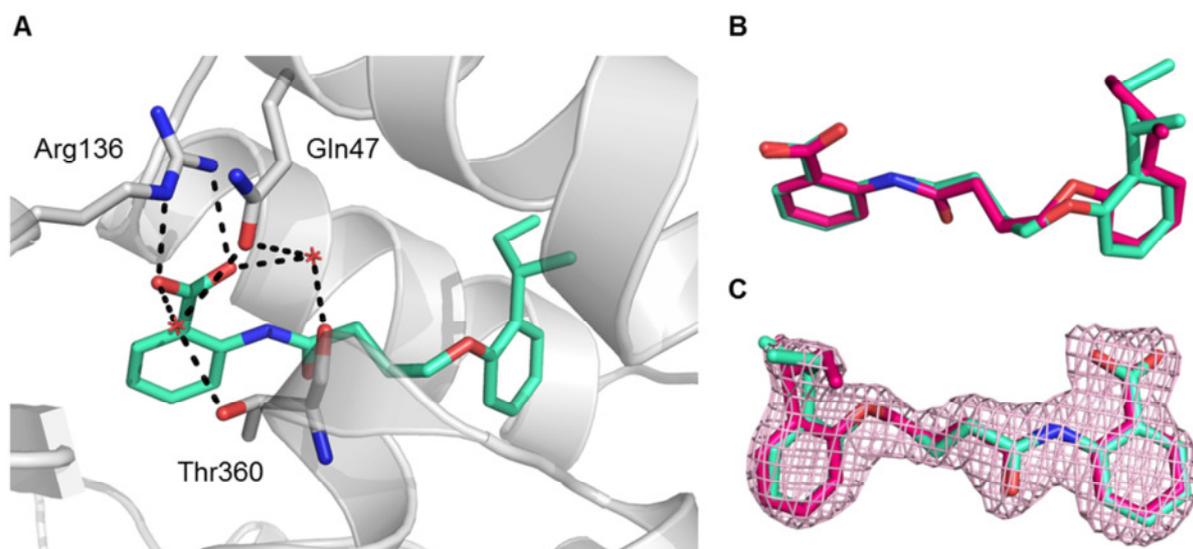


Abbildung 134: A) Ausschnitt der DHODH-Cokristallstruktur mit dem Inhibitor **408**. B) Überlagerung der Bindungsmodi beider Enantiomere des Inhibitors **408** in der DHODH-Cokristallstruktur. C) Fit der Enantiomere des Inhibitors **408** in die generierte Elektronendichte konturiert bei 1σ .

Der besseren Übersichtlichkeit halber ist in Abb. 134A nur eins der Enantiomere der 2-(2-*sek*-Butylphenoxybutanoyl)anthranilsäure **408** in der Bindetasche der DHODH dargestellt. Zur Cokristallisation wurde jedoch das Racemat eingesetzt und da die Enantiomere eine nahezu identische Bindungsaffinität aufweisen (s. Tab. 10, S. 129), wurden dementsprechend beide Isomere in die Bindetasche modelliert. In der Überlagerung der beiden Strukturen ist zu erkennen, dass die Anthranilsäure-Einheit

aufgrund der definierten Wechselwirkungen nahezu deckungsgleich bindet, in dem hydrophoben Teil der Bindetasche ist hingegen Raum für kleine Abweichungen in der Bindung der Phenoleinheit sowie der unterschiedlichen Orientierung der *sek*-Butyl-Gruppe (s. Abb. 134B, S. 144).

4.2.6 Fazit der DHODH-Inhibitoren

Die Phenoxyacetyl-Anthranilsäurederivate konnten über eine effiziente Route mit in der Regel bis zu vier Stufen in Gesamtausbeuten von bis zu 90% erfolgreich dargestellt werden, wobei diverse Substituenten sowohl an der Anthranilsäure- als auch der Phenol-Einheit realisiert wurden. Das Sauerstoff-isostere Thiophenoxy- sowie das Anilin-Derivat **262** bzw. **253** konnte über eine Route mit veränderter Reaktionsreihenfolge erhalten werden. Die Gesamtausbeute des Anilin-Derivates **253** fiel mit 2% sehr gering aus. Durch einen Wechsel der Aktivierungsmethode der Carbonsäure wurde die Gesamtausbeute der Thiophenoxy-Verbindung **262** trotz eines zusätzlichen Reaktionsschrittes von 3% auf 55% gesteigert. Die AM- und POM-Prodrugs ausgewählter Verbindungen wurden in sehr guten Ausbeuten von bis zu 90% gewonnen. Die 5-fluorierten Anthranilsäure-Derivate **176** und **180** lieferten bei der Umsetzung mit Chlormethylpivalat jedoch die Oxazine **241** und **242** als Hauptprodukte.

Die Darstellung der Phenoxypropionyl- bis Phenoxyheptanoyl-Anthranilsäurederivate erfolgte analog zur bereits für die isosteren Derivate angewandten Synthesestrategie in Gesamtausbeuten von bis zu 89% in drei bis vier Stufen. Bei der Erprobung diverser Aktivierungsoptionen der Carbonsäure stellte sich die Kupplung über das Säurechlorid als erfolgreichste Methode heraus. Es waren ebenfalls vielfältige Substituenten in der Anthranilsäure- als auch der Phenol-Einheit enthalten. Die α,β -ungesättigte (2-*sek*-Butylphenoxybut-2-enoyl)anthranilsäure **431** konnte lediglich in der (*Z*)-Konfiguration erhalten werden.

In Gesamtausbeuten von bis zu 86% über drei Stufen und bis zu 28% über eine Stufe konnte der Zugang zu den unsubstituierten bzw. 5-Methoxy-substituierten Fenaminsäurederivaten über übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen erschlossen werden. Die jeweiligen 4-Biphenylaminbenzoesäuren **440** und **441** wurden abweichend davon über zwei Stufen in Gesamtausbeuten von 42% bzw. 14% erhalten.

Die antivirale Aktivität gegenüber Toskana-Viren konnte ausgehend von der Leitstruktur **40** mit einem IC_{50} -Wert von $1.5 \mu\text{M}$ auf bis zu 70 nM von beispielsweise der Verbindung **408** optimiert werden (s. Abb. 135). Dies ging mit einer 6.5-fachen Erhöhung des Selektivitätsindex einher. Darüber hinaus ist eine Inhibition zahlreicher weiterer RNA-Viren sowie auch in geringerem Maße von DNA-Viren durch mehrere in dieser Arbeit synthetisierte Verbindungen festgestellt worden. Teilweise konnte dieser Effekt sogar in verschiedenen Spezies erhalten werden.

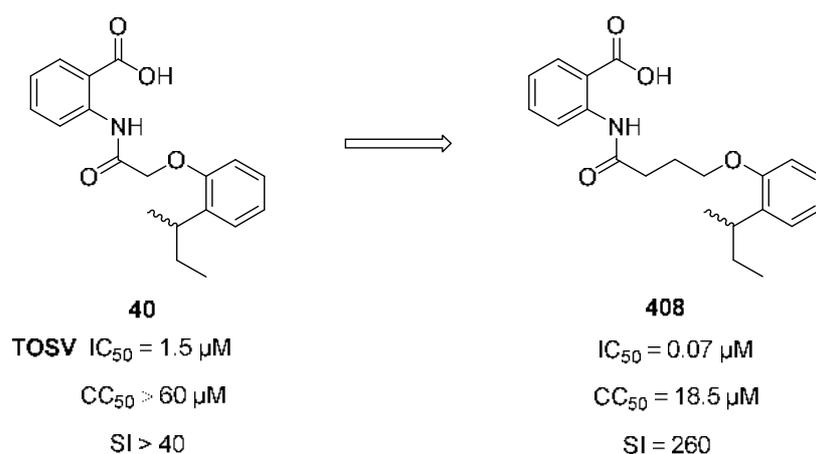


Abbildung 135: Optimierung der Leitstruktur **40** zu Verbindung **408**.

Die ADME-Eigenschaften ausgewählter Hitstrukturen lagen größtenteils bei akzeptablen Werten, allein die metabolische Instabilität erfordert eine weitere Optimierung der Strukturen in der zukünftigen Wirkstoffentwicklung.

Das Targetenzym wurde erfolgreich anhand biochemischer und bioinformatischer Methoden identifiziert, sodass der Bindungsmodus des mit einem IC_{50} -Wert von 17 nM am isolierten Enzym hochaffinen Inhibitors 2-(2-*sek*-Butylphenoxybutanoyl)-anthranilsäure **408** zur Dihydroorotat-Dehydrogenase in der erhaltenen Cokristallstruktur aufgeklärt werden konnte.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeines

5.1.1 Edukte und Reagenzien

Die Edukte und Reagenzien wurden von den Firmen abcr, Acros Organics, AK Scientific, Alfa Aesar, Carbosynth, Carl Roth, Chem-Impex, Fluka, Fluorochem, Grüssing, Merck, Novabiochem, Oxchem, Riedel-de Haën, Sigma-Aldrich, TCI, Th. Geyer und VWR in Synthesequalität bezogen und abgesehen von den folgenden Chemikalien ohne weitere Reinigung verwendet.

Triethylamin und *N,N*-Diisopropylethylamin wurden mehrere Tage über Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt, unter Inertgas destilliert und unter Lichtausschluss sowie über Molsieb (0.4 nm) gelagert.

Tetra-*n*-butylammoniumiodid wurde in Methanol/Aceton 1:3 v/v gelöst und filtriert. Das Lösungsmittelvolumen wurde um die Hälfte reduziert und das TBAI schließlich mit dest. Wasser kristallisiert.

5.1.2 Lösungsmittel

Aceton, Dichlormethan, Ethylacetat, Methanol und Petrolether 50-70 wurden in technischer Qualität bezogen und unter Normaldruck destilliert.

Acetonitril, *n*-Hexan, Tetrahydrofuran und Toluol wurden als VWR HPLC grade, 1,4-Dioxan als Merck >99% zur Synthese und 2-Propanol als VWR Ph. Eur. analytical reagent bezogen und ohne weitere Reinigung verwendet.

Die deuterierten Lösungsmittel Chloroform-*d* (CDCl₃) und Dimethylsulfoxid-*d*₆ (DMSO-*d*₆) für die NMR-Spektroskopie wurden von Deutero und Euriso-Top bezogen.

Absolutierte Lösungsmittel für Reaktionen unter Sauerstoff- und/oder Feuchtigkeitsausschluss wurden folgendermaßen erworben oder getrocknet:

Acetonitril a) mehrere Tage über Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt, unter Inertgas destilliert und über Molsieb (0.3 nm) gelagert.

Acetonitril	b) über eine Lösungsmittelreinigungsanlage (MB-SPS-800 der Firma M. Braun Inertgas-Systeme GmbH; Sigma-Aldrich CHROMASOLV [®]) absolutiert und über Molsieb (0.3 nm) gelagert.
Dichlormethan	a) mehrere Tage über Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt, unter Inertgas destilliert und über Molsieb (0.4 nm) gelagert. b) über eine Lösungsmittelreinigungsanlage (MB-SPS-800 der Firma M. Braun Inertgas-Systeme GmbH; Sigma-Aldrich CHROMASOLV [®] mit Amylen als Stabilisator) absolutiert und über Molsieb (0.4 nm) gelagert.
Diethylether	a) bezogen von Acros Organics (max. 0.005% H ₂ O, über Molsieb). b) über eine Lösungsmittelreinigungsanlage (MB-SPS-800 der Firma M. Braun Inertgas-Systeme GmbH; Sigma-Aldrich ACS reagent) absolutiert und über Molsieb (0.4 nm) gelagert.
1,2-Dimethoxyethan	mehrere Tage über Kalium unter Rückfluss erhitzt, unter Inertgas destilliert und über Molsieb (0.4 nm) gelagert.
<i>N,N</i> -Dimethylformamid	bezogen von VWR (max. 0.005% H ₂ O, über Molsieb) oder Acros Organics (max. 0.005% H ₂ O, über Molsieb).
Methanol	bezogen von Acros Organics (max. 0.005% H ₂ O, über Molsieb).
Pyridin	a) bezogen von Sigma-Aldrich (max. 0.005% H ₂ O, über Molsieb). b) über eine Lösungsmittelreinigungsanlage (MB-SPS-800 der Firma M. Braun Inertgas-Systeme GmbH; Sigma-Aldrich ACS reagent) absolutiert und über Molsieb (0.4 nm) gelagert.

Tetrahydrofuran	a) mehrere Tage über Kalium unter Rückfluss erhitzt, unter Inergas destilliert und über Molsieb (0.4 nm) gelagert. b) über eine Lösungsmittelreinigungsanlage (MB-SPS-800 der Firma M. Braun Inertgas-Systeme GmbH, Sigma-Aldrich CHROMASOLV [®] Plus) absolutiert und über Molsieb (0.4 nm) gelagert.
Toluol	bezogen von Acros Organics (max. 0.005% H ₂ O, über Molsieb).

5.1.3 Chromatographie

Dünnschichtchromatographie (DC)

Es wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator der Firma Macherey-Nagel (ALUGRAM[®] Xtra SIL G/UV₂₅₄ Nr. 818333, Schichtdicke: 0.2 mm) verwendet. Die Laufstrecke betrug 4-6 cm. Alle R_F-Werte wurden bei Kammersättigung ermittelt. Die Detektion der Substanzen erfolgte bei vorhandener Aktivität mit einer UV-Lampe bei 254 und 366 nm und/oder der Benetzung mit folgenden Färbereagenzien mit anschließender Wärmebehandlung: Anisaldehyd-Schwefelsäure-Färbelösung (1.85 mL *p*-Methoxybenzaldehyd, 67.5 mL Ethanol (99.8%), 2.5 mL Schwefelsäure (97%) und 0.75 mL Essigsäure), Kaliumpermanganat-Färbelösung (2.4 g KMnO₄, 16 g K₂CO₃, 4 mL 5%-ige NaOH-Lösung, 240 mL dest. Wasser) oder Vanillin-Färbereagenz (5 g Vanillin, 900 mL Methanol, 100 mL Essigsäure, 35 mL Schwefelsäure (97%)).

Säulenchromatographie (Normal/Umkehrphase)

Für säulenchromatographische Trennungen wurde Kieselgel 60 der Firma Macherey-Nagel (0.040-0.063 mm, 230-400 mesh) verwendet.

Für die Umkehrphasen-Säulenchromatographie wurde RP-Kieselgel C18 der Firma Macherey-Nagel (100-50 Polygoprep[®]) eingesetzt.

Größenausschlusschromatographie (Gelfiltration)

Für die Größenausschlusschromatographie wurde Sephadex[®] LH-20 der Firma Sigma-Aldrich verwendet.

5.1.4 Geräte

Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die NMR-Spektren wurden in der spektroskopischen Abteilung des Fachbereichs Chemie der Universität Hamburg unter der Leitung von Dr. Thomas Hackl und Dr. Young-Joo Lee an den Geräten der Firma Bruker bei Raumtemperatur aufgenommen: Bruker Fourier 300 MHz, AVANCE 400 MHz, AVANCE I 400 MHz, DRX 500 MHz und AVANCE III 600 MHz Spektrometer.

Die Standardisierung der chemischen Verschiebung δ in den ¹H- und ¹³C-Spektren erfolgte bezogen auf die Lösungsmittelsignale CDCl₃ (7.26/77.16 ppm) oder DMSO-*d*₆ (2.50/39.52 ppm). Die Aufnahmen erfolgten dabei über einen Messbereich von 0 bis 16 ppm bzw. 0 bis 210 ppm.

Infrarotspektroskopie (IR)

Die IR-Spektren wurden an einem Bruker Alpha-P IR-Spektrometer bei Raumtemperatur in einem Messbereich von 400-4000 cm⁻¹ aufgenommen. Als Messmethode wurde die *attenuated total reflexion* (ATR) verwendet.

Massenspektrometrie (MS)

Die Massenspektren wurden in der massenspektrometrischen Abteilung des Fachbereichs Chemie der Universität Hamburg unter der Leitung von Dr. Maria Riedner aufgenommen.

Die hochaufgelösten ESI-Massenspektren (HRMS) wurden mit einem Agilent Technologies ESI-TOF 6224 Spektrometer im positiven und/oder negativen Modus gemessen.

Die EI-Massenspektren wurden mit einem doppelt-fokussierten VG Analytical 70S EI oder einem Thermo ISQ LT EI Spektrometer erhalten.

Röntgenstrukturanalyse

Die Kristallstrukturen wurden in der Abteilung für Röntgenstrukturanalyse und Pulverdiffraktometrie des Instituts für Anorganische Chemie der Universität Hamburg unter der Leitung von Dr. Frank Hoffmann an einem 4-Kreis-Einkristalldiffraktometer Oxford Diffraction der Firma Agilent Technologies aufgenommen.

Reinstwasseranlage

Reinstwasser (Milli-Q) wurde durch ein arium[®] pro UV-Reinstwassersystem der Firma Sartorius gewonnen.

Gefriertrocknung

Wässrige Lösungen wurden an einer Christ-Alpha 2-4 LDplus Gefriertrocknungsanlage lyophilisiert.

Schmelzpunktbestimmung

Schmelzpunkte wurden an einem Electrothermal IA 9200 Schmelzpunktbestimmungsgerät ermittelt.

5.2 Synthesen

5.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV 1 *Reduktion eines Nitrils zum Ammoniumchlorid*

In einer Stickstoffatmosphäre wurden 1.0 Äquivalente des entsprechenden Nitrils in abs. THF (5 mL pro 1 mmol Edukt) gelöst. Es wurden anschließend 3.0 Äquivalente einer 1 M Boran-THF-Lösung (BH₃·THF) zugetropft und für vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsansatzes wurden 1.5 Äquivalente einer 2 M Salzsäure zugegeben und für eine weitere Stunde bei 100 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

AAV 2 *Boc-Schützung einer Aminofunktion*

Es wurden unter Stickstoff als Schutzgas 1.0 Äquivalente des entsprechenden Ammoniumchlorids mit abs. Dichlormethan (5 mL pro 1 mmol Edukt) und 4.0 Äquivalenten abs. Triethylamin versetzt und auf 0 °C gekühlt. Daraufhin wurden 0.2 Äquivalente DMAP und portionsweise 2.0 Äquivalente Di-*tert*-butyldicarbonat zugegeben. Die Suspension wurde für fünf Stunden auf 40 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Reaktionsansatz mit Dichlormethan verdünnt, dreimal mit dest. Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Die Zusammensetzung des Eluenten ist der jeweiligen Synthesevorschrift zu entnehmen.

AAV 3 *Tosyl-Schützung einer Aminofunktion*

Es wurden unter Stickstoffatmosphäre 1.0 Äquivalente des entsprechendenamins in abs. Dichlormethan (4 mL pro 1 mmol Edukt) gelöst und 3.0 Äquivalente abs. Pyridin zugegeben. Anschließend wurde die Lösung portionsweise mit 1.2 Äquivalenten *para*-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt und für 41 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt, dreimal mit dest. Wasser gewaschen und die wässrigen Phasen dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/EE 4:1 → 1:2 v/v).

AAV 4 *TMS-Schützung von Alkinen*

Es wurden unter Inertgasatmosphäre bei -78 °C 2.2 Äquivalente einer 1.6 M Lösung aus *n*-Butyllithium in Hexan zu einer Lösung aus 1.0 Äquivalenten des entsprechenden Alkinols in abs. Tetrahydrofuran (1.1 mL pro 1 mmol Edukt) zugetropft. Nach einer Stunde Rühren wurde die Suspension auf Raumtemperatur aufgewärmt und vor der Zugabe von 2.2 Äquivalenten Trimethylsilylchlorid sofort wieder auf -78 °C gekühlt. Der Ansatz wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur

gerührt, anschließend bei 0 °C mit 5 M Schwefelsäure (1.1 mL pro 1 mmol Edukt) versetzt und bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Die Extraktion erfolgte mit Diethylether, die vereinigten organischen Phasen wurden mit dest. Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Die Zusammensetzung des Eluenten ist der jeweiligen Synthesevorschrift zu entnehmen.

AAV 5 *In situ Ringschlussreaktion zum Indol nach C-C-Kreuzkupplung in Anlehnung an ADACHI et al.*

Unter Inertgasatmosphäre wurden 1.0 Äquivalente des entsprechenden *N*-Tosyl-Aryliodids mit 0.2 Äquivalenten Kupfer(I)-iodid sowie 0.1 Äquivalenten Dichlorido-bis(triphenylphosphin)-palladium(II) versetzt und in abs. DMF (15 mL pro 1 mmol Edukt) suspendiert. Nach Zugabe von 30 Äquivalenten abs. Triethylamin wurden 3.0 Äquivalente des jeweiligen Alkinols zugetropft und der Reaktionsansatz für 17 Stunden auf 85 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit Ethylacetat verdünnt und dreimal mit dest. Wasser gewaschen. Anschließend wurden die wässrigen Phasen mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel. Die Zusammensetzung des Eluenten ist der jeweiligen Synthesevorschrift zu entnehmen.

AAV 6 *In situ Ringschlussreaktion zum Indol nach C-C-Kreuzkupplung in Anlehnung an LAROCK et al.*

In einer Stickstoffatmosphäre wurden 1.0 Äquivalente des jeweiligen Arylhalogenids mit 1.0 Äquivalenten Lithiumchlorid, 2.0-15.0 Äquivalenten Base und 5-10 mol% Pd-Katalysator versetzt und in abs. DMF (10 mL pro 1 mmol Edukt) suspendiert. Anschließend wurden tropfenweise 2.0-3.0 Äquivalente des TMS-geschützten Alkins zugegeben und bei 100 °C bis zum Beenden der Reaktion (19 h - 4 d) gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Suspension mit dest. Wasser (1.5 mL pro 1 mL DMF) versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat

getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/EE 4:1 → 1:2 v/v).

AAV 7 *Abspaltung der TMS-Gruppe*

Unter Inertgasatmosphäre wurden 1.0 Äquivalente der entsprechenden TMS-geschützten Verbindung in abs. Tetrahydrofuran (1 mL pro 0.04 mmol Edukt) gelöst und nach Kühlung auf 0 °C tropfenweise mit 1.2 Äquivalenten einer 1 M Tetrabutylammoniumfluorid-THF-Lösung versetzt. Die Reaktion wurde für ein bis zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Die Zusammensetzung des Eluenten ist der jeweiligen Synthesevorschrift zu entnehmen.

AAV 8 *MITSUNOBU-Reaktion*

Es wurden unter Stickstoffatmosphäre 1.0 Äquivalente des entsprechenden Alkohols mit 1.5 Äquivalenten Triphenylphosphin und 1.5 Äquivalenten der zu substituierenden Verbindung (Amin/Alkohol) versetzt und in abs. Tetrahydrofuran (3 mL pro 0.2 mmol Edukt) gelöst. Nach Kühlen der Reaktionslösung auf 0 °C wurden anschließend 1.5 Äquivalente Diisopropylazodicarboxylat langsam hinzuge tropft. Nach vollständiger Zugabe wurde zunächst auf Raumtemperatur erwärmt und daraufhin für drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Die Zusammensetzung des Eluenten ist der jeweiligen Synthesevorschrift zu entnehmen.

AAV 9 *Abspaltung einer N-Tosyl-Gruppe unter basischen Bedingungen*

In einer Stickstoffatmosphäre wurden 1.0 Äquivalente der entsprechenden N-tosylierten Verbindung in abs. Methanol (30 mL pro 1 mmol Edukt) gelöst und mit festem Natriumhydroxid versetzt, sodass eine Konzentration von 5 M resultierte. Es wurde bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Reaktionszeit variiert wurde. Der Reaktionsansatz wurde mit Ethylacetat verdünnt und dreimal mit dest. Wasser

gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden zweimal mit Ethylacetat extrahiert und anschließend die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Die Zusammensetzung des Eluenten ist der jeweiligen Synthesevorschrift zu entnehmen.

AAV 10 *Abspaltung von Boc-Schutzgruppen in wässriger HCl*

Es wurden 1.0 Äquivalente der entsprechenden Boc-geschützten Verbindung in 2 M HCl/CH₃CN (1:1 v/v, 50 mL pro 1 mmol Edukt) gelöst und der Reaktionsansatz bis zum vollständigen Umsatz des Eduktes bei Raumtemperatur gerührt (dünnschichtchromatographische Verfolgung mit CH₂Cl₂/CH₃OH 4:1 v/v). Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt mehrfach säulenchromatographisch an RP-Kieselgel, sowie mittels Größenausschlusschromatographie an Sephadex[®] LH-20 mit dest. Wasser als Eluent gereinigt. Die Detektion erfolgte hierbei dünnschichtchromatographisch mit *iso*-Propanol/NH₃/H₂O 65:10:25 v/v/v. Nach Gefriertrocknung wurde das Produkt als Hydrochlorid erhalten.

AAV 11 *Kupferkatalysierte Synthese von 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen*

Es wurden 1.0-1.1 Äquivalente des entsprechenden Alkyls mit 1.0-1.2 Äquivalenten des entsprechenden Azids in THF und dest. Wasser gelöst und anschließend mit einer 5%-igen wässrigen Kupfersulfat-Pentahydrat-Lösung sowie einer 10%-igen wässrigen Natriumascorbat-Lösung versetzt (resultierend: THF/H₂O 1:1 v/v). Der Reaktionsansatz wurde für 17-20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Extraktion mit Dichlormethan wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes ist den jeweiligen Synthesevorschriften zu entnehmen.

AAV 12 *Säurekatalysierte Veresterung von Carbonsäuren nach FISCHER*

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung der jeweiligen Benzoesäure in Methanol (7 mL pro 1 mmol Edukt) wurde konz. Schwefelsäure (0.3-2 mL pro 1 mmol Edukt)

zugegeben und bis zum vollständigen Umsatz des Eduktes (dünnschicht-chromatographische Verfolgung mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 v/v) unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung auf Eiswasser gegossen, mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend mit dest. Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

AAV 13 *Aktivierung von Carbonsäuren mit Oxalylchlorid*

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1.0 Äquivalente der entsprechenden Carbonsäure in abs. Dichlormethan oder Tetrahydrofuran (5 mL pro 1 mmol Edukt) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 1.2 Äquivalenten Oxalylchlorid und einer katalytischen Menge (1 Tropfen) abs. DMF. Die Reaktion wurde für 3 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend mittels Kälteedestillation vom Lösungsmittel befreit.

AAV 14 *Aktivierung von Carbonsäuren mit N-Hydroxysuccinimid*

Es wurden unter Inertgasatmosphäre 1.0 Äquivalente der jeweiligen Carbonsäure mit 1.3 Äquivalenten Dicyclohexylcarbodiimid und 1.4 Äquivalenten N-Hydroxysuccinimid versetzt und in abs. Acetonitril (35 mL pro 1 mmol Edukt) gelöst. Die Reaktion wurde für 14-24 h bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (CH_2Cl_2).

AAV 15 *Synthese von Carbonsäureamiden mittels Säurechlorid*

Variante a:

Der jeweilige 2-Aminobenzoesäuremethylester (1.0 Äquivalente) wurde in einem Gemisch aus dest. Wasser (1.7 mL pro 1 mmol Edukt) und THF (3.3 mL pro 1 mmol Edukt) gelöst, mit 1.1 Äquivalenten Natriumhydrogencarbonat versetzt und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser kalten Lösung erfolgte die tropfenweise Zugabe von 1.2 Äquivalenten des entsprechenden Chlorcarbonsäurechlorids. Nach drei Stunden

wurde der Reaktionsansatz mit dest. Wasser verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Kristallisation oder säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (siehe Synthesevorschrift).

Variante b:

Zu einer Lösung von 1.0 Äquivalenten des jeweiligen 2-Aminobenzoesäuremethylesters in Aceton (10 mL pro 1 mmol Edukt) wurden 5 Äquivalente Kaliumcarbonat und 2.5 Äquivalente des entsprechenden Chlorcarbonsäurechlorids bei 0 °C zugegeben. Die Suspension wurde für 1-4 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit dest. Wasser verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden jeweils mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Kristallisation oder säulenchromatographisch an Kieselgel und ist der jeweiligen Synthesevorschrift zu entnehmen.

Variante c:

In einer Stickstoffatmosphäre wurden 1.0 Äquivalente des jeweiligen 2-Aminobenzoesäuremethylesters oder der jeweiligen 2-Aminobenzoesäure in abs. Dichlormethan oder Tetrahydrofuran (5 mL pro 1 mmol Edukt) gelöst und mit 1.2 Äquivalenten abs. Triethylamin versetzt. Zu dieser Lösung erfolgte die tropfenweise Zugabe von 1.2 Äquivalenten des jeweiligen Säurechlorids gelöst in abs. Dichlormethan oder Tetrahydrofuran (5 mL pro 1 mmol Edukt). Die Reaktion wurde bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt (dünnschichtchromatographische Verfolgung) und anschließend mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Nach Extraktion mit Dichlormethan wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Die Zusammensetzung des Eluenten ist der jeweiligen Synthesevorschrift zu entnehmen.

AAV 16 *Synthese von Carbonsäureamiden mittels NHS-Ester*

Es wurden unter Stickstoffatmosphäre 1.0 Äquivalente der jeweiligen 2-Aminobenzoessäure und 1.2 Äquivalente des jeweiligen NHS-Esters in abs. Acetonitril (15 mL pro 1 mmol Edukt) gelöst und mit 1.2 Äquivalenten Diisopropylethylamin versetzt. Die Reaktion wurde für 15-22 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel. Die Zusammensetzung des Eluenten ist der jeweiligen Synthesevorschrift zu entnehmen.

AAV 17 *DCC-vermittelte Synthese von Carbonsäureamiden*

Unter Inertgasatmosphäre wurden 1.2 Äquivalente der jeweiligen Carbonsäure sowie 1.2 Äquivalente Dicyclohexylcarbodiimid in abs. Dichlormethan (10 mL pro 1 mmol Edukt) gelöst und mit 1.0 Äquivalenten der jeweiligen 2-Aminobenzoessäure sowie 3.0 Äquivalenten abs. Triethylamin versetzt. Die Suspension wurde für 17-40 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Nach Waschen mit 1 M Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 v/v).

AAV 18 *Synthese von Carbonsäureamiden mittels CASTROS Reagenz*

In einer Stickstoffatmosphäre wurden 1.0 Äquivalente der jeweiligen Carbonsäure in je 7.2 mL abs. Dichlormethan und abs. *N,N*-Dimethylformamid gelöst und mit 1.2 Äquivalenten (Benzotriazol-1-yloxy)-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorphosphat, 1.2 Äquivalenten Diisopropylethylamin sowie 1.0 Äquivalenten der jeweiligen 2-Aminobenzoessäure versetzt. Der Reaktionsansatz wurde für 1-3 Tage bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss mit 1 M Salzsäure angesäuert. Nach Extraktion mit Dichlormethan wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Kristallisation oder säulenchromatographisch an Kieselgel und ist der jeweiligen Synthesevorschrift zu entnehmen.

AAV 19 *WILLIAMSON-Ethersynthese*Variante a:

Unter Inertgasatmosphäre wurden 1.0 Äquivalente des jeweiligen [(Chloracyl)amino]benzoesäuremethylesters in abs. DMF (5 mL pro 1 mmol Edukt) gelöst und mit 1.2 Äquivalenten des jeweiligen Phenols, sowie 1.5 Äquivalenten Kaliumcarbonat versetzt. Der Reaktionsansatz wurde für 5 h auf 90 °C erhitzt, anschließend mit Dichlormethan verdünnt und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Die Zusammensetzung des Eluenten ist der jeweiligen Synthesevorschrift zu entnehmen.

Variante b:

Es wurden unter Stickstoffatmosphäre 2.2 Äquivalente Cäsiumcarbonat und 1.1 Äquivalente des entsprechenden Phenols in abs. Acetonitril (10 mL pro 1 mmol Edukt) suspendiert und für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 1.0 Äquivalente des entsprechenden [(Chloracyl)amino]benzoesäuremethylesters und 0.1 Äquivalente Tetra-*n*-butylammoniumiodid (optional) zugegeben und bei 70 °C oder bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz (dünnschichtchromatographische Verfolgung in CH₂Cl₂) gerührt. Der Reaktionsansatz wurde nach dem Abkühlen mit Ethylacetat verdünnt und filtriert. Nach Waschen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchlorid-Lösung wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Die Zusammensetzung des Eluenten ist der jeweiligen Synthesevorschrift zu entnehmen.

Variante c:

In einer Stickstoffatmosphäre wurden 1.0 Äquivalente des jeweiligen Phenols, 1.1-1.6 Äquivalente des jeweiligen Halogencarbonsäureesters sowie 1.1-2.0 Äquivalente Kaliumcarbonat in abs. DMF (1.5-3.0 mL pro 1 mmol Edukt) suspendiert und für 1-6 d auf 65-100 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wurde mit dest. Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

AAV 20 *Basische Hydrolyse von Carbonsäureestern*

Der jeweilige Carbonsäureester wurde in THF (4-20 mL pro 1 mmol Edukt) gelöst und mit 1 M wässriger Natriumhydroxid-Lösung (3-4 mL pro 1 mmol Edukt) versetzt. Die Reaktionslösung wurde bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur oder unter Rückfluss gerührt (dünnschichtchromatographische Verfolgung mit CH₂Cl₂) und anschließend mit 1 M Salzsäure auf pH 1 angesäuert. Nach Extraktion mit Dichlormethan oder Ethylacetat wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Kristallisation oder säulenchromatographisch an Kieselgel und ist der jeweiligen Synthesevorschrift zu entnehmen.

AAV 21 *Basische Veresterung von Carbonsäuren mit AM- oder POM-Halogeniden*

Unter Inertgasatmosphäre wurden 1.0 Äquivalente der jeweiligen Carbonsäure in abs. DMF (1 mL pro 0.1 mmol Edukt) gelöst und mit 3.0 Äquivalenten abs. Triethylamin sowie 3.0 Äquivalenten Brommethylacetat oder Chlormethylpivalat versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei 40 °C gerührt und anschließend das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/CH₂Cl₂ 1:2 v/v).

AAV 22 *ULLMANN-Kreuzkupplung*

Es wurden unter Stickstoffatmosphäre 1.0 Äquivalente des entsprechenden Arylbromids mit 2.0 Äquivalenten des entsprechenden Arylamins in abs. DMF (2.5 mL pro 1 mmol Edukt) gelöst. Nach Zugabe von 0.5 Äquivalenten Kaliumcarbonat und 0.1 Äquivalenten Kupferpulver wurde der Reaktionsansatz für 2 h auf 150 °C erhitzt. Die Aufarbeitung wurde auf zwei verschiedene Arten durchgeführt:

a) Nach dem Abkühlen wurde 6 M Salzsäure (3.5 mL pro 1 mmol Edukt) zugetropft. Der entstandene Niederschlag wurde filtriert und mit dest. Wasser gewaschen.

b) Die Suspension wurde mit Dichlormethan verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde mit dest. Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes ist der jeweiligen Synthesevorschrift zu entnehmen.

AAV 23 *BUCHWALD-HARTWIG-Kreuzkupplung*

In einer Stickstoffatmosphäre wurden 1.0 Äquivalente des jeweiligen Arylbromids mit 1.7 Äquivalenten des jeweiligen Arylamins in abs. DME oder THF (20 mL pro 1 mmol Edukt) gelöst und mit 0.15 Äquivalenten Pd₂(dba)₃, 0.4 Äquivalenten *rac*-BINAP sowie 2.6 Äquivalenten Kaliumcarbonat versetzt. Die Suspension wurde bis zum vollständigen Umsatz unter Rückfluss erhitzt (dünnschichtchromatographische Verfolgung mit CH₂Cl₂). Nach dem Abkühlen des Reaktionsansatzes wurde dieser mit Dichlormethan verdünnt und filtriert. Das erhaltene Filtrat wurde mit dest. Wasser versetzt und anschließend zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Die Zusammensetzung des Eluenten ist der jeweiligen Synthesevorschrift zu entnehmen.

AAV 24 *SUZUKI-Kreuzkupplung*

Es wurden 1.00 Äquivalente des entsprechenden Arylbromids mit 1.03 Äquivalenten Phenylboronsäure, 2 mg Palladiumacetat und 3.00 Äquivalenten Natriumcarbonat in einem 4:1-Gemisch aus dest. Wasser (50 mL pro 0.8 mmol Edukt) und 1,2-Dimethoxyethan (12 mL pro 0.8 mmol Edukt) für 24-48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung wurde auf zwei verschiedene Arten durchgeführt:

a) Die Suspension wurde filtriert und mit 1 M Salzsäure (5 mL pro 0.8 mmol Edukt) angesäuert, wobei das Produkt als Feststoff ausfiel.

b) Die Suspension wurde mit Dichlormethan verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v).

5.2.2 Synthesen der DHS-Inhibitoren

5.2.2.1 Synthesen der Vorläufer-Verbindungen für die Indolsynthese

4-Amino-3-iodbenzylcyanid **49**

Synthese 1:

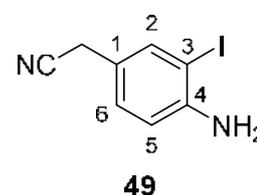
Eine Lösung aus 0.106 g (0.802 mmol) 4-Aminobenzylcyanid **48** in 0.64 mL Methanol wurde mit 0.152 g (0.599 mmol, 0.7 Äquiv.) Iod und 80 μL (0.79 mmol, 1.0 Äquiv.) Wasserstoffperoxid (30%) versetzt. Der Reaktionsansatz wurde für 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Ethylacetat extrahiert. Nachdem die organischen Phasen zweimal mit dest. Wasser und zweimal mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen wurden, erfolgte eine Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 4:1 \rightarrow 2:1 v/v).

Ausbeute: 31 mg (0.12 mmol, 15%) eines bräunlichen Öls. - **DC:**

R_f -Wert (PE/EE 2:1 v/v): 0.52. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 7.52 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 2.0$ Hz, 1H, H-2), 7.05 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.0$ Hz, 1H, H-6), 6.74 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 1H, H-5), 5.26 (s, 2H, NH_2), 3.80 (s, 2H, BnCH_2). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 148.0 (C-4), 137.9 (C-2), 128.9 (C-6), 120.1

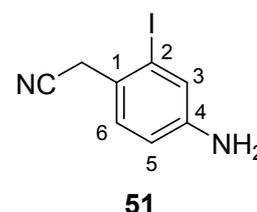
(C-1), 119.5 (CN), 114.3 (C-5), 82.8 (C-3), 20.7 (BnCH_2). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3433, 3343, 3203, 2950, 2920, 2247, 1615, 1496, 1399, 1290, 1157, 1029, 806, 664, 529. -

HRMS (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 258.9732, gef.: 258.9731.



$\text{C}_8\text{H}_7\text{IN}_2$
258.06 g/mol

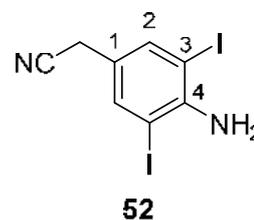
4-Amino-2-iodobenzylcyanid **51** wurde verunreinigt als Nebenprodukt erhalten (80 mg eines bräunlichen Sirups). - **DC:** R_f -Wert (PE/EE 1:1 v/v): 0.50. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 8.11 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 1.9$ Hz, 1H, H-3), 7.65 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.9$ Hz, 1H, H-5), 6.74 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 6.07 (s, 2H, NH_2), 3.75 (s, 2H, BnCH_2). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO-



$\text{C}_8\text{H}_7\text{IN}_2$
258.06 g/mol

d_6): 164.9 (C-1), 152.9 (C-4), 139.8 (C-3), 130.3 (C-5), 118.2 (CN), 112.9 (C-6), 81.1 (C-2), 51.0 (BnCH₂).

4-Amino-3,5-diiodbenzylcyanid **52** wurde verunreinigt als Nebenprodukt erhalten (10 mg eines bräunlichen Sirups). - **DC**: R_f-Wert (PE/EE 1:1 v/v): 0.57. - **¹H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, DMSO- d_6): 7.63 (s, 2H, H-2), 5.15 (brs, 2H, NH₂), 3.82 (s, 2H, BnCH₂). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, DMSO- d_6): 146.6 (C-4), 138.7 (C-2), 122.8 (C-1), 119.3 (CN), 81.5 (C-3), 19.9 (BnCH₂). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3370, 3329, 2959, 2927, 2872, 2251, 1713, 1611, 1577, 1528, 1501, 1454, 1409, 1377, 1365, 1303, 1284, 1264, 1187, 1046, 858, 705, 538. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 384.8699, gef.: 384.8692.



C₈H₆I₂N₂
383.96 g/mol

Synthese 2:

Eine Lösung aus 1.00 g (7.57 mmol) 4-Aminobenzylcyanid **48** in 5 mL Methanol wurde mit 1.14 g (11.4 mmol, 1.5 Äquiv.) Calciumcarbonat, gelöst in 3 mL Wasser, gefolgt von 1.23 g (7.58 mmol, 1.0 Äquiv.) Iodmonochlorid versetzt. Der Reaktionsansatz wurde 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, jeweils zweimal mit dest. Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die wässrigen Phasen erneut mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 4:1 → 2:1 v/v).

Ausbeute: 1.20 g (4.65 mmol, 61%) eines bräunlichen Öls. Außerdem wurde 4-Amino-3,5-diiodbenzylcyanid **52** verunreinigt als Nebenprodukt erhalten. Die analytischen Daten entsprechen den oben angegebenen.

Synthese 3:

Eine Lösung aus 0.106 g (0.801 mmol) 4-Aminobenzylcyanid **48** in 5 mL Methanol wurde mit 0.120 g (1.20 mmol, 1.5 Äquiv.) Calciumcarbonat, gelöst in 0.8 mL Wasser, gefolgt von 0.131 g (0.807 mmol, 1.0 Äquiv.) Iodmonochlorid versetzt. Der Reaktionsansatz wurde zunächst acht Stunden bei Raumtemperatur gerührt, woraufhin weitere 26 mg (0.16 mmol, 0.2 Äquiv.) Iodmonochlorid zugegeben wurden

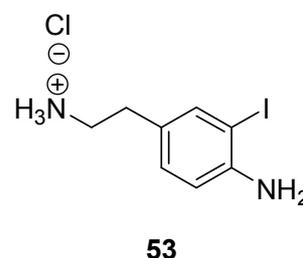
und erneut fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Anschließend wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, jeweils zweimal mit dest. Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die wässrigen Phasen erneut mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 4:1 → 2:1 v/v).

Ausbeute: 164 mg (0.633 mmol, 79%) eines bräunlichen Öls. Außerdem wurde 4-Amino-3,5-diiodbenzylcyanid **52** verunreinigt als Nebenprodukt erhalten (81 mg). Die analytischen Daten entsprechen den oben angegebenen.

4-Amino-3-iod-*N*-homobenzylammoniumchlorid **53**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 1 durchgeführt. Es wurden 1.20 g (4.65 mmol) 4-Amino-3-iodbenzylcyanid **49** in 23 mL abs. THF und 14.0 mL 1 M Boran-THF-Lösung eingesetzt.

Es wurde ein gelblicher Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung für die Einführung der Boc-Schutzgruppe verwendet wurde.

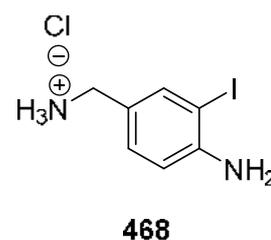


$C_8H_{12}ClIN_2$
298.55 g/mol

4-Amino-3-iod-*N*-benzylammoniumchlorid **468**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 1 durchgeführt. Es wurden 2.51 g (10.2 mmol) 4-Amino-3-iodbenzylcyanid **50** in 50 mL abs. THF und 30.7 mL 1 M Boran-THF-Lösung eingesetzt.

Es wurde ein gelblicher Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung für die Einführung der Boc-Schutzgruppe verwendet wurde.



$C_7H_{10}ClIN_2$
284.53 g/mol

O-*tert*-Butyl-(4-amino-3-iodhomobenzyl)carbammat **54**

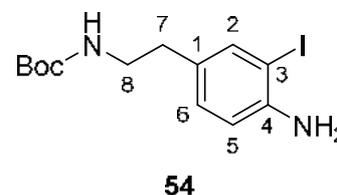
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 2 durchgeführt. Es wurden 1.39 g (4.65 mmol) 4-Amino-3-iod-*N*-homobenzylammoniumchlorid **53** in 23 mL abs. Dichlormethan und 2.6 mL (1.9 g, 19 mmol) abs. Triethylamin, sowie 113 mg (0.925 mmol) DMAP und

2.15 mL (2.04 g, 9.35 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat eingesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 4:1 → 2:1 v/v).

Ausbeute: 1.44 g (3.97 mmol, 85%) eines orangefarbenen

Öls. - **DC:** R_f -Wert (PE/EE 2:1 v/v): 0.42. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 7.47 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, 1H, H-2), 6.97 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.3$ Hz, 1H, H-6), 6.71 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, 1H, H-5), 4.51 (brs, 1H, BocNH), 3.30 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 2H, H-8), 2.64 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 2H, H-7), 1.44 (s, 9H, 3xBocCH₃). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3):

156.0 (BocC=O), 145.2 (C-4), 139.1 (C-2), 130.9 (C-1), 130.0 (C-6), 115.0 (C-5), 84.6 (C-3), 77.3 (BocC(CH₃)₃), 42.5 (C-8), 42.1 (C-7), 28.6 (BocC(CH₃)₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3345, 2974, 2929, 1688, 1615, 1496, 1364, 1246, 1159, 1029, 960, 815, 665. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 385.0389, gef.: 385.0388.



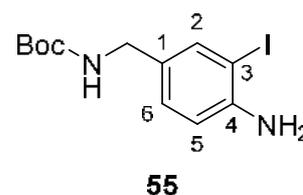
$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$
362.21 g/mol

O-*tert*-Butyl-(4-amino-3-iodobenzyl)carbamate 55

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 2 durchgeführt. Es wurden 2.90 g (10.2 mmol) 4-Amino-3-iod-*N*-benzylammoniumchlorid **468** in 51 mL abs. Dichlormethan und 5.7 mL (4.2 g, 41 mmol) abs. Triethylamin, sowie 249 mg (2.04 mmol) DMAP und 4.45 g (20.4 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat eingesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 2:1 → 1:1 v/v).

Ausbeute: 3.08 g (8.86 mmol, 87%) eines orangefarbenen

Öls. - **DC:** R_f -Wert (PE/EE 2:1 v/v): 0.36. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 7.41 (s, 1H, H-2), 7.23 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.8$ Hz, 1H, BocNH), 6.95 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, 1H, H-6), 6.68 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, 1H, H-5), 5.09 (s, 2H, NH₂), 3.91 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 2H, BnCH₂), 1.38 (s, 9H, 3xBocCH₃). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 155.6 (BocC=O), 147.2 (C-1), 137.1 (C-2), 129.8 (C-3), 128.2 (C-6), 114.1 (C-5), 82.8 (C-4), 77.6 (BocC(CH₃)₃), 42.2 (BnCH₂), 28.2 (BocC(CH₃)₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3342, 2975, 2929, 1686, 1614, 1496, 1365, 1247, 1154, 1027, 783, 664. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 349.0413, gef.: 349.0406.



$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{IN}_2\text{O}_2$
348.18 g/mol

O-tert-Butyl-[4-N-(toluolsulfonylamino)-3-iodhomobenzyl]carbamat 47

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 3 durchgeführt. Es wurden 0.94 g (2.6 mmol) O-tert-Butyl-(4-amino-3-iodhomobenzyl)carbamat **54** in 11 mL abs. Dichlormethan und 0.63 mL (0.62 mg, 7.8 mmol) abs. Pyridin, sowie 0.59 g (3.1 mmol) *para*-Toluolsulfonsäurechlorid eingesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 4:1 → 2:1 v/v).

Ausbeute: 1.19 g (2.30 mmol, 88%) eines beigefarbenen

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (PE/EE 4:1 v/v): 0.42. - **Smp.:**

50 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9.61 (brs,

1H, TosNH), 7.63 (s, 1H, H-2), 7.59 (d, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 2H,

H-2'), 7.36 (d, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, 2H, H-3'), 7.09 (d, ³J_{H,H} =

7.9 Hz, 1H, H-6), 6.87 (d, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, 1H, H-5), 6.84 (t,

³J_{H,H} = 5.4 Hz, 1H, BocNH), 3.09 (q, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 2H, H-

8), 2.60 (t, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 2H, H-7), 2.38 (s, 3H, TosCH₃),

1.35 (s, 9H, 3xBocCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz,

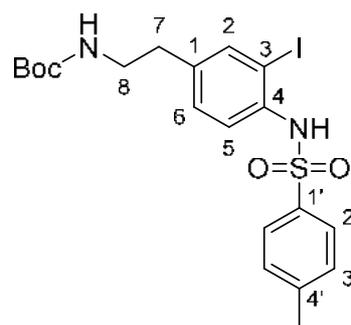
DMSO-*d*₆): 155.5 (BocC=O), 143.0 (C-4'), 140.1 (C-1),

139.6 (C-2), 138.0 (C-1'), 136.2 (C-3), 129.6 (C-3'), 129.2 (C-6), 126.9 (C-2'), 126.8

(C-5), 98.9 (C-4), 77.5 (BocC(CH₃)₃), 40.9 (C-8), 34.0 (C-7), 28.2 (BocC(CH₃)₃), 21.0

(TosCH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3307, 2974, 2924, 1685, 1485, 1332, 1248, 1157, 1090,

812, 665, 546. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 539.0477, gef.: 539.0479.

**47**

C₂₀H₂₅I₂N₂O₄S
516.39 g/mol

O-tert-Butyl-[4-N-(toluolsulfonylamino)-3-iodbenzyl]carbamate 56

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 3 durchgeführt. Es wurden 3.01 g (8.65 mmol)

O-tert-Butyl-(4-amino-3-iodbenzyl)carbamate **55** in 35 mL abs.

Dichlormethan und 2.10 mL (2.06 g, 26.0 mmol) abs. Pyridin,

sowie 1.98 g (10.4 mmol) *para*-Toluolsulfonsäurechlorid

eingesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung des

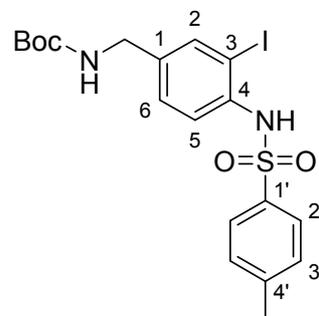
Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/EE 4:1 → 1:2 v/v).

Ausbeute: 4.11 g (8.19 mmol, 95%) eines beigefarbenen

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (PE/EE 2:1 v/v): 0.38. - **Smp.:** 60-

63 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9.61 (s, 1H,

TosNH), 7.66 (s, 1H, H-2), 7.58 (d, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 2H, H-2'),

**56**

C₁₉H₂₃I₂N₂O₄S
502.37 g/mol

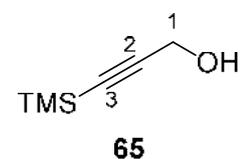
7.36 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz, 3H, H-3', BocNH), 7.12 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 1H, H-5), 6.90 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 4.03 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 2H, BnCH₂), 2.38 (s, 3H, TosCH₃), 1.38 (s, 9H, 3xBocCH₃). - **$^{13}\text{C-NMR}$** : δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 156.8 (BocC=O), 143.5 (C-4'), 141.4 (C-1), 138.2 (C-3), 138.0 (C-2), 129.8 (C-3'), 128.5 (C-1'), 127.7 (C-5), 127.3 (C-6), 127.1 (C-2'), 99.8 (C-4), 78.6 (BocC(CH₃)₃), 42.6 (BnCH₂), 28.4 (BocC(CH₃)₃), 21.4 (TosCH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3325, 2976, 2930, 2217, 1688, 1487, 1332, 1246, 1157, 664, 548. - **HRMS** (ESI⁺, *m/z*): [M+Na]⁺ ber.: 525.0321, gef.: 525.0322.

3-Trimethylsilyl-2-propin-1-ol **65**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 4 durchgeführt. Es wurden 1.0 mL (0.95 g, 17 mmol) 2-Propin-1-ol **69**, 23.3 mL (37.3 mmol) einer 1.6 M Lösung aus *n*-Butyllithium in Hexan, sowie 4.7 mL (4.1 g, 37 mmol) Trimethylsilylchlorid in 19 mL abs. Tetrahydrofuran eingesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE 6:1 → 4:1 v/v).

Ausbeute: 2.121 g (16.53 mmol, 97%) einer hellgelben Flüssigkeit.

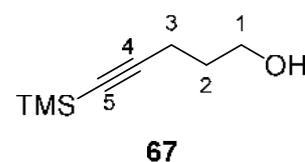
- **DC**: R_F-Wert (PE/EE 4:1 v/v): 0.37. - **$^1\text{H-NMR}$** : δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 4.27 (s, 2H, H-1), 0.18 (s, 9H, 3xTMS-CH₃). - **$^{13}\text{C-NMR}$** : δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 104.2 (C-2), 90.3 (C-3), 51.4 (C-1), -0.3 (TMS-CH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3316, 2960, 2901, 2177, 1410, 1352, 1249, 1036, 981, 836, 758, 646. - Eine Identifizierung über Massenspektrometrie (EI, ESI⁺) war nicht erfolgreich.



C₆H₁₂OSi
128.24 g/mol

5-Trimethylsilyl-4-pentin-1-ol **67**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 4 durchgeführt. Es wurden 1.0 mL (0.90 g, 11 mmol) 4-Pentin-1-ol **70**, 14.7 mL (23.6 mmol) einer 1.6 M Lösung aus *n*-Butyllithium in Hexan, sowie 3.0 mL (2.6 g, 24 mmol) Trimethylsilylchlorid in 12 mL abs. Tetrahydrofuran eingesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE 4:1 v/v).



Ausbeute: 1.627 g (10.41 mmol, 97%) einer farblosen Flüssigkeit. - **DC**: R_F-Wert (PE/EE 4:1 v/v): 0.20. - **$^1\text{H-NMR}$** :

C₈H₁₆OSi
156.30 g/mol

δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 3.76 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.1$ Hz, 2H, H-1), 2.35 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 2H, H-3), 1.77 (quin, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, 2H, H-2), 0.15 (s, 9H, 3xTMS- CH_3). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3): 106.8 (C-4), 85.5 (C-5), 62.1 (C-1), 31.3 (C-2), 16.7 (C-3), 0.2 (TMS- CH_3). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3318, 2957, 2899, 2175, 1431, 1348, 1249, 1050, 924, 837, 758, 639. - Eine Identifizierung über Massenspektrometrie (EI, ESI^+) war nicht erfolgreich.

6-Trimethylsilyl-5-hexin-1-ol **68**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 4 durchgeführt. Es wurden 1.7 mL (1.5 g, 15 mmol) 5-Hexin-1-ol **71**, 20.6 mL (33.0 mmol) einer 1.6 M Lösung aus *n*-Butyllithium in Hexan, sowie 4.2 mL (3.6 g, 33 mmol) Trimethylsilylchlorid in 16.5 mL abs. Tetrahydrofuran eingesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE 4:1 v/v).

Ausbeute: 2.510 g (14.74 mmol, 98%) einer farblosen

Flüssigkeit. - **DC:** R_f -Wert (PE/EE 4:1 v/v): 0.19. - $^1\text{H-NMR}$:

δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 3.68 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 2H, H-1),

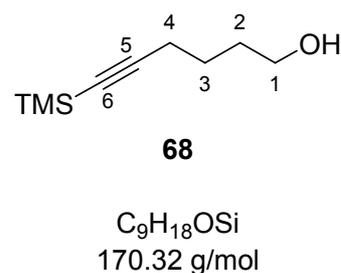
2.27 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 2H, H-4), 1.71-1.64 (m, 2H, H-2),

1.64-1.57 (m, 2H, H-3), 0.15 (s, 9H, 3xTMS- CH_3). - ^{13}C -

NMR: δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3): 107.3 (C-5), 85.0 (C-6),

62.6 (C-1), 32.0 (C-2), 25.0 (C-3), 19.8 (C-4), 0.3 (TMS- CH_3). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3337,

2956, 2173, 1455, 1430, 1326, 1248, 1045, 967, 836, 758, 638. - Eine Identifizierung über Massenspektrometrie (EI, ESI^+) war nicht erfolgreich.



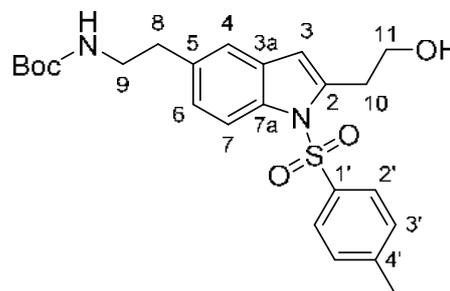
5.2.2.2 Synthesen der 2,5-substituierten Indole

5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminoethyl-2-(2-hydroxyethyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)-indol **46**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 5 durchgeführt. Es wurden 252 mg (0.487 mmol) *O*-*tert*-Butyl-[4-*N*-(toluolsulfonylamino)-3-iodhomobenzyl]carbamate **47**, 20 mg (0.11 mmol) Kupfer(I)-iodid, 35 mg (0.049 mmol) Dichloridobis(triphenylphosphin)-palladium(II), sowie 0.11 mL (0.10 g, 1.5 mmol) 3-Butin-1-ol **88** in 7.3 mL

abs. DMF und 2.0 mL (1.5 g, 15 mmol) abs. Triethylamin eingesetzt. Das Rohprodukt wurde säulen-chromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 4:1 → 1:2 v/v).

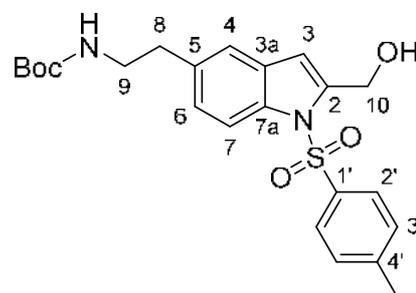
Ausbeute: 212 mg (0.463 mmol, 95%) eines orangefarbenen Sirups. - **DC:** R_F-Wert (PE/EE 1:2 v/v): 0.27. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.92 (d, ³J_{H,H} = 8.6 Hz, 1H, H-7), 7.67 (d, ³J_{H,H} = 8.3 Hz, 2H, H-2'), 7.35 (d, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 2H, H-3'), 7.27 (s, 1H, H-4), 7.10 (dd, ³J_{H,H} = 8.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.0 Hz, 1H, H-6), 6.86 (t, ³J_{H,H} = 5.3 Hz, 1H, BocNH), 6.56 (s, 1H, H-3), 4.79 (t, ³J_{H,H} = 5.4 Hz, 1H, OH), 3.76 (q, ³J_{H,H} = 6.5 Hz, 2H, H-11), 3.18-3.08 (m, 4H, H-9, H-10), 2.72 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 2H, H-8), 2.31 (s, 3H, TosCH₃), 1.35 (s, 9H, 3xBocCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 155.5 (BocC=O), 145.1 (C-4'), 139.2 (C-2), 135.0 (C-1'), 134.8 (C-7a), 134.8 (C-5), 130.2 (C-3'), 129.7 (C-3a), 126.0 (C-2'), 124.8 (C-6), 120.0 (C-4), 114.0 (C-7), 109.8 (C-3), 77.4 (BocC(CH₃)₃), 59.9 (C-11), 41.7 (C-9), 35.2 (C-8), 32.2 (C-10), 28.2 (BocC(CH₃)₃), 21.0 (TosCH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3410, 2974, 2930, 1686, 1510, 1468, 1364, 1249, 1155, 1090, 1045, 811, 670, 576, 542. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 481.1773, gef.: 481.1779.

**46**

C₂₄H₃₀N₂O₅S
458.57 g/mol

5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminoethyl-2-(1-hydroxymethyl)-1-N-(4-toluolsulfonyl)-indol 45

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 5 durchgeführt. Es wurden 250 mg (0.484 mmol) *O*-*tert*-Butyl-[4-*N*-(toluolsulfonylamino)-3-iodhomobenzyl]carbammat **47**, 20 mg (0.11 mmol) Kupfer(I)-iodid, 35 mg (0.049 mmol) Dichloridobis-(triphenylphosphin)-palladium(II), sowie 0.09 mL (0.08 g, 1.5 mmol) 2-Propin-1-ol **69** in 7.3 mL abs. DMF und 2.0 mL (1.5 g, 15 mmol) abs. Triethylamin eingesetzt. Das Rohprodukt wurde säulen-chromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 2:1 → 1:2 v/v).

**45**

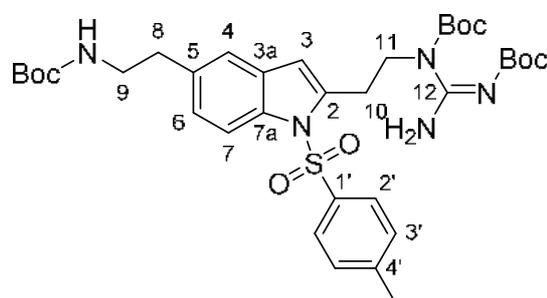
C₂₃H₂₈N₂O₅S
444.54 g/mol

Ausbeute: 195 mg (0.438 mmol, 90%) eines orangebraunen Sirups. - **DC:** R_f -Wert (PE/EE 1:2 v/v): 0.48. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 7.88 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, 1H, H-7), 7.80 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, 2H, H-2'), 7.39-7.31 (m, 3H, H-3', H-4), 7.11 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.4$ Hz, 1H, H-6), 6.84 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$ Hz, 1H, BocNH), 6.68 (s, 1H, H-3), 5.49 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.8$ Hz, 1H, OH), 4.84 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.2$ Hz, 2H, H-10), 3.13 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 2H, H-9), 2.72 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 2H, H-8), 2.31 (s, 3H, TosCH₃), 1.34 (s, 9H, 3xBocCH₃). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 155.5 (BocC=O), 145.2 (C-4'), 142.4 (C-2), 134.8 (C-1'), 134.7 (C-5), 134.7 (C-7a), 130.1 (C-3'), 129.3 (C-3a), 126.4 (C-2'), 125.0 (C-6), 120.5 (C-4), 113.5 (C-7), 108.7 (C-3), 77.4 (BocC(CH₃)₃), 57.4 (C-10), 41.6 (C-9), 35.2 (C-8), 28.2 (BocC(CH₃)₃), 21.0 (TosCH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3394, 2971, 2928, 1684, 1515, 1364, 1250, 1224, 1160, 1134, 1099, 1065, 1016, 811, 667, 580, 542. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 467,1611, gef.: 467.1613.

5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminoethyl-2-(2-*N,N'*-bis-*tert*-butoxycarbonylguanidinoethyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)-indol 44

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 8 durchgeführt. Es wurden 173 mg (0.377 mmol) 5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminoethyl-2-(2-hydroxyethyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)-indol **46**, 148 mg (0.564 mmol) Triphenylphosphin, 148 mg (0.571 mmol) *N,N'*-Bis-*tert*-butoxycarbonylguanidin, sowie 0.11 mL (0.11 g, 0.57 mmol) Diisopropylazodicarboxylat in 8.5 mL abs. THF eingesetzt. Das Rohprodukt wurde mehrfach säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 4:1 v/v; Toluol/EE 4:1 v/v).

Ausbeute: 228 mg (0.326 mmol, 87%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (Toluol/EE 4:1 v/v): 0.50. - **Smp.:** 77 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 9.13 (brs, 2H, NH₂), 7.99 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, 1H, H-7), 7.71 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 2H, H-2'), 7.33 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, 2H, H-3'), 7.14 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, 1H, H-6), 6.80 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$ Hz, 1H, BocNH), 6.44 (s, 1H, H-3), 4.19 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.1$ Hz, 2H, H-11), 3.22 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.9$ Hz, 2H, H-10), 3.11 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, 2H, H-9), 2.71 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 2H, H-8), 2.30 (s, 3H, TosCH₃), 1.41 (s, 9H, 3xBocCH₃), 1.34

**44**

$\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$
699.86 g/mol

(s, 9H, 3xBocCH₃), 1.18 (s, 9H, 3xBocCH₃). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-d₆): 162.9 (C-12), 159.3, 155.4, 154.1 (BocC=O), 145.2 (C-4'), 138.3 (C-2), 135.0 (C-1'), 134.9 (C-7a), 134.8 (C-5), 130.2 (C-3'), 129.6 (C-3a), 126.1 (C-2'), 125.1 (C-6), 120.1 (C-4), 114.0 (C-7), 110.3 (C-3), 83.3, 77.6, 77.4 (BocC(CH₃)₃), 43.8 (C-11), 41.7 (C-9), 35.2 (C-8), 28.2, 28.0 (BocC(CH₃)₃), 27.9 (C-10), 27.0 (BocC(CH₃)₃), 20.9 (TosCH₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3371, 2973, 2929, 1708, 1606, 1506, 1365, 1243, 1143, 810, 676, 546. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 700.3380, gef.: 700.3382.

5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminoethyl-2-(1-*N,N'*-bis-*tert*-butoxycarbonyl-guanidinomethyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)-indol **43**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 8 durchgeführt. Es wurden 190 mg (0.427 mmol) 5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminoethyl-2-(1-hydroxymethyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)-indol **45**, 168 mg (0.641 mmol) Triphenylphosphin, 166 mg (0.641 mmol) *N,N'*-Bis-*tert*-butoxycarbonylguanidin, sowie 0.13 mL (0.13 g, 0.64 mmol) Diisopropylazodicarboxylat in 6.5 mL abs. THF eingesetzt. Das Rohprodukt wurde säulen-chromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 4:1 v/v).

Ausbeute: 214 mg (0.311 mmol, 73%) eines

farblosen Sirups. - DC: R_f-Wert (PE/EE 2:1 v/v):

0.40. - ¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-d₆):

9.25 (brs, 2H, NH₂), 7.88-7.79 (m, 3H, H-2', H-7),

7.36 (d, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 2H, H-3'), 7.30 (s, 1H, H-

4), 7.10 (d, ³J_{H,H} = 8.6 Hz, 1H, H-6), 6.81 (t,

³J_{H,H} = 5.3 Hz, 1H, BocNH), 6.34 (s, 1H, H-3),

5.45 (s, 2H, H-10), 3.12 (q, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 2H, H-

9), 2.69 (t, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 2H, H-8), 2.31 (s, 3H,

TosCH₃), 1.39 (s, 9H, 3xBocCH₃), 1.32 (s, 9H,

3xBocCH₃), 1.30 (s, 9H, 3xBocCH₃). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-d₆): 162.8

(C-11), 159.3, 153.7, 153.1 (BocC=O), 145.3 (C-4'), 138.1 (C-2), 135.0 (C-1'), 134.6

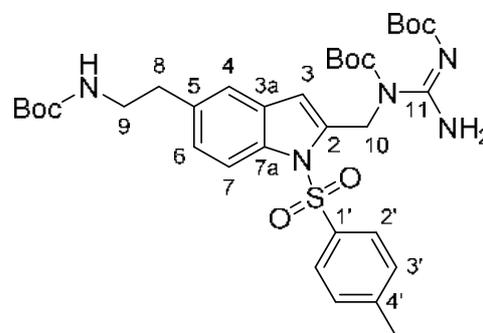
(C-5), 134.3 (C-7a), 130.2 (C-3'), 129.2 (C-3a), 126.4 (C-2'), 124.0 (C-6), 120.3 (C-4),

113.4 (C-7), 106.8 (C-3), 84.0, 78.1, 77.4 (BocC(CH₃)₃), 43.3 (C-10), 41.5 (C-9), 35.2

(C-8), 27.9, 27.8, 27.3 (BocC(CH₃)₃), 20.9 (TosCH₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3378, 2974, 2952,

1716, 1613, 1503, 1366, 1290, 1243, 1143, 1126, 1091, 982, 810, 668. - HRMS

(ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 686.3218, gef.: 686.3212.



43

C₃₄H₄₇N₅O₈S

685.83 g/mol

5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminoethyl-2-(2-*N*-*tert*-butoxycarbonylguanidinoethyl)-1*H*-indol **469**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 9 durchgeführt. Es wurden 201 mg (0.287 mmol) 5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminoethyl-2-(2-*N,N'*-bis-*tert*-butoxycarbonylguanidinoethyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)-indol **44**, sowie 1.72 g (43.0 mmol) Natriumhydroxid in 8.6 mL abs. Methanol eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 44 Stunden. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v).

Das Produkt wurde unter Abspaltung einer Boc-Schutzgruppe erhalten.

Ausbeute: 102 mg (0.229 mmol, 80%) eines gelblichen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert

(CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.24. - **Smp.:** 117 °C. -

¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10.94

(s, 1H, NH-1), 8.41 (brs, 2H, NH₂), 7.24-7.18 (m,

2H, H-4, H-7), 6.91-6.78 (m, 2H, H-6, BocNH),

6.17 (s, 1H, H-3), 3.69-3.50 (m, 2H, H-11), 3.13

(q, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, 2H, H-9), 2.94 (brs, 2H, H-10), 2.71 (t, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 2H, H-8),

1.44 (s, 9H, 3xBocCH₃), 1.38 (s, 9H, 3xBocCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz,

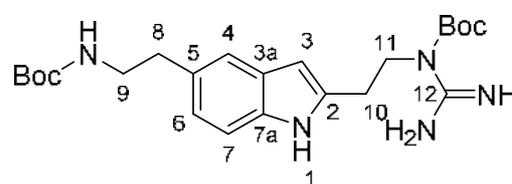
DMSO-*d*₆): 173.0 (C-12), 155.2 (2xBocC=O), 136.4 (C-2), 134.7 (C-7a), 129.4 (C-5),

128.4 (C-3a), 121.7 (C-6), 118.8 (C-4), 110.5 (C-7), 99.2 (C-3), 82.9, 77.4

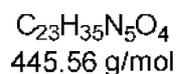
(BocC(CH₃)₃), 42.4 (C-9), 40.3 (C-11), 35.8 (C-8), 28.3, 27.7 (BocC(CH₃)₃), 27.1 (C-

10). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3304, 2972, 2920, 2854, 1737, 1366, 1249, 1146, 770, 639. -

HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 446.2767, gef.: 446.2769.



469



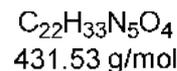
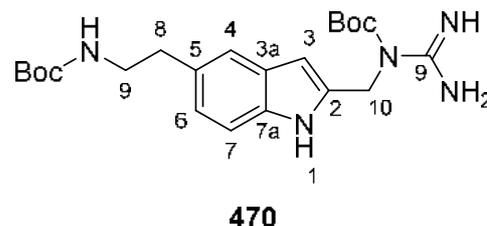
5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminoethyl-2-(1-*N*-*tert*-butoxycarbonylguanidinomethyl)-1*H*-indol **470**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 9 durchgeführt. Es wurden 208 mg (0.303 mmol) 5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminoethyl-2-(1-*N,N'*-bis-*tert*-butoxycarbonylguanidinomethyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)-indol **43**, sowie 1.79 g (44.8 mmol) Natriumhydroxid in 9 mL abs. Methanol eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 50 Stunden. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 → 9:1 v/v).

Das Produkt wurde unter Abspaltung einer Boc-Schutzgruppe erhalten.

Ausbeute: 88 mg (0.20 mmol, 67%) eines gelbbraunen Sirups. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 v/v): 0.29. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 10.94 (s, 1H, NH-1), 7.29-7.20 (m, 2H, H-4, H-7), 6.89 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, 1H, H-6), 6.81 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$ Hz, 1H, BocNH), 6.24 (s, 1H, H-3), 4.50 (s, 2H, H-10), 3.12 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 2H, H-9),

2.71 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, 2H, H-8), 1.40 (s, 9H, 3xBocCH₃), 1.37 (s, 9H, 3xBocCH₃). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 172.2 (C-11), 155.6 (2xBocC=O), 135.0 (C-7a, C-2), 129.8 (C-5), 128.1 (C-3a), 122.1 (C-6), 119.3 (C-4), 111.0 (C-7), 99.8 (C-3), 77.6, 76.1 (BocC(CH₃)₃), 42.5 (C-9), 38.2 (C-10), 35.9 (C-8), 28.4, 28.2 (BocC(CH₃)₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3309, 2956, 2922, 2853, 1689, 1625, 1509, 1457, 1367, 1252, 1164, 1056, 969, 850, 779. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 432.2606, gef.: 432.2608.



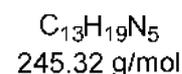
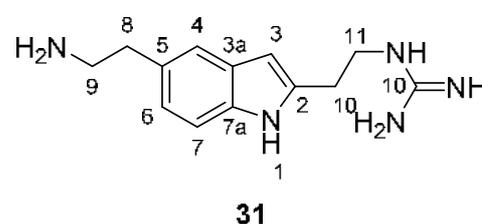
2-(2-Guanidinoethyl)-5-aminoethyl-1H-indol 31

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 10 durchgeführt. Es wurden 50 mg (0.11 mmol) 5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminoethyl-2-(2-*N*-*tert*-butoxycarbonylguanidinoethyl)-1*H*-indol **469** in 2.9 mL Acetonitril und 2.9 mL 2 M Salzsäurelösung eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 22 Stunden.

Das Produkt wurde als Hydrochlorid erhalten.

Ausbeute: 21.7 mg (68.2 μmol , 60%) eines gelben Feststoffes. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 11.17 (s, 1H, NH-1), 9.90 (brs, 2H, NH₂), 7.80 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 1H, Guanidino-NH), 7.50 (brs, 2H, Guanidino-NH₂), 7.29 (s, 1H, H-4), 7.25 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, 1H, H-7), 7.08 (brs, 1H, Guanidino=NH), 6.91 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 1H, H-6),

6.19 (s, 1H, H-3), 3.49 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 6.1$ Hz, 2H, H-11), 3.03-2.96 (m, 2H, H-9), 2.96-2.86 (m, 4H, H-8, H-10). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 157.0 (C-12), 136.8 (C-2), 135.0 (C-7a), 128.4 (C-3a), 127.3 (C-5), 121.3 (C-6), 119.0 (C-4), 110.9 (C-7), 99.1 (C-3), 40.8 (C-9), 40.5 (C-11), 33.3 (C-8), 27.5 (C-10). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]:



3408, 3284, 3174, 3014, 2959, 2924, 1642, 1507, 1486, 1330, 1145, 866, 788, 775, 663, 498. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 246.1713, gef.: 246.1708.

2-(1-Guanidinomethyl)-5-aminoethyl-1*H*-indol **32**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 10 durchgeführt. Es wurden 75 mg (0.17 mmol) 5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminoethyl-2-(1-*N*-*tert*-butoxycarbonylguanidinomethyl)-1*H*-indol **470** in 4.4 mL Acetonitril und 4.4 mL 2 M Salzsäurelösung eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 24 Stunden.

Das Produkt wurde als Hydrochlorid erhalten.

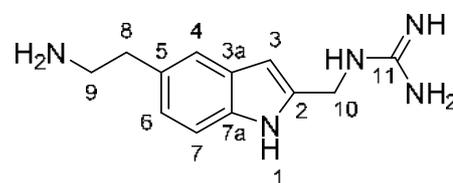
Ausbeute: 16.8 mg (55.2 μmol, 32%) eines

farblosen Feststoffes. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 11.15 (s, 1H, NH-1), 8.01 (t, ³*J*_{H,H} = 5.4 Hz, 1H, Guanidino-NH), 7.90 (brs, 2H, Guanidino-NH₂), 7.36 (s, 1H, H-4), 7.33 (brs, 1H, Guanidino=NH), 7.32 (d, ³*J*_{H,H} = 8.2 Hz, 1H, H-7), 6.97 (dd, ³*J*_{H,H} = 8.3 Hz, ⁴*J*_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-6),

6.33 (d, ⁴*J*_{H,H} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 4.50 (d, ³*J*_{H,H} = 5.9 Hz, 2H, H-10), 3.04-2.99 (m, 2H, H-9), 2.93-2.89 (m, 2H, H-8). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 157.0 (C-

11), 135.3 (C-7a), 135.0 (C-2), 127.9 (C-3a), 127.6 (C-5), 122.1 (C-6), 119.6 (C-4), 111.3 (C-7), 99.7 (C-3), 40.7 (C-9), 38.4 (C-10), 33.3 (C-8). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3389, 3292, 3171, 3016, 2930, 1639, 1505, 1425, 1326, 1292, 1145, 1081, 876, 790. -

HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 232.1557, gef.: 232.1557.



32

C₁₂H₁₇N₅
231.30 g/mol

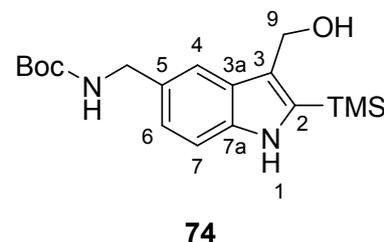
5.2.2.3 Synthesen der 3,5-substituierten Indole

5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(hydroxymethyl)-(2-trimethylsilyl)-1*H*-indol **74**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 6 durchgeführt. Es wurden 134 mg (0.385 mmol) *O*-*tert*-Butyl-(4-amino-3-iodbenzyl)carbammat **55**, 16 mg (0.39 mmol) Lithiumchlorid, 204 mg (1.92 mmol, 5 Äquiv.) Natriumcarbonat, 22 mg (0.019 mmol, 0.05 Äquiv.) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), sowie 0.11 mL (99 mg,

0.77 mmol, 2 Äquiv.) 3-Trimethylsilyl-2-propin-1-ol **65** in 6 mL abs. DMF eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 41 Stunden.

Ausbeute: 36 mg (0.10 mmol, 27%) eines grünen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (PE/EE 2:1 v/v): 0.29. - **Smp.:** 147 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 10.55 (s, 1H, NH-1), 7.46 (s, 1H, H-4), 7.31-7.26 (m, 2H, H-7, BocNH), 6.98 (dd, ³J_{H,H} = 8.3 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.4 Hz, 1H, H-6), 4.66 (d, ³J_{H,H} = 4.9 Hz, 2H, H-8), 4.58 (t, ³J_{H,H} = 4.9 Hz, 1H, OH), 4.17 (d, ³J_{H,H} = 6.1 Hz, 2H, BnCH₂), 1.39 (s, 9H, 3xBocCH₃), 0.35 (s, 9H, 3xTMS-CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 155.7 (BocC=O), 137.6 (C-7a), 135.3 (C-2), 130.0 (C-5), 128.0 (C-3a), 124.2 (C-3), 121.4 (C-6), 117.1 (C-4), 110.9 (C-7), 77.5 (BocC(CH₃)₃), 55.1 (C-8), 44.0 (BnCH₂), 28.3 (BocC(CH₃)₃), -0.3 (TMS-CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3439, 3187, 3005, 2965, 2929, 1703, 1504, 1444, 1365, 1246, 1163, 1084, 974, 760. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 371.1761, gef.: 371.1761.



C₁₈H₂₈N₂O₃Si
348.51 g/mol

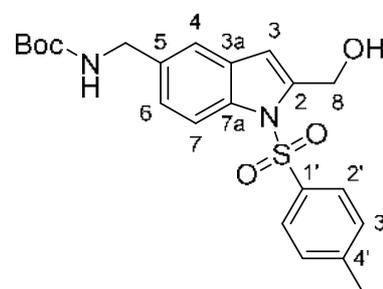
5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(hydroxymethyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)-(2-trimethylsilyl)-indol **61**

Synthese 1:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 6 durchgeführt. Es wurden 100 mg (0.199 mmol) *O*-*tert*-Butyl-[4-*N*-(toluolsulfonylamino)-3-iodbenzyl]carbammat **56**, 8 mg (0.2 mmol) Lithiumchlorid, 42 mg (0.40 mmol, 2 Äquiv.) Natriumcarbonat, 12 mg (0.010 mmol, 0.05 Äquiv.) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), sowie 59 μ L (51 mg, 0.40 mmol, 2 Äquiv.) 3-Trimethylsilyl-2-propin-1-ol **65** in 3 mL abs. DMF eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 47 Stunden.

Das gewünschte Produkt **61** konnte nicht erhalten werden. Stattdessen wurde das 2- sowie das 3-substituierte desilylierte Indol **72** und **73** isoliert.

Ausbeute: 43 mg (0.10 mmol, 50%) eines gelben Sirups. - **DC:** R_f-Wert (PE/EE 2:1 v/v): 0.16. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.92 (d, ³J_{H,H} = 8.6 Hz, 1H, H-7), 7.80 (d, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, 2H, H-2'), 7.35 (d,



C₂₂H₂₆N₂O₅S
430.52 g/mol

$^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 4H, H-4, H-3', BocNH), 7.16 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, 1H, H-6), 6.71 (s, 1H, H-3), 5.50 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.8$ Hz, 1H, OH), 4.84 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.6$ Hz, 2H, H-8), 4.15 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.8$ Hz, 2H, BnCH₂), 2.31 (s, 3H, TosCH₃), 1.38 (s, 9H, 3xBocCH₃). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (126 MHz, DMSO-*d*₆): 155.8 (BocC=O), 145.4 (C-4'), 142.6 (C-2), 135.6 (C-5), 135.1 (C-7a), 134.6 (C-1'), 130.1 (C-3'), 129.2 (C-3a), 126.6 (C-2'), 123.5 (C-6), 118.9 (C-4), 113.6 (C-7), 108.8 (C-3), 77.8 (BocC(CH₃)₃), 57.5 (C-8), 43.2 (BnCH₂), 28.3 (BocC(CH₃)₃), 21.0 (TosCH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3340, 2973, 2928, 1684, 1515, 1446, 1364, 1224, 1159, 1089, 811, 667, 584, 570, 541. - **HRMS** (ESI⁺, *m/z*): [M+Na]⁺ ber.: 453.1455, gef.: 453.1453.

Ausbeute: 13 mg (0.030 mmol, 15%) eines gelben

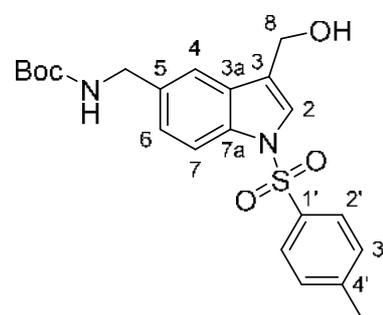
Sirups. - **DC**: R_f-Wert (PE/EE 2:1 v/v): 0.08. - **$^1\text{H-NMR}$** :

δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 7.85 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, 1H, H-7), 7.82 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, 2H, H-2'), 7.59 (s, 1H, H-2), 7.46 (s, 1H, H-4), 7.36 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, 3H, H-3', BocNH), 7.22 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, 1H, H-6), 5.12 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.4$ Hz, 1H, OH), 4.57 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$ Hz, 2H, H-8), 4.16 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.1$ Hz, 2H, BnCH₂), 2.31 (s, 3H, TosCH₃), 1.38 (s, 9H, 3xBocCH₃). - **$^{13}\text{C-NMR}$** : δ [ppm] (151 MHz,

DMSO-*d*₆): 155.7 (BocC=O), 145.4 (C-4'), 135.2 (C-5), 134.1 (C-1'), 133.6 (C-7a), 130.2 (C-3'), 129.5 (C-3a), 126.6 (C-2'), 124.1 (C-6), 123.7 (C-3), 123.5 (C-2), 118.6 (C-4), 112.8 (C-7), 77.7 (BocC(CH₃)₃), 55.0 (C-8), 43.4 (BnCH₂), 28.2 (BocC(CH₃)₃), 21.1 (TosCH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3350, 2976, 2929, 1690, 1509, 1448, 1365, 1249, 1164, 1119, 1093, 811, 668, 587, 533. - **HRMS** (ESI⁺, *m/z*): [M+Na]⁺ ber.: 453.1455, gef.: 453.1456.

Synthese 2:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 6 durchgeführt. Es wurden 100 mg (0.199 mmol) *O*-*tert*-Butyl-[4-*N*-(toluolsulfonylamino)-3-iodbenzyl]carbamat **56**, 8 mg (0.2 mmol) Lithiumchlorid, 138 mg (0.996 mmol, 5 Äquiv.) Kaliumcarbonat, 12 mg (0.010 mmol, 0.05 Äquiv.) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), sowie 59 μL (51 mg, 0.40 mmol, 2 Äquiv.) 3-Trimethylsilyl-2-propin-1-ol **65** in 3 mL abs. DMF eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 3.5 Tage.



73

C₂₂H₂₆N₂O₅S
430.52 g/mol

Das gewünschte Produkt **61** konnte nicht erhalten werden. Stattdessen wurden 34 mg (0.079 mmol, 40%) des 2-substituierten desilylierten Indols **72** und 9.5 mg (0.022 mmol, 11%) des 3-substituierten desilylierten Indols **73** isoliert. Die analytischen Daten entsprechen den oben angegebenen.

Synthese 3:

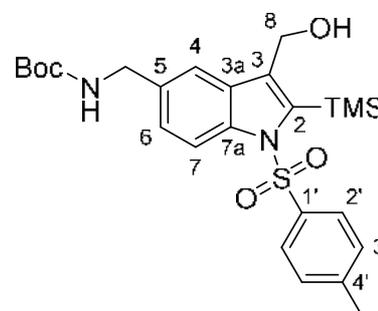
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 6 durchgeführt. Es wurden 100 mg (0.199 mmol) *O*-*tert*-Butyl-[4-*N*-(toluolsulfonylamino)-3-iodbenzyl]carbammat **56**, 8 mg (0.2 mmol) Lithiumchlorid, 82 mg (0.10 mmol, 5 Äquiv.) Natriumacetat, 12 mg (0.010 mmol, 0.05 Äquiv.) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), sowie 59 μ L (51 mg, 0.40 mmol, 2 Äquiv.) 3-Trimethylsilyl-2-propin-1-ol **65** in 3 mL abs. DMF eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 4 Tage.

Das gewünschte Produkt **61** konnte nicht erhalten werden. Stattdessen wurden 9.9 mg (0.023 mmol, 12%) des 2-substituierten desilylierten Indols **72** und 23 mg (0.054 mmol, 27%) des 3-substituierten desilylierten Indols **73** isoliert. Die analytischen Daten entsprechen den oben angegebenen.

Synthese 4:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 6 durchgeführt. Es wurden 100 mg (0.199 mmol) *O*-*tert*-Butyl-[4-*N*-(toluolsulfonylamino)-3-iodbenzyl]carbammat **56**, 8 mg (0.2 mmol) Lithiumchlorid, 321 mg (0.996 mmol, 5 Äquiv.) Tetrabutylammoniumbromid, 12 mg (0.010 mmol, 0.05 Äquiv.) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), sowie 59 μ L (51 mg, 0.40 mmol, 2 Äquiv.) 3-Trimethylsilyl-2-propin-1-ol **65** in 3 mL abs. DMF eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 71 Stunden.

Ausbeute: 8.8 mg (0.018 mmol, 9%) eines braunen Sirups. - **DC:** R_f -Wert (PE/EE 2:1 v/v): 0.16. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO- d_6): 7.74 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, 1H, H-7), 7.50 (s, 1H, H-4), 7.45 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, 2H, H-2'), 7.35 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.6$ Hz, 1H, BocNH), 7.25 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 2H, H-3'), 7.16 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, 1H, H-6), 5.03 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 4.8$ Hz, 1H, OH), 4.63 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 4.7$ Hz, 2H, H-8), 4.13 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.9$ Hz, 2H, BnCH₂), 2.25 (s, 3H, TosCH₃), 1.38 (s, 9H, 3xBocCH₃), 0.50 (s, 9H, 3xTMS-CH₃). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO- d_6): 155.7 (BocC=O), 144.6

**61**

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSi}$
502.70 g/mol

(C-4'), 139.2 (C-2), 137.4 (C-7a), 137.2 (C-3), 135.6 (C-5), 134.3 (C-1'), 131.8 (C-3a), 129.8 (C-3'), 126.1 (C-2'), 124.7 (C-6), 118.4 (C-4), 114.3 (C-7), 77.8 (BocC(CH₃)₃), 54.5 (C-8), 43.3 (BnCH₂), 28.2 (BocC(CH₃)₃), 20.9 (TosCH₃), 2.2 (TMS-CH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3335, 2975, 2928, 1693, 1516, 1450, 1362, 1246, 1170, 1086, 1023, 1004, 846, 762, 590. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M-OH]⁺ ber.: 485.1930, gef.: 485.1922.

Synthese 5:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 6 durchgeführt. Es wurden 100 mg (0.199 mmol) *O-tert*-Butyl-[4-*N*-(toluolsulfonylamino)-3-iodbenzyl]carbammat **56**, 8 mg (0.2 mmol) Lithiumchlorid, 0.45 mL (0.30 g, 3.0 mmol, 15 Äquiv.) abs. Triethylamin, 12 mg (0.010 mmol, 0.05 Äquiv.) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), sowie 59 μ L (51 mg, 0.40 mmol, 2 Äquiv.) 3-Trimethylsilyl-2-propin-1-ol **65** in 3 mL abs. DMF eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 65 Stunden.

Das gewünschte Produkt **61** konnte nicht erhalten werden. Stattdessen wurden 32 mg (0.075 mmol, 38%) des 3-substituierten desilylierten Indols **73** isoliert. Die analytischen Daten entsprechen den oben angegebenen.

Synthese 6:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 6 durchgeführt. Es wurden 100 mg (0.199 mmol) *O-tert*-Butyl-[4-*N*-(toluolsulfonylamino)-3-iodbenzyl]carbammat **56**, 8 mg (0.2 mmol) Lithiumchlorid, 106 mg (0.996 mmol, 5 Äquiv.) Natriumcarbonat, 3 mg (0.01 mmol, 0.05 Äquiv.) Palladium(II)acetat, sowie 59 μ L (51 mg, 0.40 mmol, 2 Äquiv.) 3-Trimethylsilyl-2-propin-1-ol **65** in 3 mL abs. DMF eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 64 Stunden.

Das gewünschte Produkt **61** konnte nicht erhalten werden. Stattdessen wurden 14 mg (0.032 mmol, 16%) des 2-substituierten desilylierten Indols **72** und 26 mg (0.061 mmol, 30%) des 3-substituierten desilylierten Indols **73** isoliert. Die analytischen Daten entsprechen den oben angegebenen.

Synthese 7:

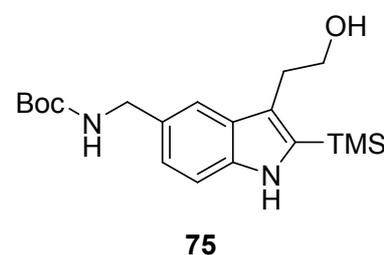
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 6 durchgeführt. Es wurden 698 mg (1.39 mmol) *O-tert*-Butyl-[4-*N*-(toluolsulfonylamino)-3-iodbenzyl]carbammat **56**, 59 mg (1.4 mmol) Lithiumchlorid, 779 mg (6.95 mmol, 5 Äquiv.) Triethylendiamin, 16 mg (0.069 mmol, 0.05 Äquiv.) Palladium(II)acetat, sowie 0.62 mL (0.54 g, 4.2 mmol, 3 Äquiv.) 3-
178

Trimethylsilyl-2-propin-1-ol **65** in 20 mL abs. DMF eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 19 Stunden.

Das gewünschte Produkt **61** konnte nicht erhalten werden. Stattdessen wurden 162 mg (0.376 mmol, 27%) des 3-substituierten desilylierten Indols **73** isoliert. Die analytischen Daten entsprechen den oben angegebenen.

5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(hydroxyethyl)-(2-trimethylsilyl)-1*H*-indol **75**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 6 durchgeführt. Es wurden 124 mg (0.357 mmol) *O*-*tert*-Butyl-(4-amino-3-iodbenzyl)carbammat **55**, 15 mg (0.36 mmol) Lithiumchlorid, 0.50 mL (0.36 g, 3.6 mmol, 10 Äquiv.) abs. Triethylamin, 8 mg (0.04 mmol, 0.1 Äquiv.) Palladium(II)-acetat, sowie 0.18 mL (0.15 g, 1.1 mmol, 3 Äquiv.) 4-Trimethylsilyl-3-butin-1-ol **65** in 6 mL abs. DMF eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 23 Stunden.



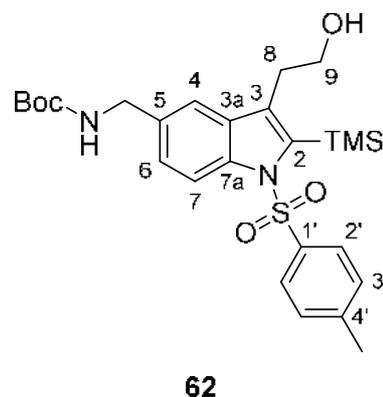
$C_{19}H_{30}N_2O_3Si$
362.54 g/mol

Das gewünschte Produkt **75** konnte nicht erhalten werden.

5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(hydroxyethyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)-(2-trimethylsilyl)-indol **62**

Synthese 1:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 6 durchgeführt. Es wurden 100 mg (0.199 mmol) *O*-*tert*-Butyl-[4-*N*-(toluolsulfonylamino)-3-iodbenzyl]carbammat **56**, 8 mg (0.2 mmol) Lithiumchlorid, 0.15 mL (0.10 g, 1.0 mmol, 5 Äquiv.) abs. Triethylamin, 12 mg (0.010 mmol, 0.05 Äquiv.) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), sowie 0.10 mL (85 mg, 0.60 mmol, 3 Äquiv.) 4-Trimethylsilyl-3-butin-1-ol **66** in 3 mL abs. DMF eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 46 Stunden.



$C_{26}H_{36}N_2O_5SSi$
516.72 g/mol

Ausbeute: 28 mg (0.054 mmol, 27%) eines gelben Sirups. - **DC:** R_f-Wert (PE/EE 1:1 v/v): 0.28. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 7.72 (d, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, 1H, H-7), 7.42 (d, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 2H, H-2'), 7.38-7.33 (m, 2H, H-4, BocNH), 7.24 (d, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 2H, H-3'), 7.14 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.1 Hz, 1H, H-6), 4.83 (t, ³J_{H,H} = 5.1 Hz, 1H, OH), 4.13 (d, ³J_{H,H} = 6.0 Hz, 2H, BnCH₂), 3.51 (q, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 2H, H-9), 2.94 (t, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 2H, H-8), 2.25 (s, 3H, TosCH₃), 1.38 (s, 9H, 3xBocCH₃), 0.49 (s, 9H, 3xTMS-CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 155.8 (BocC=O), 144.5 (C-4'), 138.4 (C-2), 137.5 (C-7a), 135.7 (C-5), 134.4 (C-3), 134.3 (C-1'), 132.3 (C-3a), 129.7 (C-3'), 125.9 (C-2'), 124.8 (C-6), 117.7 (C-4), 114.5 (C-7), 77.8 (BocC(CH₃)₃), 61.6 (C-9), 43.2 (BnCH₂), 28.8 (C-8), 28.2 (BocC(CH₃)₃), 20.9 (TosCH₃), 2.5 (TMS-CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3367, 2975, 2874, 1687, 1515, 1454, 1363, 1248, 1170, 1087, 1041, 843, 670. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 539.2006, gef.: 539.2010.

Synthese 2:

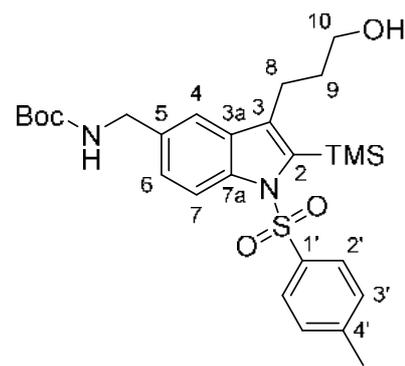
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 6 durchgeführt. Es wurden 100 mg (0.199 mmol) *O-tert*-Butyl-[4-*N*-(toluolsulfonylamino)-3-iodbenzyl]carbammat **56**, 8 mg (0.2 mmol) Lithiumchlorid, 112 mg (0.996 mmol, 5 Äquiv.) Triethylendiamin, 3 mg (0.01 mmol, 0.05 Äquiv.) Palladium(II)acetat, sowie 0.10 mL (85 mg, 0.60 mmol, 3 Äquiv.) 4-Trimethylsilyl-3-butin-1-ol **66** in 3 mL abs. DMF eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 48 Stunden.

Es wurden 57 mg (0.11 mmol, 55%) des gewünschten Produktes **62** erhalten. Die analytischen Daten entsprechen den oben angegebenen.

5-(*O-tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(hydroxypropyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)-(2-trimethylsilyl)-indol **63**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 6 durchgeführt. Es wurden 100 mg (0.199 mmol) *O-tert*-Butyl-[4-*N*-(toluolsulfonylamino)-3-iodbenzyl]carbammat **56**, 8 mg (0.2 mmol) Lithiumchlorid, 112 mg (0.996 mmol, 5 Äquiv.) Triethylendiamin, 3 mg (0.01 mmol, 0.05 Äquiv.) Palladium(II)acetat, sowie 0.11 mL (93 mg, 0.60 mmol, 3 Äquiv.) 5-Trimethylsilyl-4-pentin-1-ol **67** in 3 mL abs. DMF eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 24 Stunden.

Ausbeute: 85 mg (0.16 mmol, 80%) eines gelben Sirups. - **DC:** R_F-Wert (PE/EE 1:1 v/v): 0.28. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.76 (d, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, 1H, H-7), 7.41 (d, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 2H, H-2'), 7.37-7.31 (m, 2H, H-4, BocNH), 7.23 (d, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, 2H, H-3'), 7.15 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.2 Hz, 1H, H-6), 4.51 (t, ³J_{H,H} = 4.9 Hz, 1H, OH), 4.13 (d, ³J_{H,H} = 5.9 Hz, 2H, BnCH₂), 3.38 (q, ³J_{H,H} = 5.8 Hz, 2H, H-10), 2.82-2.75 (m, 2H, H-8), 2.24 (s, 3H, TosCH₃), 1.70-1.60 (m, 2H, H-9), 1.38 (s, 9H, 3xBocCH₃), 0.49 (s, 9H, 3xTMS-CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 155.8 (BocC=O), 144.5 (C-4'), 138.3 (C-2), 137.8 (C-7a), 137.4 (C-3), 135.8 (C-5), 134.0 (C-1'), 132.3 (C-3a), 129.6 (C-3'), 126.0 (C-2'), 124.8 (C-6), 117.7 (C-4), 114.7 (C-7), 77.8 (BocC(CH₃)₃), 60.1 (C-10), 43.2 (BnCH₂), 33.9 (C-9), 28.2 (BocC(CH₃)₃), 21.6 (C-8), 20.9 (TosCH₃), 2.3 (TMS-CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3400, 2974, 1688, 1517, 1454, 1363, 1247, 1170, 1085, 1054, 842, 670. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 553.2163, gef.: 553.2166.

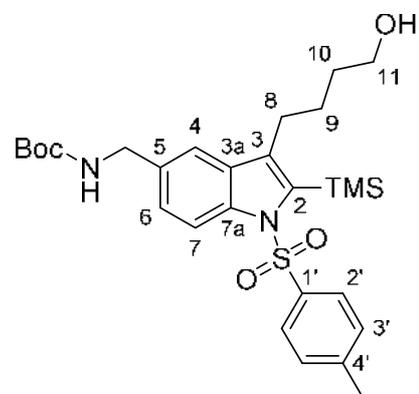
**63**

C₂₇H₃₈N₂O₅SSi
530.75 g/mol

5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(hydroxybutyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)-(2-trimethylsilyl)-indol **64**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 6 durchgeführt. Es wurden 100 mg (0.199 mmol) *O*-*tert*-Butyl-[4-*N*-(toluolsulfonylamino)-3-iodbenzyl]carbammat **56**, 8 mg (0.2 mmol) Lithiumchlorid, 112 mg (0.996 mmol, 5 Äquiv.) Triethylendiamin, 3 mg (0.01 mmol, 0.05 Äquiv.) Palladium(II)acetat, sowie 0.12 mL (0.10 g, 0.60 mmol, 3 Äquiv.) 6-Trimethylsilyl-5-hexin-1-ol **68** in 3 mL abs. DMF eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 19 Stunden.

Ausbeute: 86 mg (0.16 mmol, 79%) eines gelben Sirups. - **DC:** R_F-Wert (PE/EE 2:1 v/v): 0.14. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.76 (d, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, 1H, H-7), 7.40 (d, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 2H, H-2'), 7.37-7.31 (m, 2H, H-4, BocNH), 7.23 (d, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, 2H, H-3'), 7.15 (dd, ³J_{H,H} = 8.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.2 Hz, 1H, H-6), 4.40 (t, ³J_{H,H} = 5.0 Hz, 1H, OH), 4.13 (d, ³J_{H,H} =

**64**

C₂₈H₄₀N₂O₅SSi
544.78 g/mol

6.0 Hz, 2H, BnCH₂), 3.43-3.35 (m, 2H, H-11), 2.74 (t, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, 2H, H-8), 2.24 (s, 3H, TosCH₃), 1.59-1.49 (m, 2H, H-9), 1.48-1.39 (m, 2H, H-10), 1.38 (s, 9H, 3xBocCH₃), 0.49 (s, 9H, 3xTMS-CH₃). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-d₆): 155.8 (BocC=O), 144.5 (C-4'), 138.6 (C-2), 137.8 (C-7a), 137.4 (C-3), 135.8 (C-5), 133.9 (C-1'), 132.4 (C-3a), 129.6 (C-3'), 126.0 (C-2'), 124.8 (C-6), 117.6 (C-4), 114.7 (C-7), 77.8 (BocC(CH₃)₃), 60.4 (C-11), 43.2 (BnCH₂), 32.2 (C-10), 28.2 (BocC(CH₃)₃), 27.4 (C-9), 24.7 (C-8), 20.9 (TosCH₃), 2.3 (TMS-CH₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3400, 2976, 2934, 2870, 1690, 1516, 1453, 1363, 1246, 1170, 1085, 1045, 843, 699. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 567.2319, gef.: 567.2329.

5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(hydroxyethyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)-indol 76

Die Reaktion wurde gemäß AAV 7 durchgeführt. Es wurden 21 mg (0.041 mmol) 5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(hydroxyethyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)-(2-trimethylsilyl)-indol **62** und 49 μ L (49 μ mol) einer 1 M Tetrabutylammoniumfluorid-THF-Lösung in 1 mL abs. Tetrahydrofuran eingesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 2:1 v/v \rightarrow EE).

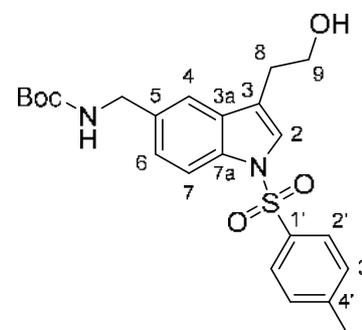
Ausbeute: 15 mg (0.034 mmol, 84%) eines farblosen

Sirups. - **DC:** R_F-Wert (PE/EE 1:1 v/v): 0.17. - ¹H-NMR:

δ [ppm] (600 MHz, DMSO-d₆): 7.82 (d, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, 1H, H-7), 7.80 (d, ³J_{H,H} = 8.3 Hz, 2H, H-2'), 7.55 (s, 1H, H-2), 7.40 (s, 1H, H-4), 7.39-7.32 (m, 3H, H-3', BocNH), 7.20 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.8 Hz, 1H, H-6), 4.75 (t, ³J_{H,H} = 5.3 Hz, 1H, OH), 4.17 (d, ³J_{H,H} = 6.1 Hz, 2H, BnCH₂), 3.67-3.63 (m, 2H, H-9), 2.77-2.73 (m, 2H, H-8),

2.29 (s, 3H, TosCH₃), 1.38 (s, 9H, 3xBocCH₃). - ¹³C-

NMR: δ [ppm] (151 MHz, DMSO-d₆): 155.8 (BocC=O), 145.3 (C-4'), 135.3 (C-5), 134.2 (C-1'), 133.4 (C-7a), 131.0 (C-3a), 130.2 (C-3'), 126.6 (C-2'), 124.0 (C-2, C-6), 120.4 (C-3), 118.0 (C-4), 113.1 (C-7), 77.9 (BocC(CH₃)₃), 60.2 (C-9), 43.4 (BnCH₂), 28.3 (BocC(CH₃)₃), 28.1 (C-8), 21.0 (TosCH₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3392, 2975, 2929, 1689, 1513, 1446, 1364, 1249, 1167, 1120, 1094, 812, 667, 587. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 467.1611, gef.: 467.1615.



76

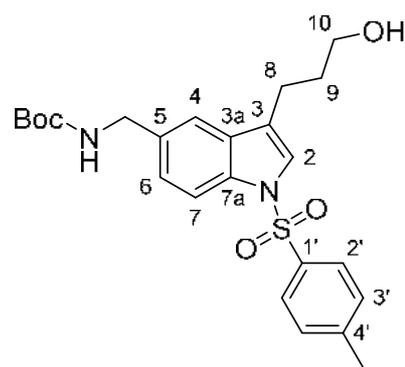
C₂₃H₂₈N₂O₅S
444.54 g/mol

5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(hydroxypropyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)-indol 77

Die Reaktion wurde gemäß AAV 7 durchgeführt. Es wurden 73 mg (0.14 mmol) 5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(hydroxypropyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)-(2-trimethylsilyl)-indol **63** und 165 μ L (165 μ mol) einer 1 M Tetrabutylammoniumfluorid-THF-Lösung in 3.4 mL abs. Tetrahydrofuran eingesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE).

Ausbeute: 57 mg (0.13 mmol, 90%) eines farblosen Sirups. - **DC:** R_f -Wert (PE/EE 1:1 v/v): 0.12. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO- d_6): 7.83 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, 1H, H-7), 7.80 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, 2H, H-2'), 7.50 (s, 1H, H-2), 7.39 (s, 1H, H-4), 7.38-7.31 (m, 3H, H-3', BocNH), 7.21 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, 1H, H-6), 4.50 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.1$ Hz, 1H, OH), 4.17 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 2H, BnCH₂), 3.42 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 5.8$ Hz, 2H, H-10), 2.64 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, 2H, H-8), 2.30 (s, 3H, TosCH₃), 1.75 (quin, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 2H, H-9), 1.38 (s, 9H, 3xBocCH₃).

- **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO- d_6): 155.8 (BocC=O), 145.2 (C-4'), 135.4 (C-5), 134.1 (C-1'), 133.6 (C-7a), 130.7 (C-3a), 130.1 (C-3'), 126.5 (C-2'), 124.0 (C-6), 123.4 (C-2), 123.0 (C-3), 117.9 (C-4), 113.1 (C-7), 77.8 (BocC(CH₃)₃), 60.0 (C-10), 43.3 (BnCH₂), 31.6 (C-9), 28.2 (BocC(CH₃)₃), 21.0 (TosCH₃), 20.6 (C-8). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3411, 2930, 1687, 1511, 1446, 1364, 1272, 1166, 1120, 1094, 980, 811, 667, 587. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 481.1767, gef.: 481.1774.



77

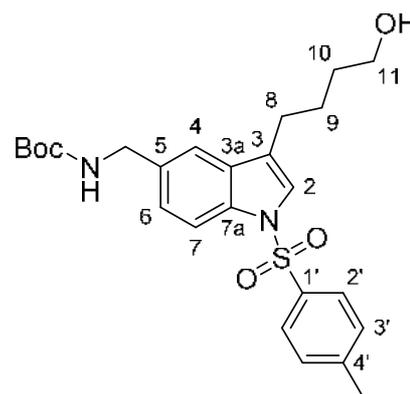
C₂₄H₃₀N₂O₅S
458.57 g/mol

5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(hydroxybutyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)-indol 78

Die Reaktion wurde gemäß AAV 7 durchgeführt. Es wurden 69 mg (0.13 mmol) 5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(hydroxybutyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)-(2-trimethylsilyl)-indol **64** und 152 μ L (152 μ mol) einer 1 M Tetrabutylammoniumfluorid-THF-Lösung in 3.1 mL abs. Tetrahydrofuran eingesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 1:2 v/v \rightarrow EE).

Ausbeute: 55 mg (0.12 mmol, 92%) eines farblosen Feststoffs. - **DC:** R_f -Wert (PE/EE 1:1 v/v): 0.16. - **Smp.:** 100 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO- d_6): 7.83 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, 1H, H-7), 7.79 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, 2H, H-2'), 7.50 (s, 1H, H-2), 7.39 (s, 1H, H-4), 7.38-7.31 (m, 3H, H-3', BocNH), 7.20 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.3$ Hz, 1H, H-6), 4.37 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.2$ Hz, 1H, OH), 4.17 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 2H, BnCH₂), 3.41 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 2H, H-11), 2.60 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 2H, H-8), 2.29 (s, 3H, TosCH₃), 1.68-1.59 (m, 2H, H-9), 1.48-1.40 (m, 2H, H-10), 1.38 (s, 9H, 3xBocCH₃). -

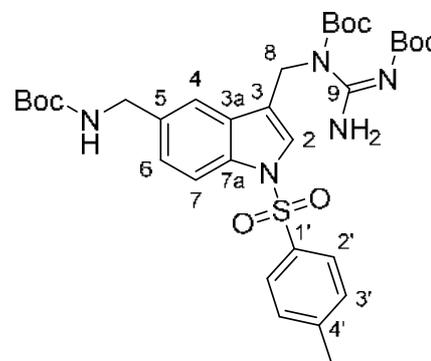
$^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (101 MHz, DMSO- d_6): 155.4 (BocC=O), 145.2 (C-4'), 135.3 (C-5), 134.1 (C-1'), 133.6 (C-7a), 130.7 (C-3a), 130.1 (C-3'), 126.5 (C-2'), 124.0 (C-6), 123.4 (C-2), 123.2 (C-3), 117.9 (C-4), 113.1 (C-7), 77.8 (BocC(CH₃)₃), 60.4 (C-11), 43.3 (BnCH₂), 32.1 (C-10), 28.2 (BocC(CH₃)₃), 25.0 (C-9), 24.0 (C-8), 21.0 (TosCH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3496, 3391, 2980, 2936, 1688, 1530, 1448, 1359, 1276, 1165, 1130, 1051, 1034, 814, 667, 577. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 495.1924, gef.: 495.1920.

**78**

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$
472.60 g/mol

5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(1-*N,N'*-bis-*tert*-butoxycarbonylguanidinomethyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)indol **57**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 8 durchgeführt. Es wurden 233 mg (0.541 mmol) 5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(hydroxymethyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)-indol **73**, 213 mg (0.812 mmol) Triphenylphosphin, 210 mg (0.812 mmol) *N,N'*-Bis-*tert*-butoxycarbonylguanidin, sowie 0.16 mL (0.16 g, 0.81 mmol) Diisopropylazodicarboxylat in 8 mL abs. THF eingesetzt. Das Rohprodukt wurde mehrfach säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 4:1 → 2:1 v/v; Toluol/EE 4:1 v/v).

**57**

$\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$
671.80 g/mol

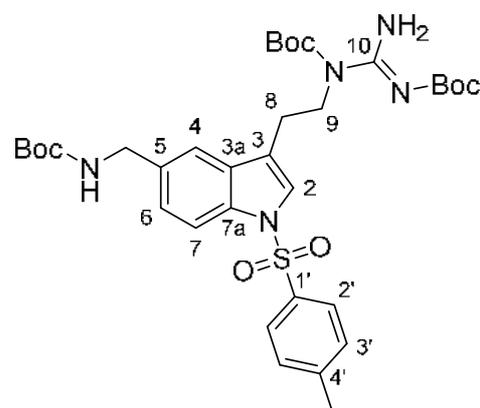
Ausbeute: 234 mg (0.349 mmol, 64%) eines farblosen Schaums. - **DC:** R_f -Wert (Toluol/EE 4:1 v/v): 0.53. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-

d_6): 9.06 (brs, 2H, NH₂), 7.88 (d, $^3J_{H,H} = 8.6$ Hz, 1H, H-7), 7.78 (d, $^3J_{H,H} = 8.3$ Hz, 2H, H-2'), 7.60 (s, 2H, H-2, H-4), 7.34 (d, $^3J_{H,H} = 8.2$ Hz, 3H, H-3', BocNH), 7.25 (d, $^3J_{H,H} = 8.6$ Hz, 1H, H-6), 5.09 (s, 2H, H-8), 4.17 (d, $^3J_{H,H} = 5.8$ Hz, 2H, BnCH₂), 2.30 (s, 3H, TosCH₃), 1.43 (s, 9H, 3xBocCH₃), 1.38 (s, 9H, 3xBocCH₃), 1.36 (s, 9H, 3xBocCH₃). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (101 MHz, DMSO- d_6): 162.6 (C-9), 159.2, 155.7, 153.7 (BocC=O), 145.5 (C-4'), 135.3 (C-5), 134.0 (C-1'), 133.2 (C-7a), 130.2 (C-3'), 129.3 (C-3a), 126.5 (C-2'), 125.3 (C-2), 124.3 (C-6), 119.6 (C-3), 118.7 (C-4), 113.1 (C-7), 83.9, 77.9, 77.8 (BocC(CH₃)₃), 43.4 (BnCH₂), 38.9 (C-8), 28.2, 28.0, 27.5 (BocC(CH₃)₃), 21.0 (TosCH₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3390, 3271, 2977, 2931, 1711, 1610, 1507, 1366, 1288, 1238, 1142, 1119, 1027, 981, 811, 699. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 672.3062, gef.: 672.3061.

5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(2-*N,N'*-bis-*tert*-butoxycarbonylguanidinoethyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)indol **58**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 8 durchgeführt. Es wurden 146 mg (0.328 mmol) 5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(hydroxyethyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)indol **76**, 129 mg (0.493 mmol) Triphenylphosphin, 128 mg (0.493 mmol) *N,N'*-Bis-*tert*-butoxycarbonylguanidin, sowie 0.10 mL (0.10 g, 0.49 mmol) Diisopropylazodicarboxylat in 5 mL abs. THF eingesetzt. Das Rohprodukt wurde mehrfach säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 4:1 → 1:1 v/v; Toluol/EE 4:1 v/v).

Ausbeute: 162 mg (0.236 mmol, 72%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (PE/EE 2:1 v/v): 0.45. - **Smp.:** 69 °C. - $^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (400 MHz, DMSO- d_6): 9.13 (brs, 2H, NH₂), 7.86 (d, $^3J_{H,H} = 8.5$ Hz, 1H, H-7), 7.82 (d, $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, 2H, H-2'), 7.52 (s, 1H, H-2), 7.45 (s, 1H, H-4), 7.37-7.30 (m, 3H, H-3', BocNH), 7.24 (d, $^3J_{H,H} = 8.6$ Hz, 1H, H-6), 4.17 (d, $^3J_{H,H} = 6.0$ Hz, 2H, BnCH₂), 4.07 (t, $^3J_{H,H} = 6.9$ Hz, 2H, H-9), 2.88 (t, $^3J_{H,H} = 6.8$ Hz, 2H, H-8), 2.30 (s, 3H, TosCH₃), 1.43 (s, 9H, 3xBocCH₃), 1.38 (s, 9H, 3xBocCH₃), 1.21 (s, 9H, 3xBocCH₃). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (101 MHz, DMSO- d_6): 163.0 (C-10),

**58**

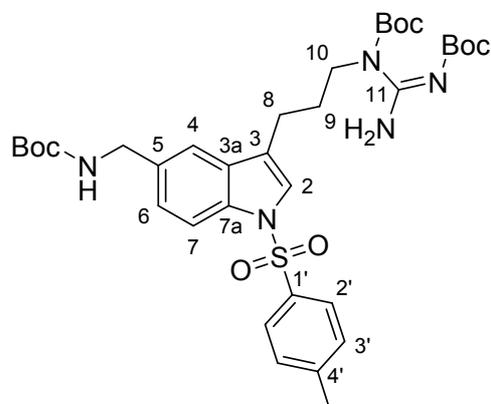
C₃₄H₄₇N₅O₈S
685.83 g/mol

159.4, 155.7, 154.0 (BocC=O), 145.2 (C-4'), 135.3 (C-5), 134.1 (C-1'), 133.5 (C-7a), 130.6 (C-3a), 130.1 (C-3'), 126.6 (C-2'), 124.1 (C-6), 123.9 (C-2), 119.8 (C-3), 118.1 (C-4), 113.1 (C-7), 83.3, 77.7, 77.7 (BocC(CH₃)₃), 43.7 (C-9), 43.5 (BnCH₂), 28.2, 28.0, 27.1 (BocC(CH₃)₃), 23.8 (C-8), 21.0 (TosCH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3381, 2924, 2854, 1710, 1607, 1507, 1449, 1366, 1270, 1246, 1168, 1143, 1116, 1093, 982, 853, 667, 587. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 686.3218, gef.: 686.3230.

5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(3-*N,N'*-bis-*tert*-butoxycarbonyl-guanidinopropyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)indol **59**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 8 durchgeführt. Es wurden 218 mg (0.475 mmol) 5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(hydroxypropyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)indol **77**, 187 mg (0.713 mmol) Triphenylphosphin, 185 mg (0.713 mmol) *N,N'*-Bis-*tert*-butoxycarbonyl-guanidin, sowie 0.14 mL (0.14 g, 0.71 mmol) Diisopropylazodicarboxylat in 7.1 mL abs. THF eingesetzt. Das Rohprodukt wurde mehrfach säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 4:1 → 1:1 v/v; Toluol/EE 4:1 v/v).

Ausbeute: 212 mg (0.303 mmol, 63%) eines farblosen Feststoffes. - **DC**: R_f-Wert (PE/EE 2:1 v/v): 0.43. - **Smp.**: 126 °C. - **¹H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9.07 (brs, 2H, NH₂), 7.86-7.79 (m, 3H, H-7, H-2'), 7.59 (s, 1H, H-2), 7.39 (s, 1H, H-4), 7.34 (d, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 3H, H-3', BocNH), 7.21 (d, ³J_{H,H} = 8.6 Hz, 1H, H-6), 4.17 (d, ³J_{H,H} = 5.9 Hz, 2H, BnCH₂), 3.81-3.73 (m, 2H, H-10), 2.63 (t, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 2H, H-8), 2.29 (s, 3H, TosCH₃), 1.86 (quin, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 2H, H-9), 1.41 (s, 9H, 3xBocCH₃), 1.37 (s, 9H, 3xBocCH₃), 1.18 (s, 9H, 3xBocCH₃). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 163.0 (C-11), 159.6, 155.7, 154.0 (BocC=O), 145.1 (C-4'), 135.3 (C-5), 134.2 (C-1'), 133.7 (C-7a), 130.6 (C-3a), 130.1 (C-3'), 126.6 (C-2'), 124.1 (C-6), 123.6 (C-2), 122.1 (C-3), 117.8 (C-4), 113.1 (C-7), 83.1, 77.7, 77.7 (BocC(CH₃)₃), 43.7 (C-10), 43.2 (BnCH₂), 28.2, 28.0 (BocC(CH₃)₃), 27.2 (C-9), 27.1 (BocC(CH₃)₃), 21.5 (C-8), 21.0 (TosCH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3375, 2925, 2854, 1710, 1609, 1508, 1455, 1366, 1269, 1247, 1144,

**59**

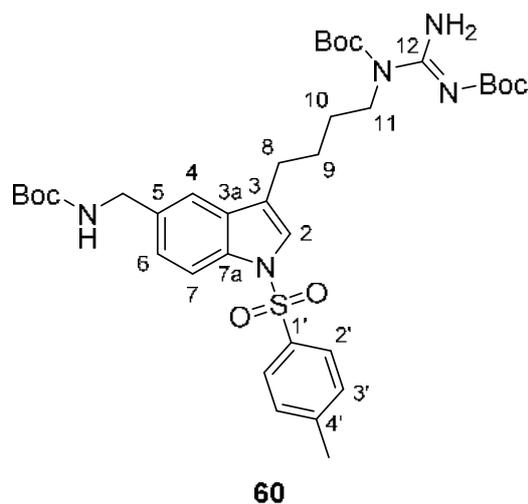
C₃₅H₄₉N₅O₈S
699.86 g/mol

1118, 1092, 980, 812, 667. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 700.3375, gef.: 700.3380.

5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(4-*N,N'*-bis-*tert*-butoxycarbonyl-guanidinobutyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)indol **60**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 8 durchgeführt. Es wurden 207 mg (0.438 mmol) 5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(hydroxybutyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)-indol **78**, 172 mg (0.657 mmol) Triphenylphosphin, 170 mg (0.657 mmol) *N,N'*-Bis-*tert*-butoxycarbonylguanidin, sowie 0.13 mL (0.13 g, 0.66 mmol) Diisopropylazodicarboxylat in 6.6 mL abs. THF eingesetzt. Das Rohprodukt wurde mehrfach säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 4:1 → 1:1 v/v; Toluol/EE 4:1 v/v).

Ausbeute: 249 mg (0.349 mmol, 80%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (PE/EE 2:1 v/v): 0.43. - **Smp.:** 58 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9.09 (brs, 2H, NH₂), 7.84 (d, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, 1H, H-7), 7.77 (d, ³J_{H,H} = 8.3 Hz, 2H, H-2'), 7.51 (s, 1H, H-2), 7.40-7.34 (m, 2H, H-4, BocNH), 7.32 (d, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 2H, H-3'), 7.20 (d, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, 1H, H-6), 4.16 (d, ³J_{H,H} = 6.1 Hz, 2H, BnCH₂), 3.78 (t, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 2H, H-11), 2.65 (t, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 2H, H-8), 2.29 (s, 3H, TosCH₃), 1.63-1.53 (m, 2H, H-9), 1.53-1.43



C₃₆H₅₁N₅O₈S
713.88 g/mol

(m, 2H, H-10), 1.39 (s, 9H, 3xBocCH₃), 1.38 (s, 9H, 3xBocCH₃), 1.35 (s, 9H, 3xBocCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 162.9 (C-12), 159.6, 155.8, 154.2 (BocC=O), 145.2 (C-4'), 135.3 (C-5), 134.1 (C-1'), 133.7 (C-7a), 130.6 (C-3a), 130.0 (C-3'), 126.5 (C-2'), 124.1 (C-3), 123.5 (C-6), 123.0 (C-2), 117.9 (C-4), 113.2 (C-7), 83.2, 77.8, 77.7 (BocC(CH₃)₃), 43.9 (C-11), 43.3 (BnCH₂), 28.2, 28.0 (BocC(CH₃)₃), 27.8 (C-10), 27.4 (BocC(CH₃)₃), 25.4 (C-9), 23.7 (C-8), 21.0 (TosCH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3379, 2975, 2926, 1708, 1605, 1507, 1449, 1365, 1247, 1168, 1143, 1117, 1092, 980, 811, 668. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 714.3531, gef.: 714.3523.

5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(1-*N*-*tert*-butoxycarbonylguanidino-methyl)-1*H*-indol 471

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 9 durchgeführt. Es wurden 208 mg (0.303 mmol) 5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(1-*N,N'*-bis-*tert*-butoxycarbonylguanidinomethyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)indol **57**, sowie 1.20 g (30.0 mmol) Natriumhydroxid in 6 mL abs. Methanol eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 40 Stunden. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 → 9:1 v/v).

Das Produkt wurde unter Abspaltung einer Boc-Schutzgruppe erhalten.

Ausbeute: 53 mg (0.13 mmol, 64%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v):

0.16. - **Smp.:** 114 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz,

DMSO-*d*₆): 11.05 (brs, 1H, NH-1), 10.61 (brs, 1H,

=NH), 8.35 (brs, 2H, NH₂), 7.44 (s, 1H, H-4), 7.40 (brs,

1H, H-2), 7.34 (d, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 1H, H-7), 7.29 (t,

³J_{H,H} = 5.7 Hz, 1H, BocNH), 7.05 (d, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 1H,

H-6), 4.56 (brs, 2H, H-8), 4.19 (d, ³J_{H,H} = 5.5 Hz, 2H,

BnCH₂), 1.43 (s, 9H, 3xBocCH₃), 1.39 (s, 9H, 3xBocCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm]

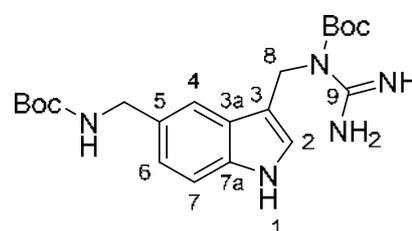
(151 MHz, DMSO-*d*₆): 155.7 (2xBocC=O), 135.5 (C-7a), 128.0 (C-5), 125.5 (C-3a),

124.3 (C-2), 121.0 (C-6), 116.8 (C-4), 111.5 (C-7), 77.5 (2xBocC(CH₃)₃), 44.0

(BnCH₂), 36.5 (C-8), 28.3 (2xBocC(CH₃)₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3291, 2958, 2924, 2870,

1734, 1678, 1637, 1508, 1456, 1366, 1251, 1148, 1023, 971, 777. - **HRMS** (ESI⁺,

m/z): [M+H]⁺ ber.: 418.2449, gef.: 418.2456.



471

C₂₁H₃₁N₅O₄
417.50 g/mol

5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(2-*N*-*tert*-butoxycarbonylguanidino-ethyl)-1*H*-indol 472

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 9 durchgeführt. Es wurden 113 mg (0.165 mmol) 5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(2-*N,N'*-bis-*tert*-butoxycarbonylguanidinoethyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)indol **58**, sowie 0.99 g (25 mmol)

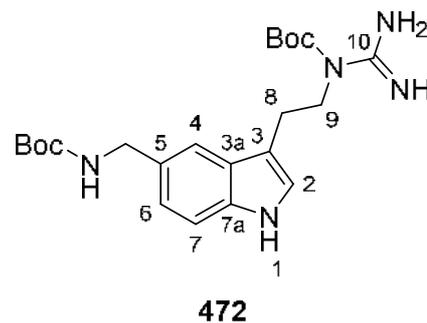
Natriumhydroxid in 5 mL abs. Methanol eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug

42 Stunden. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an

Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 → 9:1 v/v).

Das Produkt wurde unter Abspaltung einer Boc-Schutzgruppe erhalten.

Ausbeute: 67 mg (0.16 mmol, 94%) eines farblosen Sirups. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 v/v): 0.18. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 10.87 (s, 1H, NH-1), 8.72-8.12 (m, 3H, NH_2 , =NH), 7.41 (s, 1H, H-4), 7.30-7.24 (m, 2H, H-7, BocNH), 7.21 (s, 1H, H-2), 7.00 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, 1H, H-6), 4.19 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.9$ Hz, 2H, BnCH_2), 3.57-3.49 (m, 2H, H-9), 2.97-2.88 (m, 2H, H-8), 1.44 (s, 9H, $3 \times \text{BocCH}_3$), 1.39 (s, 9H, $3 \times \text{BocCH}_3$). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 167.0 (C-10), 156.8, 155.8 (BocC=O), 135.4 (C-7a), 130.1 (C-5), 126.8 (C-3a), 123.5 (C-2), 120.0 (C-6), 116.8 (C-4), 111.3 (C-7), 110.4 (C-3), 77.6 ($2 \times \text{BocC}(\text{CH}_3)_3$), 44.1 (BnCH_2), 41.6 (C-9), 28.3, 27.7 ($\text{BocC}(\text{CH}_3)_3$), 24.4 (C-8). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3275, 2922, 2852, 1735, 1678, 1637, 1508, 1456, 1366, 1249, 1147, 1044, 854, 622. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 432.2606, gef.: 432.2619.



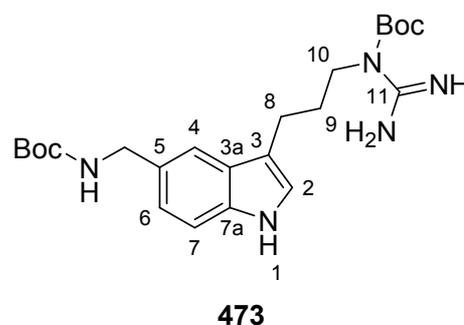
$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4$
431.53 g/mol

5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(3-*N*-*tert*-butoxycarbonylguanidinopropyl)-1*H*-indol **473**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 9 durchgeführt. Es wurden 170 mg (0.243 mmol) 5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(3-*N,N'*-bis-*tert*-butoxycarbonylguanidinopropyl)-1-*N*-(4-toluolsulfonyl)indol **59**, sowie 1.46 g (36.5 mmol) Natriumhydroxid in 7.3 mL abs. Methanol eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 41 Stunden. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99:1 \rightarrow 9:1 v/v).

Das Produkt wurde unter Abspaltung einer Boc-Schutzgruppe erhalten.

Ausbeute: 74 mg (0.17 mmol, 68%) eines farblosen Sirups. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 v/v): 0.16. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 10.74 (s, 1H, NH-1), 8.61-8.02 (m, 3H, NH_2 , =NH), 7.36 (s, 1H, H-4), 7.29-7.25 (m, 2H, H-7, BocNH), 7.12 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, 1H, H-2), 6.98 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz,



$\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4$
445.56 g/mol

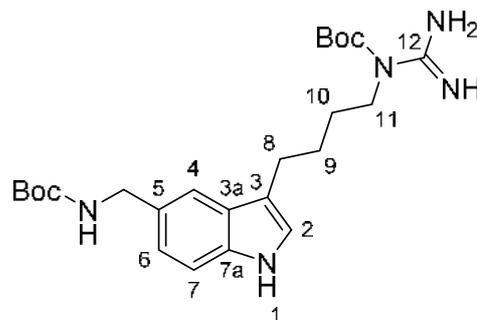
$^4J_{H,H} = 1.2$ Hz, 1H, H-6), 4.18 (d, $^3J_{H,H} = 6.1$ Hz, 2H, BnCH₂), 3.30-3.24 (m, 2H, H-10), 2.70 (t, $^3J_{H,H} = 7.4$ Hz, 2H, H-8), 1.92-1.82 (m, 2H, H-9), 1.46 (s, 9H, 3xBocCH₃), 1.39 (s, 9H, 3xBocCH₃). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 155.7 (2xBocC=O), 135.5 (C-7a), 129.9 (C-5), 126.8 (C-3a), 122.7 (C-2), 120.8 (C-6), 116.7 (C-4), 113.1 (C-3), 111.2 (C-7), 77.5 (2xBocC(CH₃)₃), 44.1 (BnCH₂), 40.7 (C-10), 29.4 (C-9), 28.3, 27.7 (BocC(CH₃)₃), 21.6 (C-8). C-11 konnte nicht detektiert werden. - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3297, 2923, 2853, 1735, 1680, 1637, 1508, 1455, 1365, 1248, 1146, 1043, 846, 776. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 446.2762, gef.: 446.2768.

5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(4-*N*-*tert*-butoxycarbonylguanidino-butyl)-1*H*-indol 474

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 9 durchgeführt. Es wurden 158 mg (0.230 mmol) 5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(4-*N,N'*-bis-*tert*-butoxycarbonylguanidinobutyl)-1-*N*-(4-toluol-sulfonyl)indol **60**, sowie 1.39 g (34.8 mmol) Natriumhydroxid in 7 mL abs. Methanol eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 42 Stunden. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 → 9:1 v/v).

Das Produkt wurde unter Abspaltung einer Boc-Schutzgruppe erhalten.

Ausbeute: 84 mg (0.18 mmol, 79%) eines farblosen Sirups. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.27. - $^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10.71 (s, 1H, NH-1), 8.65-8.01 (m, 3H, NH₂, =NH), 7.35 (s, 1H, H-4), 7.31-7.23 (m, 2H, H-7, BocNH), 7.09 (d, $^3J_{H,H} = 1.9$ Hz, 1H, H-2), 6.97 (d, $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, 1H, H-6), 4.18 (d, $^3J_{H,H} = 6.0$ Hz, 2H, BnCH₂), 3.29-3.20 (m, 2H, H-11), 2.67 (t,



474

C₂₄H₃₇N₅O₄
459.58 g/mol

$^3J_{H,H} = 7.2$ Hz, 2H, H-8), 1.71-1.61 (m, 2H, H-9), 1.61-1.50 (m, 2H, H-10), 1.45 (s, 9H, 3xBocCH₃), 1.39 (s, 9H, 3xBocCH₃). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 165.5 (C-12), 155.8 (2xBocC=O), 135.4 (C-7a), 129.8 (C-5), 127.0 (C-3a), 122.6 (C-2), 120.8 (C-6), 116.8 (C-4), 114.0 (C-3), 111.1 (C-7), 77.5 (2xBocC(CH₃)₃), 44.1 (BnCH₂), 40.8 (C-11), 28.3, 27.7 (BocC(CH₃)₃), 26.8 (C-9, C-10), 24.3 (C-8). - IR: $\tilde{\nu}$

[cm^{-1}]: 3282, 2922, 2853, 1734, 1681, 1637, 1506, 1455, 1365, 1248, 1146, 1043, 1025, 851, 776. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 460.2919, gef.: 460.2927.

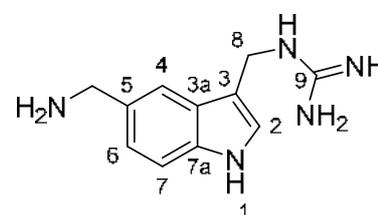
3-(1-Guanidinomethyl)-5-aminomethyl-1H-indol 33

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 10 durchgeführt. Es wurden 53 mg (0.13 mmol) 5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(1-*N*-*tert*-butoxycarbonylguanidinomethyl)-1*H*-indol **471** in 3.1 mL Acetonitril und 3.1 mL 2 M Salzsäurelösung eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 23 Stunden.

Das Produkt wurde als Hydrochlorid erhalten.

Ausbeute: 3.4 mg (0.012 mmol, 9%) eines gelben Sirups.

- **¹H-NMR:** δ [ppm] (500 MHz, DMSO-*d*₆): 11.21 (s, 1H, NH-1), 7.71 (brs, 1H, Guanidino=NH), 7.64 (s, 1H, H-4), 7.46 (s, 1H, Guanidino-NH), 7.44 (d, ³*J*_{H,H} = 8.6 Hz, 1H, H-7), 7.22 (d, ³*J*_{H,H} = 7.8 Hz, 1H, H-2), 6.94-6.90 (m, 1H, H-6), 4.45 (d, ³*J*_{H,H} = 4.5 Hz, 2H, BnCH₂), 4.04 (s, 2H, H-8). Aufgrund der sehr geringen erhaltenen Menge wurde lediglich das ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen und der DHS-Inhibitionsassay durchgeführt.



33

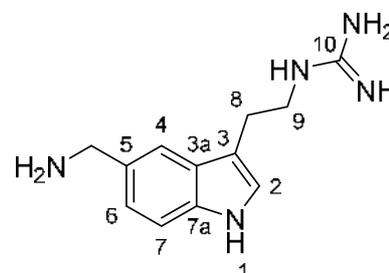
C₁₁H₁₅N₅
217.27 g/mol

3-(2-Guanidinoethyl)-5-aminomethyl-1H-indol 34

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 10 durchgeführt. Es wurden 48 mg (0.11 mmol) 5-(*O*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(2-*N*-*tert*-butoxycarbonylguanidinoethyl)-1*H*-indol **472** in 2.8 mL Acetonitril und 2.8 mL 2 M Salzsäurelösung eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 23 Stunden.

Das Produkt wurde als Hydrochlorid erhalten.

Ausbeute: 18 mg (0.058 mmol, 53%) eines hellvioletten Feststoffes. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 11.08 (s, 1H, NH-1), 8.39 (brs, 3H, NH₂, Guanidino=NH), 7.82 (t, ³*J*_{H,H} = 5.4 Hz, 1H, Guanidino-NH), 7.75 (s, 1H, H-4), 7.37 (d, ³*J*_{H,H} = 8.3 Hz, 1H, H-7), 7.28 (d, ³*J*_{H,H} = 1.9 Hz, 1H, H-2), 7.27 (brs, 2H, Guanidino-NH₂), 7.19



34

C₁₂H₁₇N₅
231.30 g/mol

(dd, $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, $^4J_{H,H} = 1.1$ Hz, 1H, H-6), 4.10-4.03 (m, 2H, BnCH₂), 3.47 (q, $^3J_{H,H} = 6.6$ Hz, 2H, H-9), 2.90 (t, $^3J_{H,H} = 7.1$ Hz, 2H, H-8). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 157.0 (C-10), 136.1 (C-7a), 127.0 (C-3a), 124.3 (C-5), 123.7 (C-2), 122.1 (C-6), 119.4 (C-4), 111.5 (C-7), 110.8 (C-3), 43.0 (BnCH₂), 41.5 (C-9), 24.5 (C-8). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3261, 3172, 3004, 2894, 1645, 1623, 1486, 1466, 1434, 1378, 1228, 1176, 1092, 917, 808. - **HRMS** (ESI⁺, *m/z*): [M+H]⁺ ber.: 232.1557, gef.: 232.1553.

3-(3-Guanidinopropyl)-5-aminomethyl-1*H*-indol 35

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 10 durchgeführt. Es wurden 42 mg (0.094 mmol) 5-(*O-tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(3-*N-tert*-butoxycarbonylguanidinopropyl)-1*H*-indol **473** in 2.4 mL Acetonitril und 2.4 mL 2 M Salzsäurelösung eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 22 Stunden.

Das Produkt wurde als Hydrochlorid erhalten.

Ausbeute: 11 mg (0.033 mmol, 35%) eines hellgelben

Sirups. - $^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆):

10.96 (s, 1H, NH-1), 8.22 (brs, 3H, NH₂,

Guanidino=NH), 7.94 (t, $^3J_{H,H} = 5.2$ Hz, 1H, Guanidino-

NH), 7.72 (s, 1H, H-4), 7.36 (d, $^3J_{H,H} = 8.3$ Hz, 1H, H-

7), 7.23 (brs, 2H, Guanidino-NH₂), 7.20 (d, $^3J_{H,H} =$

1.9 Hz, 1H, H-2), 7.17 (dd, $^3J_{H,H} = 8.3$ Hz, $^4J_{H,H} =$

1.1 Hz, 1H, H-6), 4.06 (s, 2H, BnCH₂), 3.15 (q, $^3J_{H,H} =$

6.3 Hz, 2H, H-10), 2.73 (t, $^3J_{H,H} = 7.5$ Hz, 2H, H-8),

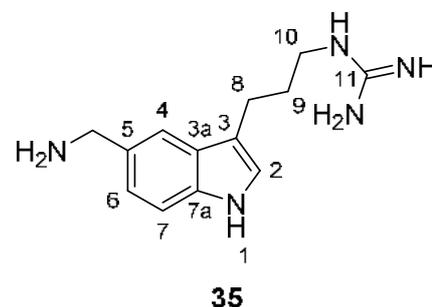
1.90-1.81 (m, 2H, H-9). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 157.1 (C-11),

136.2 (C-7a), 127.1 (C-3a), 123.7 (C-5), 123.5 (C-2), 121.9 (C-6), 119.3 (C-4), 113.5

(C-3), 111.5 (C-7), 43.1 (BnCH₂), 40.4 (C-10), 29.2 (C-9), 21.7 (C-8). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]:

3254, 3159, 2924, 1644, 1483, 1457, 1433, 1375, 1230, 1185, 1094, 915, 802, 545. -

HRMS (ESI⁺, *m/z*): [M+H]⁺ ber.: 246.1713, gef.: 246.1714.



35

C₁₃H₁₉N₅
245.32 g/mol

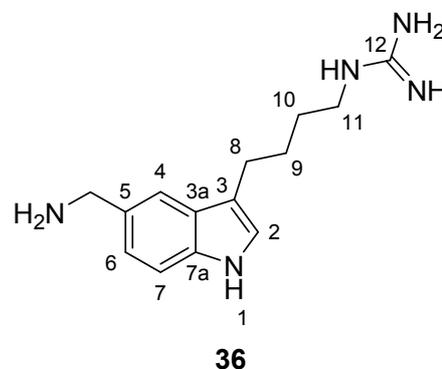
3-(4-Guanidinobutyl)-5-aminomethyl-1*H*-indol 36

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 10 durchgeführt. Es wurden 62 mg (0.13 mmol) 5-(*O-tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl-3-(4-*N-tert*-butoxycarbonylguanidinobutyl)-1*H*-

indol **474** in 3.4 mL Acetonitril und 3.4 mL 2 M Salzsäurelösung eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 23 Stunden.

Das Produkt wurde als Hydrochlorid erhalten.

Ausbeute: 15 mg (0.045 mmol, 33%) eines gelben Sirups. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10.95 (s, 1H, NH-1), 8.39 (brs, 3H, NH₂, Guanidino=NH), 7.94 (t, ³*J*_{H,H} = 5.3 Hz, 1H, Guanidino-NH), 7.73 (s, 1H, H-4), 7.35 (d, ³*J*_{H,H} = 8.3 Hz, 1H, H-7), 7.28 (brs, 2H, Guanidino-NH₂), 7.19-7.14 (m, 2H, H-2, H-6), 4.06 (s, 2H, BnCH₂), 3.17 (q, ³*J*_{H,H} = 6.3 Hz, 2H, H-11), 2.70 (t, ³*J*_{H,H} = 7.4 Hz, 2H, H-8), 1.72 (quin, ³*J*_{H,H} = 7.5 Hz, 2H, H-9), 1.53 (quin, ³*J*_{H,H} = 7.1 Hz, 2H, H-10). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 157.1 (C-12), 136.2 (C-7a), 127.1 (C-3a), 123.5 (C-5), 123.3 (C-2), 122.0 (C-6), 119.5 (C-4), 114.4 (C-3), 111.4 (C-7), 43.0 (BnCH₂), 40.6 (C-11), 28.4 (C-10), 27.0 (C-9), 24.4 (C-8). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3255, 3155, 2967, 2929, 1645, 1489, 1455, 1374, 1234, 1082, 1042, 915, 878, 558. - **HRMS** (ESI⁺, *m/z*): [M+H]⁺ ber.: 260.1870, gef.: 260.1868.



C₁₄H₂₁N₅
259.35 g/mol

5.2.2.4 Synthesen der 1,4-substituierten 1,2,3-Triazole sowie deren Vorläufer-Verbindungen

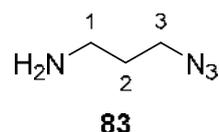
3-Azidopropan-1-amin **83**

Synthese 1:

Es wurden 1.53 g (11.7 mmol) 3-Chlorpropylamin-Hydrochlorid **82** in 15 mL dest. Wasser gelöst und mit 2.25 g (34.6 mmol, 3.0 Äquiv.) Natriumazid versetzt. Nachdem der Reaktionsansatz für 14 Stunden auf 80 °C erhitzt wurde, wurden 250 mg (4.46 mmol, 0.4 Äquiv.) Kaliumhydroxid hinzugegeben. Es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit dest. Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Anschließend wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 316 mg (2.42 mmol, 21%) einer farblosen Flüssigkeit. -

DC: R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.04. **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 3.37 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 2H, H-1), 2.81 (t, $^3J_{\text{H,H}} =$



6.8 Hz, 2H, H-3), 1.73 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 2H, H-2). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3): 49.3 (C-1), 39.5 (C-3), 32.6 (C-2). - **IR:** 100.12 g/mol

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3366, 2940, 2871, 2099, 1599, 1458, 1260, 1069, 849, 672, 558. - Eine Identifizierung über Massenspektrometrie (EI) war nicht erfolgreich.

Synthese 2:

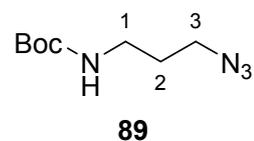
1.93 g (14.8 mmol) 3-Chlorpropylamin-Hydrochlorid **82** wurden in 50 mL dest. Wasser gelöst und mit 2.89 g (44.4 mmol, 3.0 Äquiv.) Natriumazid versetzt. Nachdem der Reaktionsansatz für 22 Stunden auf 80 °C erhitzt wurde, wurden 2/3 des Lösungsmittels unter vermindertem Druck entfernt. Unter Kühlung mit einem Eisbad wurden 20 mL Diethylether und portionsweise 1.90 g (33.9 mmol, 2.3 Äquiv.) Kaliumhydroxid zugegeben. Anschließend wurde die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit jeweils 20 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 1.28 g (12.8 mmol, 86%) einer farblosen Flüssigkeit. Die analytischen Daten entsprechen den oben angegebenen.

3-Azidopropan-1-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl)amin **89**

In einer Stickstoffatmosphäre wurden 60 mg (0.60 mmol) 3-Azidopropan-1-amin **83** in 2.4 mL abs. Methanol und 0.42 mL (0.30 g, 3.0 mmol) abs. Triethylamin gelöst und tropfenweise mit einer Lösung aus 131 mg (0.599 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat in 0.72 mL abs. Methanol versetzt. Die Reaktion wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 v/v).

Ausbeute: 106 mg (0.527 mmol, 88%) eines farblosen Öls. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.18. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 4.64 (brs, 1H, NH), 3.36 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 2H, H-3), 3.21 (q, $^3J_{\text{H,H}} =$



$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$
200.24 g/mol

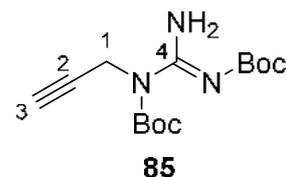
6.3 Hz, 2H, H-1), 1.77 (quin, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 2H, H-2), 1.44 (s, 9H, 3xBocCH₃). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 156.1 (BocC=O), 79.5 (BocC(CH₃)₃), 49.3 (C-3), 38.2 (C-1), 29.4 (C-2), 28.5 (BocC(CH₃)₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3341, 2976, 2929, 2096, 1694, 1519, 1455, 1393, 1366, 1252, 1171, 1066, 1056. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 223.1165, gef.: 223.1168.

***N,N'*-Bis-*tert*-butoxycarbonylguanidinoprop-2-in 85**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 8 durchgeführt. Es wurden 0.20 mL (0.19 g, 3.4 mmol) 2-Propin-1-ol **69**, 1.33 g (5.15 mmol) Triphenylphosphin, 1.32 g (5.15 mmol) *N,N'*-Bis-*tert*-butoxycarbonylguanidin, sowie 1.0 mL (1.0 g, 5.2 mmol) Diisopropylazodicarboxylat in 50 mL abs. THF eingesetzt. Das Rohprodukt wurde mehrfach säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 6:1 v/v; PE/EE 98:2 → 97:3 v/v; *n*-Hexan/EE 19:1 → 9:1 v/v).

Ausbeute: 1.045 g (3.213 mmol, 93%) eines farblosen Feststoffes. - **DC**: R_F-Wert (PE/EE 2:1 v/v): 0.63. - **Smp.**: 63 °C.

- **¹H-NMR**: δ [ppm] (500 MHz, DMSO-*d*₆): 9.03 (s, 2H, NH₂), 4.59 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, 2H, H-1), 3.16 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, 1H, H-3), 1.50 (s, 9H, 3xBocCH₃), 1.41 (s, 9H, 3xBocCH₃). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (126 MHz, DMSO-*d*₆): 158.5 (C-4), 153.3 (2xBocC=O),



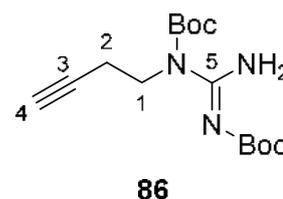
C₁₄H₂₃N₃O₄
297.35 g/mol

84.2 (BocC(CH₃)₃), 80.1 (C-2), 78.1 (BocC(CH₃)₃), 73.2 (C-3), 34.2 (C-1), 28.0, 27.5 (BocC(CH₃)₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3383, 3281, 2982, 2971, 2932, 1709, 1613, 1505, 1365, 1285, 1240, 1138, 1119, 1080, 983, 813, 707, 599. - Eine Identifizierung über Massenspektrometrie (ESI⁺, EI) war nicht erfolgreich.

***N,N'*-Bis-*tert*-butoxycarbonylguanidinobut-3-in 86**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 8 durchgeführt. Es wurden 0.30 mL (0.28 g, 3.0 mmol) 3-Butin-1-ol **88**, 1.18 g (4.50 mmol) Triphenylphosphin, 1.17 g (4.50 mmol) *N,N'*-Bis-*tert*-butoxycarbonylguanidin, sowie 0.89 mL (0.89 g, 4.5 mmol) Diisopropylazodicarboxylat in 45 mL abs. THF eingesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 4:1 v/v).

Ausbeute: 0.862 g (2.77 mmol, 92%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (PE/EE 2:1 v/v): 0.42. - **Smp.:** 76 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9.06 (s, 2H, NH₂), 3.90 (t, ³J_{H,H} = 8.3 Hz, 2H, H-1), 2.89 (t, ⁴J_{H,H} = 2.5 Hz, 1H, H-4), 2.44 (dt, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, ³J_{H,H} = 2.9 Hz, 2H, H-2), 1.50 (s, 9H, 3xBocCH₃), 1.41 (s, 9H, 3xBocCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 160.9 (C-5), 154.8 (2xBocC=O), 83.0 (C-3), 80.0 (2xBocC(CH₃)₃), 73.3 (C-4), 43.4 (C-1), 28.4 (2xBocC(CH₃)₃), 18.3 (C-2). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3376, 3260, 3197, 2984, 2965, 2931, 1637, 1512, 1450, 1308, 1216, 1120, 1087, 1003, 597. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 312.1918, gef.: 312.1930.



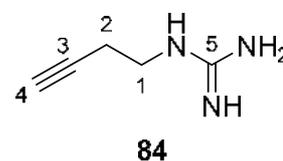
C₁₅H₂₅N₃O₄
311.38 g/mol

Guanidinobut-3-in 84

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 10 durchgeführt. Es wurden 100 mg (0.321 mmol) *N,N'*-Bis-*tert*-butoxycarbonylguanidinobut-3-in **86** in 8 mL Acetonitril und 8 mL 2 M Salzsäurelösung eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug 20 Stunden.

Das Produkt wurde als Hydrochlorid in einer leichten Verunreinigung erhalten.

DC: R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.54. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.61 (t, ³J_{H,H} = 6.1 Hz, 1H, Guanidino-NH), 7.22 (brs, 3H, Guanidino=NH, -NH₂), 3.26 (q, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 2H, H-1), 2.96 (t, ⁴J_{H,H} = 2.7 Hz, 1H, H-4), 2.39 (dt, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.7 Hz, 2H, H-2). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 157.5 (C-5), 81.9 (C-3), 73.3 (C-4), 40.5 (C-1), 19.1 (C-2). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3142, 2922, 1736, 1677, 1646, 1460, 1370, 1253, 1150. - Eine Identifizierung über Massenspektrometrie (EI) war nicht erfolgreich.

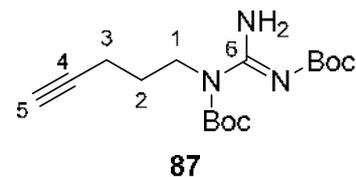


C₅H₉N₃
111.15 g/mol

N,N'-Bis-*tert*-butoxycarbonylguanidinopent-4-in 87

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 8 durchgeführt. Es wurden 0.30 mL (0.27 g, 3.2 mmol) 4-Pentin-1-ol **70**, 1.26 g (4.81 mmol) Triphenylphosphin, 1.25 g (4.81 mmol) *N,N'*-Bis-*tert*-butoxycarbonylguanidin, sowie 0.95 mL (0.97 g, 4.81 mmol) Diisopropylazodicarboxylat in 50 mL abs. THF eingesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 98:2 → 94:6 v/v).

Ausbeute: 631 mg (1.94 mmol, 60%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (PE/EE 9:1 v/v): 0.43. - **Smp.:** 79 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9.06 (brs, 2H, NH₂), 3.83 (t, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 2H, H-1), 2.76 (t, ⁴J_{H,H} = 2.2 Hz, 1H, H-5), 2.16 (dt, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.5 Hz, 2H, H-3), 1.69 (quin, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 2H, H-2), 1.50 (s, 9H, 3xBocCH₃), 1.40 (s, 9H, 3xBocCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 162.9 (C-6), 159.5, 154.1 (BocC=O), 83.7 (C-4), 83.4, 77.6 (BocC(CH₃)₃), 71.3 (C-5), 43.8 (C-1), 28.0, 27.6 (BocC(CH₃)₃), 27.2 (C-2), 15.4 (C-3). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3373, 3246, 2983, 2935, 1718, 1599, 1492, 1368, 1269, 1252, 1141, 1121, 1090, 1030, 887, 685. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 326.2075, gef.: 326.2078.

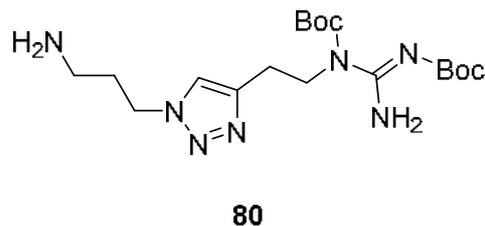


C₁₆H₂₇N₃O₄
325.40 g/mol

1-Aminopropyl-4-(*N,N'*-Bis-*tert*-butoxycarbonyl)guanidinoethyl-1,2,3-triazol 80

Synthese 1:

100 mg (0.322 mmol) *N,N'*-Bis-*tert*-butoxycarbonylguanidinobut-3-in **86** und 32 μ L (0.32 mmol, 1 Äquiv.) 3-Azidopropan-1-amin **83** wurden in einem 1:1 dest. Wasser-THF-Gemisch (2 mL) suspendiert. Es wurden 64 μ L (32 μ mol, 0.1 Äquiv.) einer frisch zubereiteten 0.5 M Natriumascorbat-Lösung in dest. Wasser sowie 64 μ L (3.2 μ mol, 0.01 Äquiv.) einer wässrigen 0.05 M Kupfersulfat-Pentahydrat-Lösung hinzugegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 20 Stunden wurde der Reaktionsansatz mit 5.4 mL kaltem dest. Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Synthese wurde mehrfach wiederholt, dabei erfolgte die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 → 19:1 v/v oder CH₃CN/H₂O 5:1 v/v) oder an RP-Kieselgel (H₂O → CH₃CN).



C₁₈H₃₃N₇O₄
411.50 g/mol

Das gewünschte Produkt **80** konnte nicht erhalten werden.

Synthese 2:

100 mg (0.322 mmol) *N,N'*-Bis-*tert*-butoxycarbonylguanidinobut-3-in **86** und 35 μ L (0.35 mmol, 1.1 Äquiv.) 3-Azidopropan-1-amin **83** wurden in 0.8 mL Dichlormethan und 0.6 mL dest. Wasser gelöst. Es wurden 10.7 mg (42.9 μ mol, 0.1 Äquiv.) Kupfersulfat-Pentahydrat, sowie portionsweise 29.9 mg (0.151 mmol, 0.5 Äquiv.) Natriumascorbat hinzugegeben und für 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99:1 \rightarrow 19:1 v/v).

Das gewünschte Produkt **80** konnte nicht erhalten werden.

Synthese 3:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 11 durchgeführt. Es wurden 101 mg (0.324 mmol) *N,N'*-Bis-*tert*-butoxycarbonylguanidinobut-3-in **86** und 39 μ L (0.39 mmol, 1.2 Äquiv.) 3-Azidopropan-1-amin **83** in 1.5 mL THF und 0.5 mL dest. Wasser, sowie je 0.5 mL einer 5%-igen wässrigen Kupfersulfat-Pentahydrat-Lösung und einer 10%-igen wässrigen Natriumascorbat-Lösung eingesetzt. Als zusätzliche Reinigung wurde die organische Phase mehrfach mit gesättigter EDTA-Lösung gewaschen. Das Rohprodukt wurde mittels Größenausschlusschromatographie an Sephadex[®] LH-20 mit Dichlormethan als Eluent gereinigt.

Das gewünschte Produkt **80** konnte nicht erhalten werden.

1-(*N-tert*-Butoxycarbonyl)aminopropyl-4-(*N,N'*-bis-*tert*-butoxycarbonyl)-guanidinomethyl-1,2,3-triazol **90**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 11 durchgeführt. Es wurden 79 mg (0.39 mmol) 3-Azidopropan-1-(*N-tert*-butoxycarbonyl)amin **89** und 128 mg (0.431 mmol, 1.1 Äquiv.) *N,N'*-Bis-*tert*-butoxycarbonylguanidinoprop-2-in **85** in 1.5 mL THF und 0.5 mL dest. Wasser, sowie je 0.5 mL einer 5%-igen wässrigen Kupfersulfat-Pentahydrat-Lösung und einer 10%-igen wässrigen Natriumascorbat-Lösung eingesetzt. Es wurden weitere 148 mg (0.498 mmol) *N,N'*-Bis-*tert*-butoxycarbonylguanidinoprop-2-in **85** in 0.3 mL THF hinzugegeben, da kein vollständiger Umsatz der Edukte detektiert werden konnte. Die Reaktion wurde nach vier Tagen

abgebrochen. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/EE 2:1 → 1:1 v/v).

Ausbeute: 36 mg (73 μ mol, 19%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (PE/EE 1:1 v/v): 0.29. -

Smp.: 112 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz,

DMSO- d_6): 9.09 (brs, 2H, NH_2), 7.91 (s, 1H, H-5),

6.93 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$ Hz, 1H, BocNH), 5.07 (s, 2H, H-

9), 4.32 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 2H, H-6), 2.90 (q, $^3J_{\text{H,H}} =$

6.4 Hz, 2H, H-8), 1.88 (quin, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 2H, H-

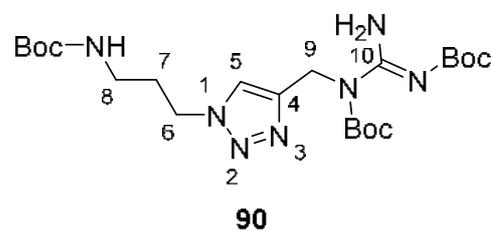
7), 1.39 (s, 9H, 3xBocCH₃), 1.37 (s, 9H, 3xBocCH₃), 1.36 (s, 9H, 3xBocCH₃). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, DMSO- d_6): 162.7 (C-10), 159.4, 155.6, 153.9 (BocC=O),

144.2 (C-4), 122.5 (C-5), 83.6, 77.8, 77.7 (BocC(CH₃)₃), 47.0 (C-6), 40.8 (C-9), 37.0

(C-8), 30.4 (C-7), 28.2, 28.0, 27.4 (BocC(CH₃)₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3404, 3292, 2977,

2959, 2920, 1716, 1689, 1620, 1511, 1364, 1279, 1239, 1144, 1123, 1080, 981, 842,

782. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 498.3035, gef.: 498.3048.

**90**

$\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_6$
497.59 g/mol

1-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminopropyl-4-(*N,N'*-bis-*tert*-butoxycarbonyl)-guanidinoethyl-1,2,3-triazol **91**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 11 durchgeführt. Es wurden 76 mg (0.38 mmol) 3-Azidopropan-1-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl)amin **89** und 119 mg (0.382 mmol, 1.0 Äquiv.) *N,N'*-Bis-*tert*-butoxycarbonylguanidinobut-3-in **86** in 1.5 mL THF und 0.5 mL dest. Wasser, sowie je 0.5 mL einer 5%-igen wässrigen Kupfersulfat-Pentahydrat-Lösung und einer 10%-igen wässrigen Natriumascorbat-Lösung eingesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 1:1 → 1:2 v/v).

Ausbeute: 155 mg (0.302 mmol, 79%) eines

farblosen Sirups. - **DC:** R_f -Wert (PE/EE

1:1 v/v): 0.13. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz,

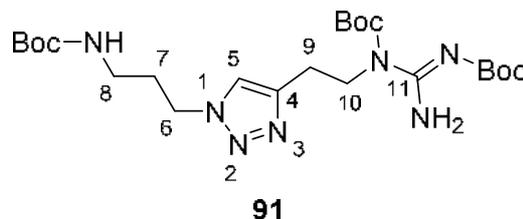
DMSO- d_6): 9.08 (brs, 2H, NH_2), 7.89 (s, 1H,

H-5), 6.92 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.6$ Hz, 1H, BocNH), 4.29

(t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, H-6), 4.03 (t, $^3J_{\text{H,H}} =$

7.3 Hz, 2H, H-10), 2.93 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 2H, H-8), 2.87 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 2H, H-9),

1.89 (quin, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 2H, H-7), 1.41 (s, 9H, 3xBocCH₃), 1.40 (s, 9H, 3xBocCH₃),

**91**

$\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_6$
511.61 g/mol

1.38 (s, 9H, 3xBocCH₃). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 162.9 (C-11), 159.4, 155.6, 154.0 (BocC=O), 143.5 (C-4), 122.5 (C-5), 83.3, 77.7, 77.7 (BocC(CH₃)₃), 47.0 (C-6), 44.1 (C-10), 37.1 (C-8), 30.3 (C-7), 28.2, 28.0, 27.4 (BocC(CH₃)₃), 24.6 (C-9). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3380, 2977, 2933, 1709, 1642, 1607, 1508, 1366, 1270, 1246, 1142, 1110, 1048, 999, 849, 777. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 512.3191, gef.: 512.3188.

1-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminopropyl-4-(*N,N'*-bis-*tert*-butoxycarbonyl)-guanidinopropyl-1,2,3-triazol **92**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 11 durchgeführt. Es wurden 77 mg (0.38 mmol) 3-Azidopropan-1-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl)amin **89** und 137 mg (0.422 mmol, 1.1 Äquiv.) *N,N'*-Bis-*tert*-butoxycarbonylguanidinopent-4-in **87** in 1.5 mL THF und 0.5 mL dest. Wasser, sowie je 0.5 mL einer 5%-igen wässrigen Kupfersulfat-Pentahydrat-Lösung und einer 10%-igen wässrigen Natriumascorbat-Lösung eingesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 1:1 v/v).

Ausbeute: 166 mg (0.315 mmol, 82%)

eines farblosen Sirups. - **DC:** R_f-Wert

(PE/EE 1:1 v/v): 0.10. - ¹H-NMR: δ [ppm]

(400 MHz, DMSO-*d*₆): 9.07 (brs, 2H, NH₂),

7.89 (s, 1H, H-5), 6.91 (t, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, 1H,

BocNH), 4.28 (t, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 2H, H-6),

3.83 (t, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 2H, H-11), 2.92 (q,

³J_{H,H} = 6.2 Hz, 2H, H-8), 2.59 (t, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 2H, H-9), 1.89 (quin, ³J_{H,H} = 6.8 Hz,

2H, H-7), 1.83 (quin, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 2H, H-10), 1.43 (s, 9H, 3xBocCH₃), 1.41 (s, 9H,

3xBocCH₃), 1.37 (s, 9H, 3xBocCH₃). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 162.9

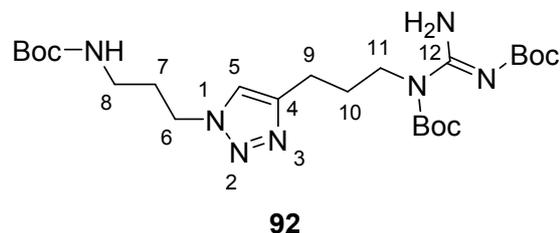
(C-12), 159.6, 155.6, 154.1 (BocC=O), 146.0 (C-4), 121.9 (C-5), 83.3, 77.7, 77.6

(BocC(CH₃)₃), 47.0 (C-6), 44.0 (C-11), 37.1 (C-8), 30.2 (C-7), 28.2 (BocC(CH₃)₃),

28.1 (C-10), 28.0, 27.4 (BocC(CH₃)₃), 22.5 (C-9). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3380, 2976, 2931,

1708, 1639, 1606, 1508, 1454, 1365, 1270, 1248, 1143, 1108, 1026, 982, 758. -

HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 526.3348, gef.: 526.3352.



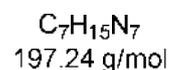
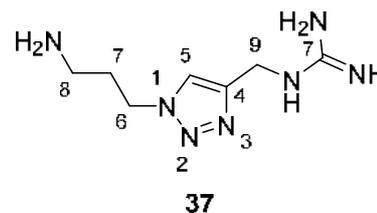
C₂₄H₄₃N₇O₆
525.64 g/mol

1-Aminopropyl-4-guanidinomethyl-1,2,3-triazol **37**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 10 durchgeführt. Es wurden 56.0 mg (0.113 mmol) 1-(*N-tert*-Butoxycarbonyl)aminopropyl-4-(*N,N'*-bis-*tert*-butoxycarbonyl)-guanidinomethyl-1,2,3-triazol **90** in 2.8 mL Acetonitril und 2.8 mL 2 M Salzsäurelösung eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug 23 Stunden.

Das Produkt wurde als Hydrochlorid erhalten.

Ausbeute: 29.4 mg (0.108 mmol, 96%) eines farblosen Sirups. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8.12 (s, 1H, H-5), 8.04 (brs, 3H, NH₂, Guanidino-NH), 7.31 (brs, 3H, Guanidino-NH₂, Guanidino=NH), 4.49 (t, ³*J*_{H,H} = 6.8 Hz, 2H, H-6), 4.44 (d, ³*J*_{H,H} = 5.8 Hz, 2H, H-9), 2.79 (sext, ³*J*_{H,H} = 6.5 Hz, 2H, H-8), 2.11 (quin, ³*J*_{H,H} = 7.2 Hz, 2H, H-7).



- **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 157.2 (C-10), 142.9 (C-4), 123.4 (C-5), 46.6 (C-6), 36.2 (C-9), 36.1 (C-8), 27.9 (C-7). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3306, 3247, 3116, 2963, 1668, 1642, 1525, 1458, 1341, 1216, 1172, 1022, 996, 822, 760. - **HRMS** (ESI⁺, *m/z*): [M+H]⁺ ber.: 198.1462, gef.: 198.1456.

1-Aminopropyl-4-guanidinoethyl-1,2,3-triazol **38**

Synthese 1:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 11 durchgeführt. Es wurden 36 mg (0.32 mmol) Guanidinobut-3-in **84** und 39 μ L (0.39 mmol, 1.2 Äquiv.) 3-Azidopropan-1-amin **83** in 2 mL dest. Wasser, sowie je 0.5 mL einer 5%-igen wässrigen Kupfersulfat-Pentahydrat-Lösung und einer 10%-igen wässrigen Natriumascorbat-Lösung eingesetzt. Die Reaktionsdauer betrug drei Stunden. Es wurde keine Extraktion durchgeführt, stattdessen wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Größenausschlusschromatographie an Sephadex[®] LH-20 mit dest. Wasser als Eluent gereinigt.

Das gewünschte Produkt **38** konnte nicht erhalten werden.

Synthese 2:

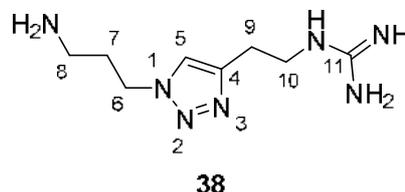
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 10 durchgeführt. Es wurden 135 mg (0.263 mmol) 1-(*N-tert*-Butoxycarbonyl)aminopropyl-4-(*N,N'*-bis-*tert*-butoxycarbonyl)-

guanidinoethyl-1,2,3-triazol **91** in 6.6 mL Acetonitril und 6.6 mL 2 M Salzsäurelösung eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug 23 Stunden.

Das Produkt wurde als Hydrochlorid erhalten.

Ausbeute: 27.8 mg (97.8 μmol , 37%) eines hellgelben Sirups. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 8.11 (brs, 2H, NH_2), 8.00 (s, 1H, H-5), 7.73 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.8$ Hz, 1H, Guanidino-NH), 7.40, 7.06 (brs, 3H, Guanidino- NH_2 , Guanidino=NH), 4.46 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 2H, H-6), 3.43 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 2H, H-10), 2.85 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 2H, H-9), 2.77 (sext, $^3J_{\text{H,H}} = 6.4$ Hz, 2H, H-8), 2.12 (quin, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 2H, H-7).

- **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 157.0 (C-11), 143.5 (C-4), 123.0 (C-5), 46.4 (C-6), 40.3 (C-10), 36.1 (C-8), 27.8 (C-7), 25.0 (C-9). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3304, 3243, 3079, 2957, 2919, 2873, 1660, 1616, 1552, 1473, 1447, 1345, 1206, 1166, 1035, 983, 824, 622. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 212.1618, gef.: 212.1626.



$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_7$
211.27 g/mol

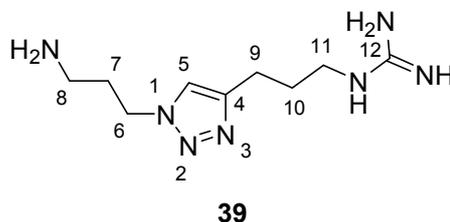
1-Aminopropyl-4-guanidinopropyl-1,2,3-triazol **39**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 10 durchgeführt. Es wurden 144 mg (0.274 mmol) 1-(*N-tert*-Butoxycarbonyl)aminopropyl-4-(*N,N'*-bis-*tert*-butoxycarbonyl)-guanidinopropyl-1,2,3-triazol **92** in 6.8 mL Acetonitril und 6.8 mL 2 M Salzsäurelösung eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug 24 Stunden.

Das Produkt wurde als Hydrochlorid erhalten.

Ausbeute: 36 mg (0.077 mmol, 28%) eines hellgelben Sirups. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 8.19 (brs, 2H, NH_2), 7.99-7.94 (m, 2H, H-5, Guanidino-NH), 7.47, 7.08 (brs, 3H, Guanidino- NH_2 , Guanidino=NH), 4.44 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 2H, H-6), 3.16 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, 2H, H-11), 2.75 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, 2H, H-8), 2.67 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, 2H, H-9), 2.12 (quin, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 2H, H-7), 1.80 (quin, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, 2H, H-10).

- **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 157.1 (C-12), 145.9 (C-4), 122.3 (C-5), 46.4 (C-6), 40.1 (C-11), 36.2 (C-8), 28.3 (C-10), 27.8 (C-7), 22.1 (C-9). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3430, 3337, 3117, 2934, 1674,



$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}_7$
225.29 g/mol

1645, 1611, 1522, 1439, 1345, 1214, 1155, 1068, 829, 789, 647. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 226.1775, gef.: 226.1775.

5.2.3 Synthesen der DHODH-Inhibitoren

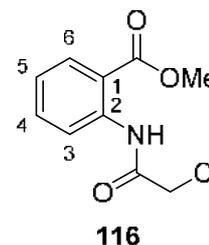
5.2.3.1 Synthesen der Phenoxyacetyl-Anthranilsäurederivate

5.2.3.1.1 Synthesen der unsubstituierten Phenoxyacetyl-Anthranilsäurederivate

2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 15, Variante b durchgeführt. Es wurden 2.6 mL (3.0 g, 20 mmol) 2-Aminobenzoesäuremethylester **114**, 13.8 g (100 mmol) Kaliumcarbonat und 4.0 mL (5.6 g, 50 mmol) Chloracetylchlorid in 200 mL Aceton eingesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Kristallisation aus Ethylacetat/Petrolether gereinigt.

Ausbeute: 4.1 g (18 mmol, 91%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 v/v): 0.71. - **Smp.:** 99 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (500 MHz, CDCl₃): 11.86 (s, 1H, NH), 8.69 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.9 Hz, 1H, H-3), 8.05 (dd, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-6), 7.58-7.53 (m, 1H, H-4), 7.16-7.11 (m, 1H, H-5), 4.20 (s, 2H, CH₂), 3.95 (s, 3H, CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃): 168.4 (C=O), 165.3 (CONH), 140.4 (C-2),



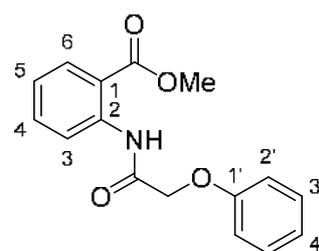
C₁₀H₁₀ClNO₃
227.64 g/mol

134.7 (C-4), 131.1 (C-6), 123.6 (C-5), 120.5 (C-3), 116.0 (C-1), 52.6 (COOCH₃), 43.4 (CH₂). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3189, 3014, 2957, 1696, 1674, 1449, 1298, 1231, 1086, 955, 764, 699, 470. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M-OMe]⁺ ber.: 196.0160, gef.: 196.0167.

2-[(2-O-(Phenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **118**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 300 mg (1.32 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 137 mg (1.45 mmol) Phenol, 939 mg (2.88 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 48 mg (0.13 mmol) TBAI in 14 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h auf 70 °C erhitzt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 332 g (1.16 mmol, 88%) eines beigefarbenen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.38. - **Smp.:** 86 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (500 MHz, CDCl_3): 12.07 (s, 1H, NH), 8.79 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.2$ Hz, 1H, H-3), 8.05 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, 1H, H-6), 7.59-7.54 (m, 1H, H-4), 7.37-7.32 (m, 2H, H-3'), 7.16-7.11 (m, 1H, H-5), 7.11-7.08 (m, 2H, H-2'), 7.06-7.01 (m, 1H, H-4'), 4.65 (s, 2H, CH_2), 3.94 (s, 3H, COOCH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3):

**118**

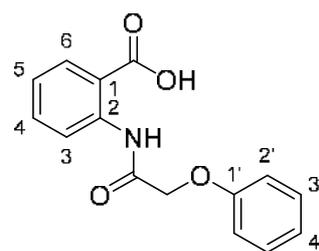
$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$
285.30 g/mol

168.2 ($\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$), 167.6 (CONH), 157.6 (C-1'), 140.5 (C-2), 134.6 (C-4), 131.1 (C-6), 129.9 (C-3'), 123.3 (C-5), 122.2 (C-4'), 120.7 (C-3), 116.1 (C-1), 115.1 (C-2'), 67.9 (CH_2), 52.5 ($\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3354, 3246, 3210, 3107, 3065, 3033, 3013, 2960, 2926, 2901, 2848, 1844, 1706, 1585, 1529, 1495, 1446, 1435, 1358, 1266, 1246, 755, 657. - **HRMS** (ESI^+ , m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber.: 308.0893, gef.: 308.0906.

2-[(2-O-(Phenoxy)acetyl)amino]benzoesäure 119

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 257 mg (0.900 mmol) 2-[(2-O-(Phenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **118** in 5 mL THF und 5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan&Methanol/Petrolether.

Ausbeute: 129 g (0.475 mmol, 53%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 v/v): 0.35. - **Smp.:** 204 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 13.77 (brs, 1H, COOH), 12.20 (s, 1H, NH), 8.70 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.8$ Hz, 1H, H-3), 8.02 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, 1H, H-6), 7.66-7.60 (m, 1H, H-4), 7.38-7.32 (m, 2H, H-3'), 7.22-7.17 (m, 1H, H-5), 7.12-7.07 (m, 2H, H-2'), 7.04-6.99 (m, 1H, H-4'), 4.73 (s, 2H, CH_2). -

**119**

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$
271.27 g/mol

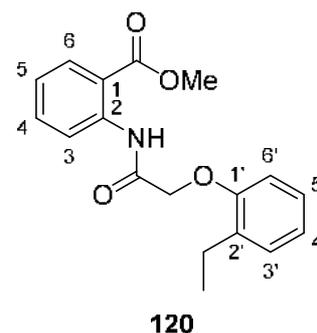
$^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 169.4 (COOH), 167.2 (CONH), 157.1 (C-1'), 140.2 (C-2), 134.3 (C-4), 131.3 (C-6), 129.6 (C-3'), 123.0 (C-5), 121.6 (C-4'), 119.4 (C-3), 116.3 (C-1), 114.8 (C-2'), 67.2 (CH_2). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3431, 3274, 3060, 2919, 2855, 1698, 1672, 1533, 1414, 1297, 1270, 1082, 784. - **HRMS** (ESI^+ , m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 272.0918, gef.: 272.0927.

2-[(2-O-(2-Ethylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **120**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 500 mg (2.20 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 0.29 mL (0.30 g, 2.4 mmol) 2-Ethylphenol, 1.43 g (4.39 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 80 mg (0.22 mmol) TBAI in 22 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h auf 70 °C erhitzt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 483 mg (1.54 mmol, 70%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.46. - **Smp.:** 78 °C. -

¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.88 (s, 1H, NH), 8.80 (d, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 1H, H-3), 8.03 (d, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, 1H, H-6), 7.58 (t, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, 1H, H-4), 7.24 (d, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 1H, H-3'), 7.20-7.11 (m, 2H, H-5, H-5'), 6.99 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 1H, H-4'), 6.86 (d, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 1H, H-6'), 4.67 (s, 2H, C(O)CH₂), 3.88 (s, 3H, COOCH₃), 2.94 (q, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 1.29 (t, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 3H, CH₃). - **¹³C-NMR:**



120

C₁₈H₁₉NO₄
313.35 g/mol

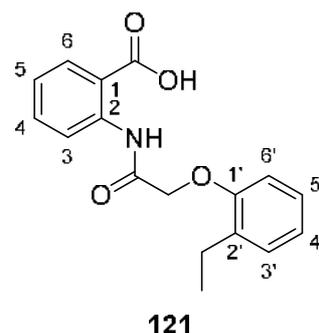
δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 168.0 (C=O), 167.9 (CONH), 155.3 (C-1'), 140.5 (C-2), 134.5 (C-4), 133.5 (C-2'), 130.9 (C-6), 129.5 (C-3'), 127.0 (C-5'), 123.3 (C-5), 122.1 (C-4'), 121.0 (C-3), 116.2 (C-1), 111.8 (C-6'), 68.4 (C(O)CH₂), 52.3 (COOCH₃), 23.0 (CH₂), 14.5 (CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3253, 3036, 2956, 2906, 2877, 2845, 1712, 1684, 1584, 1520, 1490, 1451, 1431, 1265, 1223, 1123, 1085, 1067, 861, 760, 697. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 336.1206, gef.: 336.1199.

2-[(2-O-(2-Ethylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure **121**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 300 mg (0.957 mmol) 2-[(2-O-(2-Ethylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **120** in 3.8 mL THF und 2.9 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 4 h bei 50 °C gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 218 mg (0.727 mmol, 76%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.27. - **Smp.:** 152 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 13.63 (brs, 1H, COOH), 11.89 (s, 1H, NH), 8.70 (d, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 1H, H-

3), 8.02 (d, $^3J_{H,H} = 7.9$ Hz, 1H, H-6), 7.63 (t, $^3J_{H,H} = 7.9$ Hz, 1H, H-4), 7.22-7.14 (m, 3H, H-5, H-3', H-5'), 6.99-6.92 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.74 (s, 2H, C(O)CH₂), 2.82 (q, $^3J_{H,H} = 7.5$ Hz, 2H, CH₂), 1.19 (t, $^3J_{H,H} = 7.5$ Hz, 3H, CH₃). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 169.2 (COOH), 167.5 (CONH), 155.0 (C-1'), 140.1 (C-2), 134.2 (C-4), 132.3 (C-2'), 131.2 (C-6), 129.0 (C-3'), 127.0 (C-5'), 123.2 (C-5), 121.6 (C-4'), 120.0 (C-3), 116.4 (C-1), 112.0 (C-6'), 67.9 (C(O)CH₂), 22.6 (CH₂), 14.4 (CH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3306, 2976, 2940, 2900, 1676, 1580, 1517, 1492, 1427, 1390, 1262, 1222, 1187, 1130, 1079, 889, 760, 654, 528. - **HRMS** (ESI⁺, *m/z*): [M+H]⁺ ber.: 300.1231, gef.: 300.1233.



C₁₇H₁₇NO₄
299.33 g/mol

2-[(2-O-(2-Ethoxyphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **122**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante a durchgeführt. Es wurden 230 mg (1.01 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 168 mg (1.21 mmol) 2-Ethoxyphenol sowie 209 mg (1.52 mmol) Kaliumcarbonat in 5 mL abs. DMF eingesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 1:1 v/v → CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v).

Ausbeute: 309 mg (0.939 mmol, 93%) eines orangenen

Feststoffes. - **DC**: R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 v/v): 0.59. -

Smp.: 68 °C. - **¹H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.90 (s,

1H, NH), 8.78 (d, $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, 1H, H-3), 8.05 (dd, $^3J_{H,H} =$

8.0 Hz, $^4J_{H,H} = 1.5$ Hz, 1H, H-6), 7.60-7.54 (m, 1H, H-4),

7.16-7.10 (m, 1H, H-5), 7.07 (dd, $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, $^4J_{H,H} =$

1.4 Hz, 1H, H-3'), 7.04-6.98 (m, 1H, H-5'), 6.97-6.92 (m, 1H,

H-6'), 6.92-6.86 (m, 1H, H-4'), 4.69 (s, 2H, C(O)CH₂), 4.14

(q, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.90 (s, 3H, COOCH₃), 1.46 (t, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, 3H,

OCH₂CH₃). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 168.4 (CONH), 168.0 (COOCH₃),

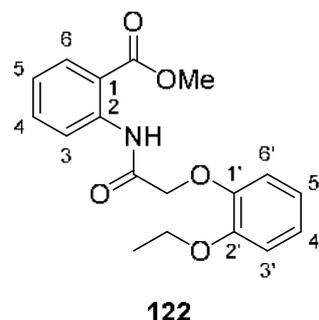
149.8 (C-2'), 147.7 (C-1'), 140.4 (C-2), 134.5 (C-4), 131.1 (C-6), 123.5 (C-5'), 123.2

(C-5), 121.0 (C-3), 120.9 (C-4'), 116.9 (C-3'), 116.4 (C-1), 113.7 (C-6'), 70.4

(C(O)CH₂), 64.5 (OCH₂CH₃), 52.4 (COOCH₃), 15.0 (OCH₂CH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3250,

2956, 2930, 1708, 1678, 1585, 1505, 1428, 1253, 1214, 1165, 1070, 759. - **HRMS**

(ESI⁺, *m/z*): [M+Na]⁺ ber.: 352.1155, gef.: 352.1157.



C₁₈H₁₉NO₅
329.35 g/mol

2-[(2-O-(2-Ethoxyphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure **123**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 100 mg (0.957 mmol) 2-[(2-O-(2-Ethoxyphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **122** in 1.2 mL THF und 0.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 2 h bei 50 °C gerührt.

Ausbeute: 79 mg (0.25 mmol, 82%) eines hellgelben

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.42. -

Smp.: 150 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆):

13.56 (brs, 1H, COOH), 11.99 (s, 1H, NH), 8.66 (dd, ³J_{H,H} =

8.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.8 Hz, 1H, H-3), 8.01 (dd, ³J_{H,H} = 7.8 Hz,

⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-6), 7.66-7.59 (m, 1H, H-4), 7.22-7.16

(m, 1H, H-5), 7.09 (dd, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.4 Hz, 1H, H-

3'), 7.05-6.96 (m, 2H, H-5', H-6'), 6.90-6.84 (m, 1H, H-4'),

4.67 (s, 2H, C(O)CH₂), 4.05 (q, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1.30 (t, ³J_{H,H} = 7.0 Hz,

3H, OCH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 169.1 (COOH), 167.9

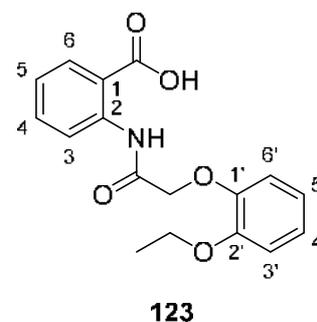
(CONH), 149.2 (C-2'), 147.3 (C-1'), 140.1 (C-2), 134.1 (C-4), 131.2 (C-6), 123.2 (C-

5'), 123.1 (C-5), 120.7 (C-4'), 119.8 (C-3), 116.9 (C-3'), 116.6 (C-1), 114.0 (C-6'),

70.0 (C(O)CH₂), 63.9 (OCH₂CH₃), 14.7 (OCH₂CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3284, 2974, 2928,

1682, 1583, 1501, 1433, 1268, 1119, 1043, 747. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.:

316.1180, gef.: 316.1183.



C₁₇H₁₇NO₅
315.33 g/mol

2-[(2-O-(2-Isopropylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **124**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 228 mg (1.00 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 0.15 mL (0.15 g,

1.1 mmol) 2-Isopropylphenol sowie 717 mg (2.20 mmol)

Cäsiumcarbonat in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die

Reaktionslösung wurde für 45 h bei Raumtemperatur

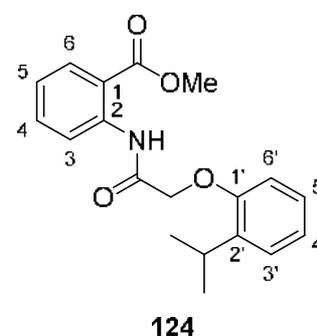
gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des

Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 1:1 v/v →

CH₂Cl₂).

Ausbeute: 303 mg (0.927 mmol, 93%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.46. - **Smp.:** 108 °C. -



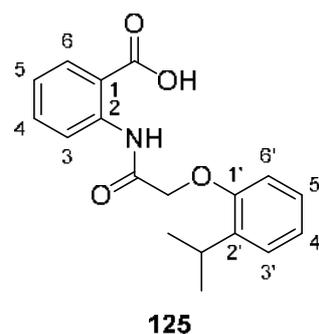
C₁₉H₂₁NO₄
327.38 g/mol

$^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 11.89 (s, 1H, NH), 8.82 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.1$ Hz, 1H, H-3), 8.04 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, 1H, H-6), 7.61-7.55 (m, 1H, H-4), 7.31 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, 1H, H-3'), 7.20-7.11 (m, 2H, H-5, H-5'), 7.06-7.00 (m, 1H, H-4'), 6.87 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.1$ Hz, 1H, H-6'), 4.67 (s, 2H, CH_2), 3.88 (COOCH_3), 3.80 (sept, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 1H, CH), 1.30 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3): 168.1 (COOCH_3), 168.0 (CONH), 154.6 (C-1'), 140.5 (C-2), 138.1 (C-2'), 134.6 (C-4), 130.9 (C-6), 126.8 (C-5'), 126.6 (C-3'), 123.3 (C-5), 122.3 (C-4'), 121.0 (C-3), 116.2 (C-1), 112.1 (C-6'), 68.7 (CH_2), 52.3 (COOCH_3), 26.0 (CH), 23.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3270, 2956, 2924, 2865, 1708, 1693, 1583, 1507, 1489, 1435, 1270, 1229, 1193, 1088, 762, 736. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 328.1544, gef.: 328.1530.

2-[(2-O-(2-Isopropylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure **125**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 248 mg (0.758 mmol) 2-[(2-O-(2-Isopropylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethyl-ester **124** in 3.0 mL THF und 2.3 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 44 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99:1 \rightarrow 19:1 v/v).

Ausbeute: 231 mg (0.737 mmol, 97%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.40. - **Smp.:** 192 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 13.53 (brs, 1H, COOH), 11.85 (s, 1H, NH), 8.67 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.0$ Hz, 1H, H-3), 8.01 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, 1H, H-6), 7.66-7.60 (m, 1H, H-4), 7.28-7.24 (m, 1H, H-3'), 7.22-7.13 (m, 2H, H-5, H-5'), 7.01-6.95 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.74 (s, 2H, CH_2), 3.60 (sept, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 1H, CH), 1.22 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). - **$^{13}\text{C-NMR}$:**

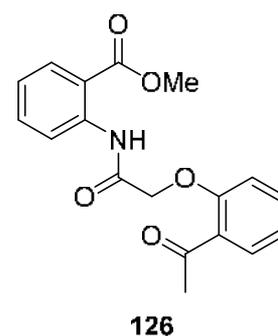


$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$
313.35 g/mol

δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 169.1 (COOH), 167.6 (CONH), 154.5 (C-1'), 140.1 (C-2), 136.9 (C-2'), 134.1 (C-4), 131.2 (C-6), 126.8 (C-5'), 126.0 (C-3'), 123.2 (C-5), 121.8 (C-4'), 120.1 (C-3), 116.6 (C-1), 112.5 (C-6'), 68.4 (CH_2), 25.7 (CH), 22.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3191, 2963, 2921, 2864, 1701, 1585, 1527, 1489, 1434, 1223, 1193, 1085, 741. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): $[\text{M}-\text{H}]^-$ ber.: 312.1241, gef.: 312.1240.

2-[(2-O-(2-Acetylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **126**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 240 mg (1.05 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 0.12 mL (0.16 g, 1.2 mmol) 2'-Hydroxacetophenon, 756 mg (2.32 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 39 mg (0.11 mmol) TBAI in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).



C₁₈H₁₇NO₅
327.34 g/mol

Das gewünschte Produkt **126** konnte nicht erhalten werden. Stattdessen wurde 2-[(3-Methylbenzofuran)-2-carboxamido]benzoesäuremethylester **215** isoliert.

Ausbeute: 86 mg (0.28 mmol, 26%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v): 0.26. - **Smp.:**

153 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (500 MHz, CDCl₃): 12.16 (s, 1H,

NH), 8.91 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.6 Hz, 1H, H-3), 8.10

(dd, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-6), 7.66-7.62 (m, 2H,

H-4', H-7'), 7.62-7.57 (m, 1H, H-4), 7.48-7.44 (m, 1H, H-6'),

7.34-7.30 (m, 1H, H-5'), 7.16-7.11 (m, 1H, H-5), 4.01 (s, 3H,

COOCH₃), 2.70 (s, 3H, CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz,

CDCl₃): 168.6 (C=O), 159.0 (CONH), 153.5 (C-7'a),

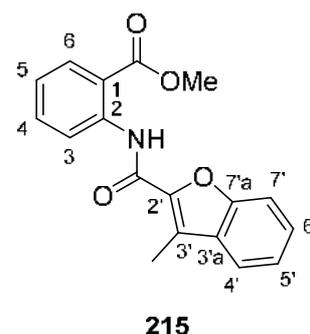
143.1 (C-2'), 141.2 (C-2), 134.7 (C-4), 131.2 (C-6), 130.0 (C-3'a), 127.5 (C-6'),

124.2 (C-3'), 123.3 (C-5'), 122.9 (C-5), 121.0 (C-4'), 120.8 (C-3), 115.8 (C-1), 112.2 (C-7'),

52.6 (COOCH₃), 9.3 (CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3261, 3038, 2955, 1740, 1428, 1383, 1353,

1267, 1148, 1081, 1005, 963, 878, 759. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 310.1074,

gef.: 310.1084.



C₁₈H₁₅NO₄
309.32 g/mol

2-[(3-Methylbenzofuran)-2-carboxamido]benzoesäure **216**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 108 mg (0.349 mmol) 2-[(3-Methylbenzofuran)-2-carboxamido]benzoesäuremethylester **215** in 1.5 mL THF und 1.2 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktions-

lösung wurde für 26 h bei 50 °C gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Ethylacetat/Petrolether.

Ausbeute: 74 mg (0.25 mmol, 71%) eines hellgelben

Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.77. -

Smp.: 270 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆):

13.85 (brs, 1H, COOH), 12.53 (s, 1H, NH), 8.76 (dd, ³J_{H,H} =

8.3 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.8 Hz, 1H, H-3), 8.07 (dd, ³J_{H,H} = 8.2 Hz,

⁴J_{H,H} = 1.9 Hz, 1H, H-6), 7.82 (d, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, 1H, H-4'),

7.68-7.64 (m, 1H, H-4), 7.61 (d, ³J_{H,H} = 8.3 Hz, 1H, H-7'),

7.57-7.52 (m, 1H, H-6'), 7.42-7.37 (m, 1H, H-5'), 7.24-7.20

(m, 1H, H-5), 2.63 (s, 3H, CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm]

(151 MHz, DMSO-*d*₆): 169.8 (COOH), 157.7 (CONH), 152.7 (C-7'a), 142.3 (C-2'),

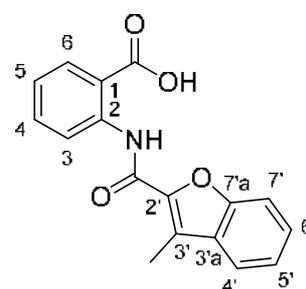
140.6 (C-2), 134.3 (C-4), 131.3 (C-6), 129.2 (C-3'a), 127.9 (C-6'), 123.6 (C-3'),

123.4 (C-5'), 123.1 (C-5), 121.4 (C-4'), 119.7 (C-3), 116.4 (C-1), 111.6 (C-7'), 8.9 (CH₃). -

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3434, 3170, 1701, 1659, 1609, 1529, 1513, 1452, 1377, 1306, 1265,

1212, 1159, 1097, 1079, 879, 762. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 296.0918, gef.:

296.0920.

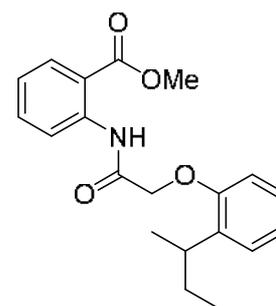


216

C₁₇H₁₃NO₄
295.29 g/mol

(rac)-2-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester 99

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 228 mg (1.00 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 0.17 mL (0.17 g, 1.1 mmol) (*rac*)-2-*sek*-Butylphenol sowie 717 mg (2.20 mmol) Cäsiumcarbonat in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 d bei Raumtemperatur gerührt.



99

C₂₀H₂₃NO₄
341.41 g/mol

Es wurde ein gelborangener Sirup erhalten, der ohne weitere Reinigung basisch hydrolysiert wurde.

(rac)-2-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure 40

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 341 mg (1.00 mmol) (*rac*)-2-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **99** in 4 mL THF und 3 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die

Reaktionslösung wurde für 40 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v).

Ausbeute: 285 mg (0.869 mmol, 87%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.29. -

Smp.: 154 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):

13.52 (brs, 1H, COOH), 11.90 (s, 1H, NH), 8.65 (dd, $^3J_{\text{H,H}} =$

8.5 Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.2$ Hz, 1H, H-3), 8.01 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz,

$^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, 1H, H-6), 7.65-7.59 (m, 1H, H-4), 7.24-7.12

(m, 3H, H-5, H-3', H-5'), 7.02-6.96 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.76-

4.68 (m, 2H, C(O)CH₂), 3.43-3.36 (m, 1H, CH), 1.68-1.48 (m,

2H, CH₂), 1.19 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.81 (t, $^3J_{\text{H,H}} =$

7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 169.0 (COOH),

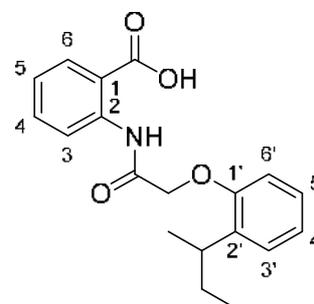
167.5 (CONH), 154.9 (C-1'), 140.0 (C-2), 135.8 (C-2'), 134.0 (C-4), 131.2 (C-6),

126.7 (C-3'), 126.6 (C-5'), 123.1 (C-5), 121.8 (C-4'), 120.0 (C-3), 116.5 (C-1), 112.8

(C-6'), 68.6 (C(O)CH₂), 32.2 (CH), 29.5 (CH₂), 20.6 (CHCH₃), 11.9 (CH₂CH₃). - **IR:**

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2965, 2609, 1686, 1638, 1581, 1530, 1489, 1450, 1403, 1297, 1259, 1215,

1185, 1085, 785, 648, 496. - **HRMS** (ESI^- , m/z): $[\text{M-H}]^-$ ber.: 326.1398, gef.: 326.1387.



40

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$
327.38 g/mol

(rac)-3-[(2-O-(2-*sec*-Butylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure 97

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 100 mg (0.293 mmol) (rac)-3-[(2-O-(2-*sec*-Butylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **100** in 1.2 mL THF und 0.4 mL 1 M wässriger NaOH-

Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3.5 h bei 50 °C gerührt.

Ausbeute: 88 mg (0.27 mmol, 91%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.20. -

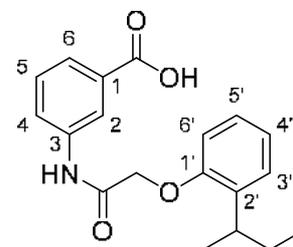
Smp.: 172 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 12.99

(brs, 1H, COOH), 10.30 (s, 1H, CONH), 8.28 (s, 1H, H-2), 7.83

(dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.3$ Hz, 1H, H-4), 7.65 (d, $^3J_{\text{H,H}} =$

7.9 Hz, 1H, H-6), 7.45 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, 1H, H-5), 7.18 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} =$

1.5 Hz, 1H, H-3'), 7.16-7.11 (m, 1H, H-5'), 6.94 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 1H, H-4'), 6.89 (d,



97

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$
327.38 g/mol

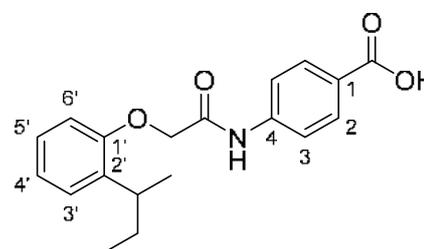
$^3J_{H,H} = 8.1$ Hz, 1H, H-6'), 4.77-4.69 (m, 2H, C(O)CH₂), 3.18 (sext, $^3J_{H,H} = 6.9$ Hz, 1H, CH), 1.68-1.48 (m, 2H, CH₂), 1.18 (d, $^3J_{H,H} = 6.9$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.81 (t, $^3J_{H,H} = 7.4$ Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (126 MHz, DMSO-*d*₆): 167.1 (CONH), 166.9 (COOH), 155.4 (C-1'), 139.1 (C-3), 135.4 (C-2'), 131.7 (C-1), 129.1 (C-5), 126.7 (C-3'), 126.6 (C-5'), 124.8 (C-6), 123.9 (C-4), 121.2 (C-4'), 120.1 (C-2), 111.9 (C-6'), 67.5 (C(O)CH₂), 32.9 (CH), 29.2 (CH₂), 20.3 (CHCH₃), 12.1 (CH₂CH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3393, 2960, 1714, 1652, 1610, 1542, 1490, 1292, 1240, 1153, 747, 651. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 328.1544, gef.: 328.1535.

(rac)-4-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure **98**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 100 mg (0.293 mmol) (rac)-4-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethyl-ester **101** in 1.2 mL THF und 0.4 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 4 h bei 50 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v).

Ausbeute: 75 mg (0.23 mmol, 78%) eines farblosen Feststoffes. - **DC**: R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v):

0.24. - **Smp.**: 178 °C. - **¹H-NMR**: δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 12.76 (brs, 1H, COOH), 10.39 (s, 1H, CONH), 7.91 (d, $^3J_{H,H} = 8.7$ Hz, 2H, H-2), 7.74 (d, $^3J_{H,H} = 8.7$ Hz, 2H, H-3), 7.18 (dd, $^3J_{H,H} = 7.5$ Hz, $^4J_{H,H} = 1.3$ Hz, 1H, H-3'), 7.15-7.12 (m, 1H, H-5'), 6.94 (t, $^3J_{H,H} = 7.4$ Hz, 1H, H-4'), 6.89 (d, $^3J_{H,H} =$

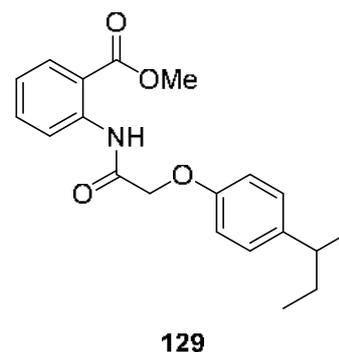
**98**

C₁₉H₂₁NO₄
327.38 g/mol

8.3 Hz, 1H, H-6'), 4.78-4.72 (m, 2H, C(O)CH₂), 3.17 (sext, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, 1H, CH), 1.67-1.49 (m, 2H, CH₂), 1.18 (d, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.81 (t, $^3J_{H,H} = 7.4$ Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 167.1 (CONH), 166.9 (COOH), 155.4 (C-1'), 142.5 (C-4), 135.3 (C-2'), 130.4 (C-2), 126.7 (C-3'), 126.6 (C-5'), 125.5 (C-1), 121.2 (C-4'), 118.6 (C-3), 111.9 (C-6'), 67.5 (C(O)CH₂), 33.0 (CH), 29.2 (CH₂), 20.3 (CHCH₃), 12.1 (CH₂CH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3392, 2956, 1689, 1606, 1520, 1490, 1382, 1290, 1229, 1173, 752. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 328.1544, gef.: 328.1539.

(rac)-2-[(2-O-(4-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester 129

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 300 mg (1.32 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 218 mg (1.45 mmol) (*rac*)-4-*sek*-Butylphenol, 946 mg (2.90 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 48 mg (0.13 mmol) TBAI in 14 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 20 h bei 70 °C gerührt.

**129**

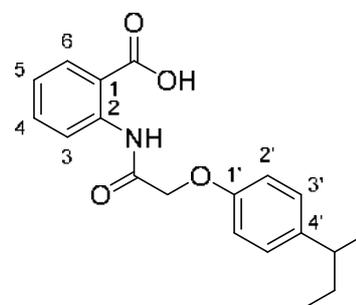
$C_{20}H_{23}NO_4$
341.41 g/mol

Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung basisch hydrolysiert wurde.

(rac)-2-[(2-O-(4-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure 130

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 341 mg (1.00 mmol) (*rac*)-2-[(2-O-(4-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **129** in 5 mL THF und 3 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 232 mg (0.710 mmol, 71%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2/CH_3OH 19:1 v/v): 0.53. - **Smp.:** 145 °C. - **1H -NMR:** δ [ppm] (400 MHz, $DMSO-d_6$): 12.20 (s, 1H, NH), 8.71 (dd, $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, $^4J_{H,H} = 1.2$ Hz, 1H, H-3), 8.02 (dd, $^3J_{H,H} = 7.9$ Hz, $^4J_{H,H} = 1.7$ Hz, 1H, H-6), 7.65-7.60 (m, 1H, H-4), 7.21-7.13 (m, 3H, H-5, H-3'), 7.03-6.89 (m, 2H, H-2'), 4.69 (s, 2H, C(O)CH₂), 2.54 (sext, $^3J_{H,H} = 7.1$ Hz, 1H, CH), 1.59-1.43 (m, 2H, CH₂), 1.15 (d, $^3J_{H,H} = 6.9$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.74 (t, $^3J_{H,H} = 7.4$ Hz, 3H, CH₂CH₃).

**130**

$C_{19}H_{21}NO_4$
327.38 g/mol

- **^{13}C -NMR:** δ [ppm] (101 MHz, $DMSO-d_6$): 176.6 (COOH), 169.6 (CONH), 155.5 (C-1'), 140.5 (C-4'), 140.4 (C-2), 134.5 (C-4), 131.5 (C-6), 128.1 (C-3'), 123.2 (C-5), 119.7 (C-3), 116.5 (C-1), 114.8 (C-2'), 67.6 (C(O)CH₂), 40.3 (CH), 30.9 (CH₂), 22.1 (CHCH₃), 12.3 (CH₂CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3268, 2953, 2927, 2865, 1697, 1672, 1506, 1412, 1271, 1231, 1165, 1064, 822, 750, 541. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 328.1544, gef.: 328.1541.

2-[(2-O-(2-*tert*-Butylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester 131

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 228 mg (1.00 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 0.17 mL (0.17 g, 1.1 mmol) 2-*tert*-Butylphenol sowie 717 mg (2.20 mmol) Cäsiumcarbonat in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 5 d bei Raumtemperatur gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 1:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 311 mg (0.910 mmol, 91%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.47. - **Smp.:** 107 °C. -

¹H-NMR: δ [ppm] (500 MHz, CDCl₃): 11.70 (s, 1H, NH), 8.79

(dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.9 Hz, 1H, H-3), 8.02 (dd, ³J_{H,H} =

8.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-6), 7.60-7.55 (m, 1H, H-4), 7.36

(dd, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-3'), 7.20-7.11 (m,

2H, H-5, H-5'), 7.02-6.97 (m, 1H, H-4'), 6.89 (dd, ³J_{H,H} =

8.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.3 Hz, 1H, H-6'), 4.71 (s, 2H, CH₂), 3.77 (s,

3H, COOCH₃), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm]

(126 MHz, CDCl₃): 168.6 (CONH), 167.8 (COOCH₃), 157.6 (C-1'), 140.3 (C-2), 139.7

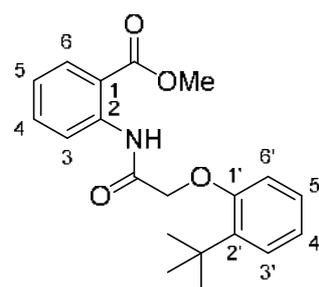
(C-2'), 134.5 (C-4), 131.0 (C-6), 127.4 (C-5'), 127.2 (C-3'), 123.4 (C-5), 122.4 (C-4'),

121.1 (C-3), 116.4 (C-1), 115.0 (C-6'), 70.6 (CH₂), 52.3 (COOCH₃), 35.0 (C(CH₃)₃),

30.3 (C(CH₃)₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3209, 3079, 2954, 2932, 2870, 1704, 1686, 1586,

1524, 1485, 1441, 1293, 1265, 1194, 1089, 1052, 757, 697. - **HRMS** (ESI⁺, m/z):

[M+H]⁺ ber.: 342.1700, gef.: 342.1697.

**131**

C₂₀H₂₃NO₄
341.41 g/mol

2-[(2-O-(2-*tert*-Butylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure 132

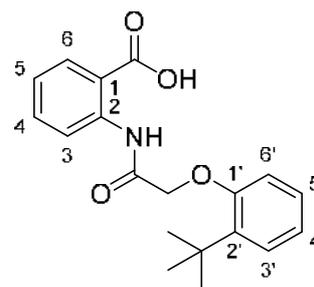
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 266 mg (0.780 mmol) 2-[(2-O-(2-*tert*-Butylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **131** in 3.2 mL THF und 2.3 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die

Reaktionslösung wurde für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 → 19:1 v/v).

Ausbeute: 251 mg (0.767 mmol, 98%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.33. -

Smp.: 177 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (500 MHz, DMSO-*d*₆): 13.59 (brs, 1H, COOH), 11.79 (s, 1H, NH), 8.66 (dd, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.9 Hz, 1H, H-3), 7.99 (dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-6), 7.66-7.61 (m, 1H, H-4), 7.27 (dd, ³J_{H,H} = 7.7 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-3'), 7.21-7.15 (m, 2H, H-5, H-5'), 6.99-6.92 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.76 (s, 2H, CH₂), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, DMSO-*d*₆):

169.1 (COOH), 167.9 (CONH), 157.2 (C-1'), 140.1 (C-2), 138.4 (C-2'), 134.2 (C-4), 131.2 (C-6), 127.4 (C-5'), 126.6 (C-3'), 123.2 (C-5), 121.8 (C-4'), 120.1 (C-3), 116.6 (C-1), 114.8 (C-6'), 69.8 (CH₂), 34.5 (C(CH₃)₃), 30.1 (C(CH₃)₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2955, 2912, 1693, 1584, 1524, 1486, 1361, 1256, 1196, 1093, 1052, 747. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 326.1398, gef.: 326.1384.

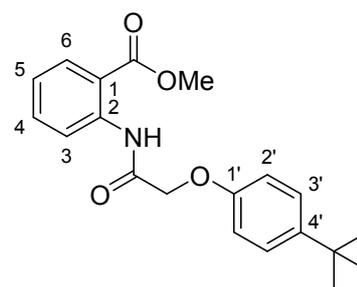
**132**

C₁₉H₂₁NO₄
327.38 g/mol

2-[(2-O-(4-tert-Butylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester 133

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante a durchgeführt. Es wurden 300 mg (1.32 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 238 mg (1.58 mmol) 4-tert-Butylphenol sowie 274 mg (1.98 mmol) Kaliumcarbonat in 6.5 mL abs. DMF eingesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 232 mg (0.680 mmol, 52%) eines orangefarbenen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (Hexan/EE 9:1 v/v): 0.20. - **Smp.:** 122 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 12.04 (s, 1H, NH), 8.79 (dd, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.4 Hz, 1H, H-3), 8.05 (dd, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, 1H, H-6), 7.60-7.53 (m, 1H, H-4), 7.39-7.33 (m, 2H, H-3'), 7.16-7.10 (m, 1H, H-5), 7.05-7.00 (m, 2H, H-2'), 4.63 (s, 2H, CH₂), 3.94 (s, 3H, COOCH₃), 1.31 (s, 9H, C(CH₃)₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃):

**133**

C₂₀H₂₃NO₄
341.41 g/mol

168.1 (COOCH₃), 167.8 (CONH), 155.4 (C-1'), 145.0 (C-4'), 140.5 (C-2), 134.6 (C-4), 131.1 (C-6), 126.6 (C-3'), 123.2 (C-5), 120.7 (C-3), 116.2 (C-1), 114.6 (C-2'), 68.1 (CH₂), 52.5 (COOCH₃), 34.3 (C(CH₃)₃), 31.6 (C(CH₃)₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3245, 3204,

2951, 2905, 1685, 1582, 1528, 1511, 1436, 1301, 1253, 1229, 1163, 1141, 1088, 1063, 828, 807, 758, 564. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 342.1700, gef.: 342.1707.

2-[(2-O-(4-*tert*-Butylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure **134**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 118 mg (0.345 mmol) 2-[(2-O-(4-*tert*-Butylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethyl-ester **133** in 1.4 mL THF und 0.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 33 h bei Raumtemperatur gerührt.

Ausbeute: 90 mg (0.28 mmol, 80%) eines hellrosa

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.47. -

Smp.: 160 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆):

13.78 (brs, 1H, COOH), 12.19 (s, 1H, NH), 8.70 (dd,

³J_{H,H} = 8.4 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.9 Hz, 1H, H-3), 8.02 (dd, ³J_{H,H} =

7.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.3 Hz, 1H, H-6), 7.65-7.59 (m, 1H, H-4),

7.36-7.31 (m, 2H, H-3'), 7.21-7.16 (m, 1H, H-5), 7.03-6.97

(m, 2H, H-2'), 4.69 (s, 2H, CH₂), 1.25 (s, 9H, C(CH₃)₃). -

¹³C-NMR: δ [ppm] (126 MHz, DMSO-*d*₆): 169.4 (COOH),

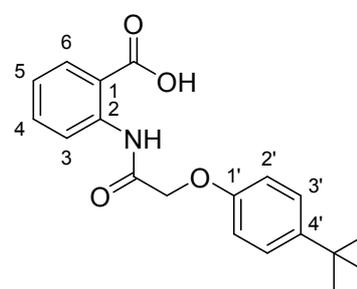
167.4 (CONH), 154.9 (C-1'), 143.9 (C-4'), 140.2 (C-2), 134.2 (C-4), 131.3 (C-6),

126.2 (C-3'), 123.0 (C-5), 119.4 (C-3), 116.3 (C-1), 114.3 (C-2'), 67.4 (CH₂), 33.8

(C(CH₃)₃), 31.3 (C(CH₃)₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3291, 2950, 2899, 2862, 2755, 2602, 1720,

1645, 1612, 1583, 1514, 1455, 1301, 1225, 1185, 1068, 835, 749. - **HRMS** (ESI⁺,

m/z): [M+H]⁺ ber.: 328.1544, gef.: 328.1557.

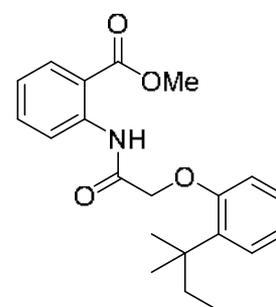


134

C₁₉H₂₁NO₄
327.38 g/mol

2-[(2-O-(2-*tert*-Pentylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure-methylester **135**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 610 mg (2.70 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 0.48 mL (0.49 g, 3.0 mmol) 2-*tert*-Amylphenol, 2.12 g (6.51 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 99 mg (0.27 mmol) TBAI in 30 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei



135

C₂₁H₂₅NO₄
355.43 g/mol

70 °C gerührt.

Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung basisch hydrolysiert wurde.

2-[(2-O-(2-*tert*-Pentylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure **136**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 420 mg (1.20 mmol) 2-[(2-O-(2-*tert*-Pentylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **135** in 5 mL THF und 3.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 20 h bei 50 °C gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Ethylacetat/Petrolether.

Ausbeute: 78 mg (0.23 mmol, 19%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.46. -

Smp.: 112 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆):

13.54 (brs, 1H, COOH), 11.81 (s, 1H, NH), 8.63 (dd, ³J_{H,H} =

8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 8.00 (dd, ³J_{H,H} = 7.9 Hz,

⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-6), 7.65-7.59 (m, 1H, H-4), 7.23-7.15

(m, 3H, H-5, H-3', H-5'), 7.00-6.92 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.73

(s, 2H, C(O)CH₂), 1.8 (q, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 1.35 (s,

6H, C(CH₃)₂), 0.61 (t, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-**

NMR: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 169.1 (COOH), 167.8 (CONH), 157.1 (C-1'),

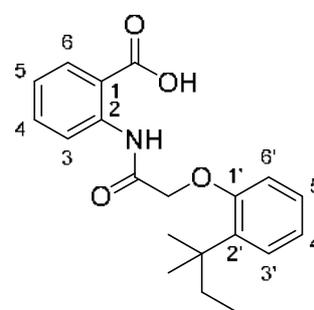
140.0 (C-2), 136.7 (C-2'), 134.0 (C-4), 131.2 (C-6), 127.8 (C-5'), 127.3 (C-3'), 123.1

(C-5), 121.8 (C-4'), 120.1 (C-3), 117.0 (C-1), 114.8 (C-6'), 69.9 (C(O)CH₂), 38.0

(C(CH₃)₂), 33.1 (CH₂), 28.1 (C(CH₃)₂), 9.5 (CH₂CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3172, 2965, 2923,

2872, 1696, 1671, 1604, 1586, 1523, 1447, 1195, 754, 645, 517. - **HRMS** (ESI⁺,

m/z): [M+H]⁺ ber.: 342.1700, gef.: 342.1685.



136

C₂₀H₂₃NO₄
341.41 g/mol

2-[(2-O-(2-Cyclopentylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **137**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 453 mg

(1.99 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 355 mg

(2.19 mmol) 2-Cyclopentylphenol, 1.57 g (4.83 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 80 mg

(0.22 mmol) TBAI in 30 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für

1 h bei 70 °C und anschließend für 64 h bei Raumtemperatur gerührt. Die

säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 633 mg (1.79 mmol, 90%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 v/v): 0.36. -

Smp.: 120 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.87

(s, 1H, NH), 8.81 (dd, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.0 Hz, 1H, H-3),

8.05 (dd, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-6), 7.61-7.55

(m, 1H, H-4), 7.32 (dd, ³J_{H,H} = 7.7 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-

3), 7.19-7.11 (m, 2H, H-5, H-5'), 7.04-6.98 (m, 1H, H-4'), 6.87

(dd, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.1 Hz, 1H, H-6'), 4.67 (s, 2H,

C(O)CH₂), 3.88 (s, 3H, COOCH₃), 3.87-3.78 (m, 1H, CH),

2.22-2.12 (m, 2H, CHCH₂), 1.88-1.67 (m, 4H, 2xCHCH₂CH₂), 1.65-1.55 (m, 2H,

CHCH₂). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 168.1 (C=O), 168.0 (CONH),

155.3 (C-1'), 140.5 (C-2), 135.8 (C-2'), 134.6 (C-4), 131.0 (C-6), 127.2 (C-3'),

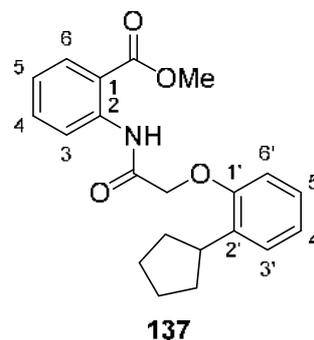
126.7 (C-5'), 123.3 (C-5), 122.2 (C-4'), 121.1 (C-3), 116.2 (C-1), 112.1 (C-6'),

68.7 (C(O)CH₂), 52.3 (COOCH₃), 38.0 (CH), 33.9 (CHCH₂), 25.8 (CHCH₂CH₂).

- **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3273, 2934, 2863, 1689, 1601, 1583, 1493, 1435, 1365, 1317, 1274, 1233,

1190, 1142, 1090, 896, 764. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 354.1700, gef.:

354.1707.



137

C₂₁H₂₃NO₄
353.42 g/mol

2-[(2-O-(2-Cyclopentylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure 138

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 300 mg (0.849 mmol) 2-[(2-O-(2-Cyclopentylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethyl-

ester **137** in 10 mL THF und 4 mL 1 M wässriger NaOH-

Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 6 h bei

50 °C und anschließend für 17 h bei Raumtemperatur

gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch

Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 272 mg (0.801 mmol, 94%) eines farblosen,

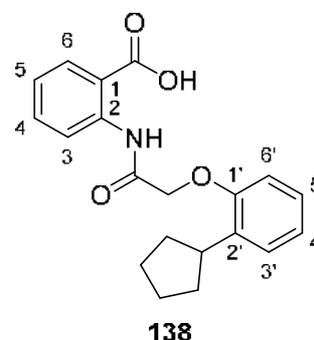
kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH

19:1 v/v): 0.44. - **Smp.:** 187 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm]

(400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.52 (brs, 1H, COOH), 11.86 (s, 1H,

NH), 8.67 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 8.02 (dd, ³J_{H,H} = 7.9 Hz,

218



138

C₂₀H₂₁NO₄
339.39 g/mol

$^4J_{H,H} = 1.7$ Hz, 1H, H-6), 7.66-7.60 (m, 1H, H-4), 7.28-7.24 (m, 1H, H-3'), 7.22-7.17 (m, 1H, H-5), 7.17-7.12 (m, 1H, H-5'), 6.99-6.93 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.73 (s, 2H, C(O)CH₂), 3.65-3.55 (m, 1H, CH), 2.09-1.99 (m, 2H, CHCH₂), 1.78-1.60 (m, 4H, 2xCHCH₂CH₂), 1.60-1.47 (m, 2H, CHCH₂). - **$^{13}\text{C-NMR}$** : δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 169.0 (COOH), 167.5 (CONH), 155.2 (C-1'), 140.1 (C-2), 134.5 (C-2'), 134.1 (C-4), 131.2 (C-6), 126.7 (C-5'), 126.6 (C-3'), 123.1 (C-5), 121.7 (C-4'), 120.0 (C-3), 116.5 (C-1), 112.5 (C-6'), 68.4 (C(O)CH₂), 37.9 (CH), 32.8 (CHCH₂), 24.9 (CHCH₂CH₂). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3360, 3145, 2957, 2862, 1687, 1639, 1532, 1450, 1369, 1262, 1145, 1086, 991, 787, 649, 496. - **HRMS** (ESI⁺, *m/z*): [M+H]⁺ ber.: 340.1544, gef.: 340.1546.

2-[(2-O-(2-Cyclohexylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **139**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 432 mg (1.89 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 394 mg (2.24 mmol) 2-Cyclohexylphenol, 1.89 g (5.80 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 80 mg (0.22 mmol) TBAI in 20 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 343 mg (0.933 mmol, 49%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC**: R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.71. - **Smp.**: 94 °C. -

$^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.86 (s, 1H, NH), 8.79

(d, $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, 1H, H-3), 8.05 (dd, $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, $^4J_{H,H} =$

1.3 Hz, 1H, H-6), 7.62-7.55 (m, 1H, H-4), 7.28 (dd, $^3J_{H,H} =$

7.6 Hz, $^4J_{H,H} = 1.1$ Hz, 1H, H-3'), 7.17-7.12 (m, 2H, H-5, H-

5'), 7.05-6.98 (m, 1H, H-4'), 6.87 (d, $^3J_{H,H} = 8.1$ Hz, 1H, H-6'),

4.67 (s, 2H, C(O)CH₂), 3.88 (s, 3H, COOCH₃), 3.46-3.35 (m,

1H, CH), 2.01-1.70 (m, 5H, CyclohexylCH₂), 1.61-1.33 (m,

5H, CyclohexylCH₂). - **$^{13}\text{C-NMR}$** : δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 168.1 (C=O), 168.0

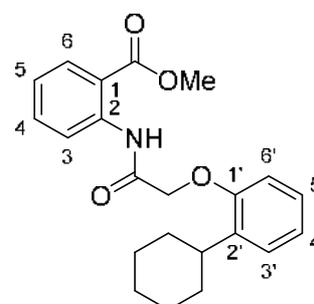
(CONH), 154.7 (C-1'), 140.6 (C-2), 137.3 (C-1'), 134.6 (C-4), 131.0 (C-6), 127.3 (C-

3'), 126.7 (C-5'), 123.3 (C-5), 122.3 (C-4'), 121.1 (C-3), 116.1 (C-1), 112.2 (C-6'),

68.8 (C(O)CH₂), 52.4 (COOCH₃), 36.0 (CH), 33.8, 27.0, 26.6 (CyclohexylCH₂). - **IR**:

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3267, 2921, 2847, 1702, 1684, 1446, 1433, 1263, 1214, 747. - **HRMS** (ESI⁺,

m/z): [M+H]⁺ ber.: 368.1857, gef.: 368.1748.



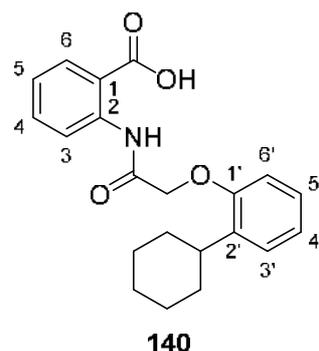
139

C₂₂H₂₅NO₄
367.45 g/mol

2-[(2-O-(2-Cyclohexylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure 140

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 335 mg (0.910 mmol) 2-[(2-O-(2-Cyclohexylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **139** in 4 mL THF und 3 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei 50 °C gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Methanol/Petrolether.

Ausbeute: 236 mg (0.667 mmol, 73%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.40. - **Smp.:** 94 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 13.40 (brs, 1H, COOH), 11.90 (s, 1H, NH), 8.67 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 1H, H-3), 8.04 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, 1H, H-6), 7.66-7.62 (m, 1H, H-4), 7.25 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, 1H, H-3'), 7.23-7.29 (m, 1H, H-5), 7.18-7.14 (m, 1H, H-5'), 7.01-6.97 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.73 (s, 2H, C(O)CH₂), 3.27-3.20 (m, 1H, CH), 1.88-1.67 (m, 5H, CyclohexylCH₂), 1.49-1.19 (m, 5H, CyclohexylCH₂).

**140**

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4$
353.42 g/mol

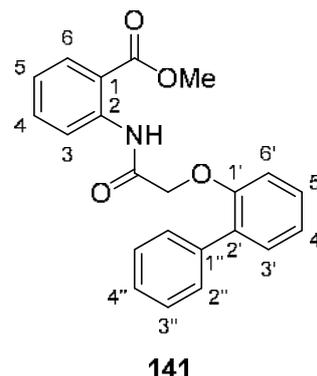
- **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 168.9 (COOH), 167.4 (CONH), 154.6 (C-1'), 140.0 (C-2), 136.2 (C-2'), 133.9 (C-4), 131.2 (C-6), 126.6 (C-5'), 126.4 (C-3'), 123.1 (C-5), 121.8 (C-4'), 120.0 (C-3), 116.7 (C-1), 112.9 (C-6'), 68.6 (C(O)CH₂), 35.6 (CH), 32.9, 26.3, 25.8 (CyclohexylCH₂). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3285, 3065, 2914, 2868, 2845, 1708, 1675, 1471, 1451, 1227, 1266, 1185, 1051, 878, 743, 621. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 354.1700, gef.: 354.1702.

2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-2-yloxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester 141

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 300 mg (1.32 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 247 mg (1.45 mmol) Biphenyl-2-ol, 1.02 g (2.89 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 49 mg (0.13 mmol) TBAI in 13 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/ CH_2Cl_2 2:1 v/v → CH_2Cl_2).

Ausbeute: 474 mg (1.31 mmol, 99%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.39. - **Smp.:** 107 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 11.68 (s, 1H, NH), 8.73 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.8$ Hz, 1H, H-3), 8.02 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz,

$^4J_{H,H} = 1.5$ Hz, 1H, H-6), 7.71-7.66 (m, 2H, H-2''), 7.59-7.52 (m, 1H, H-4), 7.44-7.37 (m, 3H, H-3', H-3''), 7.35-7.29 (m, 2H, H-5', H-4''), 7.17-7.10 (m, 2H, H-5, H-4'), 7.08 (dd, $^3J_{H,H} = 8.2$ Hz, $^4J_{H,H} = 0.6$ Hz, 1H, H-6'), 4.57 (s, 2H, CH₂), 3.79 (s, 3H, COOCH₃). - **$^{13}\text{C-NMR}$** : δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 168.0 (CONH), 167.7 (COOCH₃), 155.0 (C-1'), 140.3 (C-2), 138.3 (C-2'), 134.5 (C-4), 132.4 (C-1''), 131.5 (C-3'), 131.0 (C-6), 129.8 (C-2''), 128.9 (C-5'), 128.2 (C-3''), 127.3 (C-4''), 123.3 (C-5), 123.0 (C-4'), 121.0 (C-3), 116.2 (C-1), 114.9 (C-6'), 70.0 (CH₂), 52.3 (COOCH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]:



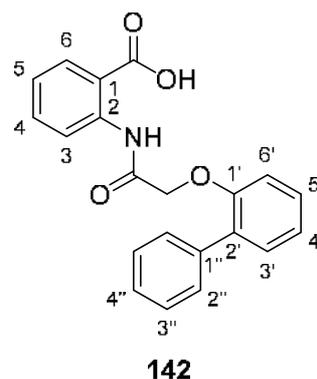
C₂₂H₁₉NO₄
361.40 g/mol

3289, 2973, 2909, 1709, 1678, 1607, 1588, 1541, 1479, 1417, 1268, 1229, 1193, 1165, 759, 747. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 384.1206, gef.: 384.1221.

2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-2-yloxy)acetyl)amino]benzoesäure **142**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 204 mg (0.565 mmol) 2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-2-yloxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **141** in 2.3 mL THF und 1.7 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 20 h bei 50 °C gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Ethylacetat/Petrolether.

Ausbeute: 156 mg (0.449 mmol, 80%) eines farblosen Feststoffes. - **DC**: R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.46. - **Smp.**: 192 °C. - **$^1\text{H-NMR}$** : δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.63 (brs, 1H, COOH), 11.80 (s, 1H, NH), 8.63 (dd, $^3J_{H,H} = 8.5$ Hz, $^4J_{H,H} = 1.1$ Hz, 1H, H-3), 8.00 (dd, $^3J_{H,H} = 7.9$ Hz, $^4J_{H,H} = 1.7$ Hz, 1H, H-6), 7.70-7.59 (m, 3H, H-4, H-2''), 7.44-7.29 (m, 5H, H-3', H-5', H-3'', H-4''), 7.22-7.16 (m, 1H, H-5), 7.14-7.09 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.69 (CH₂). - **$^{13}\text{C-NMR}$** : δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 169.2 (COOH), 167.6 (CONH), 154.7



C₂₁H₁₇NO₄
347.37 g/mol

(C-1'), 140.0 (C-2), 137.8 (C-2'), 134.2 (C-4), 131.2 (C-6), 130.9 (C-1''), 130.8 (C-3'), 129.5 (C-2''), 128.9 (C-5'), 128.0 (C-3''), 127.0 (C-4''), 123.2 (C-5), 122.4 (C-4'), 120.0 (C-3), 116.5 (C-1), 114.2 (C-6'), 69.4 (CH₂). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3287, 3023, 2927, 2849, 1709, 1675, 1607, 1588, 1478, 1432, 1266, 1227, 1164, 1077, 758. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 348.1231, gef.: 348.1242.

2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-3-yloxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester 143

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante a durchgeführt. Es wurden 195 mg (0.857 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 175 mg (1.03 mmol) Biphenyl-3-ol sowie 178 mg (1.28 mmol) Kaliumcarbonat in 5 mL abs. DMF eingesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 250 mg (0.690 mmol, 81%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.43. - **Smp.:** 105 °C. -

¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 12.11 (s, 1H, NH), 8.81

(d, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, 1H, H-3), 8.06 (dd, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, ⁴J_{H,H} =

1.5 Hz, 1H, H-6), 7.64-7.54 (m, 3H, H-4, H-2''), 7.48-7.34 (m,

5H, H-2', H-5', H-3'', H-4''), 7.30-7.26 (m, 1H, H-4'), 7.18-7.11

(m, 1H, H-5), 7.07 (dd, ³J_{H,H} = 8.3 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.0 Hz, 1H, H-

6'), 4.72 (s, 2H, CH₂), 3.94 (s, 3H, COOCH₃). - **¹³C-NMR:**

δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 168.2 (C=O), 167.6 (CONH),

158.0 (C-1'), 143.2 (C-1''), 140.9 (C-3'), 140.5 (C-2), 134.7

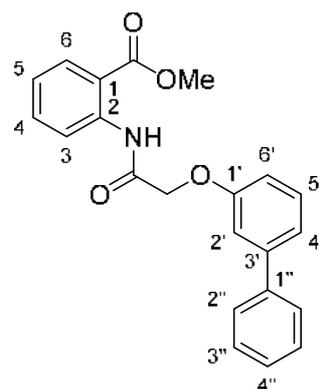
(C-4), 131.1 (C-6), 130.2 (C-5'), 128.9 (C-3''), 127.7 (C-4''), 127.3 (C-2''), 123.3 (C-5),

121.2 (C-4'), 120.7 (C-3), 116.1 (C-1), 114.2 (C-2'), 113.8 (C-6'), 68.2 (CH₂), 52.5

(COOCH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3262, 2953, 2917, 1694, 1586, 1527, 1478, 1452, 1436,

1422, 1297, 1268, 1235, 1207, 1089, 755, 697. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.:

384.1206, gef.: 384.1221.

**143**

C₂₂H₁₉NO₄
361.40 g/mol

2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-3-yloxy)acetyl)amino]benzoesäure 144

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 109 mg (0.302 mmol) 2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-3-yloxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **143** in 1.5 mL THF und 1.0 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

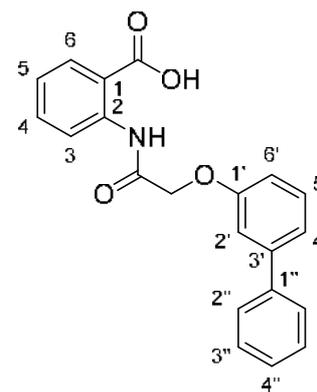
Ausbeute: 93 mg (0.27 mmol, 89%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert

(CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.16. - **Smp.:** 214 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (500 MHz,

DMSO-*d*₆): 13.78 (brs, 1H, COOH), 12.21 (s, 1H, NH), 8.72 (dd, ³J_{H,H} = 8.4 Hz,

⁴J_{H,H} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 8.03 (dd, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-6), 7.70-7.66

(m, 2H, H-2''), 7.65-7.61 (m, 1H, H-4), 7.50-7.45 (m, 2H, H-3''), 7.45-7.41 (m, 1H, H-5'), 7.41-7.37 (m, 1H, H-4''), 7.36-7.34 (m, 1H, H-2'), 7.32-7.29 (m, 1H, H-4'), 7.21-7.17 (m, 1H, H-5), 7.11 (ddd, $^3J_{H,H} = 8.2$ Hz, $^4J_{H,H} = 2.6$ Hz, $^4J_{H,H} = 0.9$ Hz, 1H, H-6'). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (126 MHz, DMSO- d_6): 169.3 (COOH), 167.1 (CONH), 157.6 (C-1'), 141.9 (C-1''), 140.1 (C-2), 139.8 (C-3'), 134.2 (C-4), 131.3 (C-6), 130.1 (C-5'), 128.9 (C-3''), 127.7 (C-4''), 126.8 (C-2''), 123.0 (C-5), 120.2 (C-4'), 119.5 (C-3), 116.3 (C-1), 113.9 (C-6'), 113.2 (C-2''), 67.3 (CH₂). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3262, 2988, 2921, 2892, 1673, 1583, 1539, 1484, 1416, 1297, 1269, 1210, 1164, 1066, 896, 752, 697. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 348.1231, gef.: 348.1215.

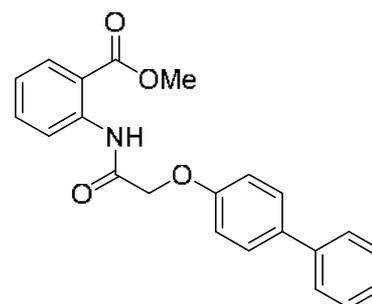


144

C₂₁H₁₇NO₄
347.37 g/mol

2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-4-yloxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester 145

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 300 mg (1.31 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 250 mg (1.44 mmol) Biphenyl-4-ol, 940 mg (2.88 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 50 mg (0.13 mmol) TBAI in 13 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt.



145

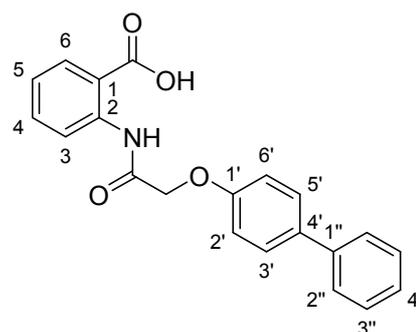
C₂₂H₁₉NO₄
361.40 g/mol

Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung basisch hydrolysiert wurde.

2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-4-yloxy)acetyl)amino]benzoesäure 146

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 152 mg (0.420 mmol) 2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-4-yloxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **145** in 2 mL THF und 1.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 25 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Ethylacetat/Petrolether.

Ausbeute: 141 mg (0.406 mmol, 96%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.35. - **Smp.:** 252 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 13.82 (brs, 1H, COOH), 12.23 (s, 1H, NH), 8.72 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.1$ Hz, 1H, H-3), 8.03 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, 1H, H-6), 7.69-7.60 (m, 5H, H-4, H-3', H-2''), 7.47-7.41 (m, 2H, H-3''), 7.35-7.29 (m, 1H, H-4''), 7.23-7.16 (m, 3H, H-5, H-2'), 4.79 (s, 2H, CH_2). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 169.4 (COOH), 167.1 (CONH), 156.7 (C-1'), 140.2 (C-2), 139.6 (C-1''), 134.3 (C-4), 133.7 (C-4'), 131.3 (C-6), 128.9 (C-3''), 127.9 (C-3'), 126.9 (C-4''), 126.3 (C-2''), 123.1 (C-5), 119.4 (C-3), 116.2 (C-1), 115.3 (C-2'), 67.4 (CH_2). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3435, 2954, 2934, 2832, 1694, 1610, 1531, 1489, 1465, 1334, 1270, 1222, 1038, 920, 845, 718. - **HRMS** (ESI^+ , m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 348.1231, gef.: 348.1239.



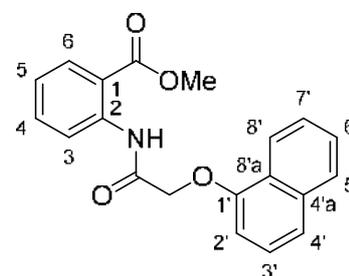
146

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_4$
347.37 g/mol

2-[(2-O-(Naphthyl-1-oxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester 147

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 321 mg (1.41 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 266 mg (1.85 mmol) 1-Naphthol, 1.19 g (3.65 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 72 mg (0.27 mmol) TBAI in 15 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel ($\text{PE}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 2:1 v/v \rightarrow CH_2Cl_2).

Ausbeute: 272 mg (0.808 mmol, 57%) eines gelblichen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.61. - **Smp.:** 153 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 12.13 (s, 1H, NH), 8.86 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.5$ Hz, 1H, H-3), 8.84-8.80 (m, 1H, H-8'), 8.07 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, 1H, H-6), 7.86-7.81 (m, 1H, H-5'), 7.63-7.50 (m, 4H, H-4, H-4', H-6', H-7'), 7.39 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 1H, H-3'), 7.19-7.13 (m, 1H, H-5), 6.87 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, 1H, H-2'), 4.84 (s, 2H, CH_2), 3.91 (s, 3H, COOCH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3): 168.3 (COOCH_3), 167.4 (CONH), 153.3 (C-1'), 140.5 (C-2), 134.8 (C-4'a), 134.7 (C-4),



147

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_4$
335.36 g/mol

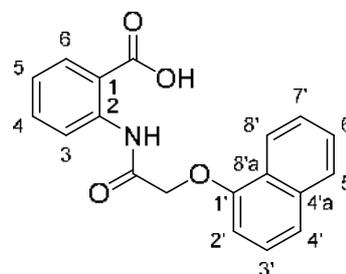
131.0 (C-6), 127.6 (C-5'), 126.8 (C-6'), 125.7 (C-3', C-8'a), 125.6 (C-7'), 123.4 (C-5), 122.8 (C-8'), 121.9 (C-4'), 121.0 (C-3), 116.2 (C-1), 105.6 (C-2'), 68.2 (CH₂), 52.4 (COOCH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3261, 3041, 2960, 2908, 1703, 1683, 1577, 1433, 1229, 1182, 1139, 1087, 752. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 358.1050, gef.: 358.1066.

2-[(2-O-(Naphthyl-1-oxy)acetyl)amino]benzoesäure **148**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 250 mg (0.745 mmol) 2-[(2-O-(Naphthyl-1-oxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **147** in 3 mL THF und 2.3 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 16 h bei 50 °C gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Methanol/Petrolether.

Ausbeute: 129 mg (0.404 mmol, 54%) eines farblosen Feststoffes. - **DC**: R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.38.

- **Smp.**: 205 °C. - **¹H-NMR**: δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 13.72 (brs, 1H, COOH), 12.19 (s, 1H, NH), 8.74 (dd, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 8.64-8.60 (m, 1H, H-8'), 8.04 (dd, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-6), 7.93-7.89 (m, 1H, H-5'), 7.68-7.63 (m, 1H, H-4), 7.59-7.53 (m, 3H, H-4', H-6', H-7'), 7.44 (t, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, 1H, H-3'), 7.24-7.19 (m, 1H, H-5), 7.06 (d, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, 1H, H-2'), 4.94 (s, 2H, CH₂). - **¹³C-**



148

C₁₉H₁₅NO₄
321.33 g/mol

NMR: δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 169.6 (COOH), 167.0 (CONH), 152.7 (C-1'), 140.2 (C-2), 134.2 (C-4), 134.1 (C-4'a) 131.2 (C-6), 127.4 (C-5'), 126.6 (C-6'), 126.0 (C-7'), 125.6 (C-3'), 124.7 (C-8'a), 123.2 (C-5), 122.0 (C-8'), 121.2 (C-4'), 119.9 (C-3), 116.5 (C-1), 106.1 (C-2'), 67.9 (CH₂). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3322, 2910, 1690, 1674, 1580, 1466, 1395, 1277, 1246, 1106, 879, 791, 760, 654. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 322.1074, gef.: 322.1076.

2-[(2-O-(Naphthyl-2-oxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **149**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 500 mg (2.20 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 349 mg (2.42 mmol) 2-Naphthol, 1.58 g (4.83 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 81 mg (0.22 mmol) TBAI in 22 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für

24 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 350 mg (1.04 mmol, 48%) eines gelblichen

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.70. - **Smp.:**

128 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 12.15 (s,

1H, NH), 8.82 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.0 Hz, 1H, H-

3), 8.06 (dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-6),

7.85-7.75 (m, 3H, H-4', H-5', H-8'), 7.61-7.55 (m, 1H, H-

4), 7.49-7.42 (m, 2H, H-3', H-7'), 7.41-7.35 (m, 1H, H-

6'), 7.23 (d, ⁴J_{H,H} = 2.5 Hz, 1H, H-1'), 7.16-7.11 (m, 1H,

H-5), 4.78 (s, 2H, CH₂), 3.95 (s, 3H, COOCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz,

CDCl₃): 168.3 (C=O), 167.5 (CONH), 155.4 (C-2'), 140.5 (C-2), 134.7 (C-4),

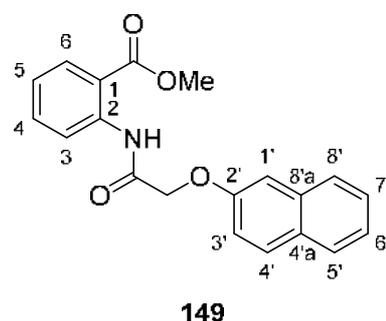
134.4 (C-8'a), 131.1 (C-6), 130.0 (C-4'), 129.7 (C-4'a), 127.8 (C-5'), 127.2 (C-8'),

126.8 (C-7'), 124.4 (C-6'), 123.3 (C-5), 120.7 (C-3), 118.8 (C-3'), 116.1 (C-1), 107.6

(C-1'), 67.9 (CH₂), 52.5 (COOCH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3263, 3085, 3047, 2953, 2905,

1690, 1602, 1587, 1528, 1511, 1468, 1450, 1297, 1232, 1187, 1162, 1088, 1063,

964. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 358.1050, gef.: 358.1059.



149

C₂₀H₁₇NO₄
335.36 g/mol

2-[(2-O-(Naphthyl-2-oxy)acetyl)amino]benzoesäure 150

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.600 mmol) 2-[(2-O-(Naphthyl-2-oxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **149** in 3 mL THF und 2.3 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 6 h bei 50 °C gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Methanol/Petrolether.

Ausbeute: 130 mg (0.405 mmol, 68%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v):

0.27. - **Smp.:** 117 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz,

DMSO-*d*₆): 13.82 (brs, 1H, COOH), 12.30 (s, 1H, NH),

8.73 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 8.03

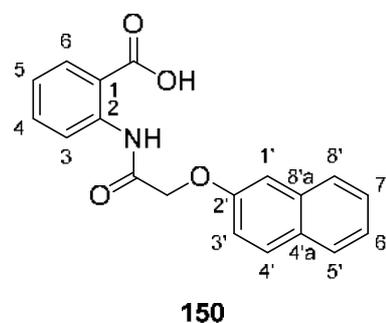
(dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-6), 7.91 (d,

³J_{H,H} = 9.0 Hz, 1H, H-4'), 7.88-7.84 (m, 1H, H-5'), 7.84-

7.81 (m, 1H, H-8'), 7.66-7.61 (m, 1H, H-4), 7.51-7.46 (m,

1H, H-7'), 7.45 (d, ⁴J_{H,H} = 2.4 Hz, 1H, H-1'), 7.42-7.34 (m, 2H, H-3', H-6'), 7.19 (ddd,

226



150

C₁₉H₁₅NO₄
321.33 g/mol

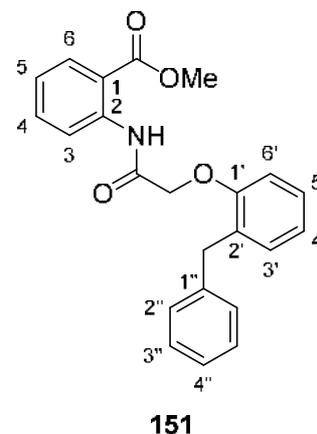
$^3J_{\text{H,H}} = 8.4 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 1.2 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 4.87 (s, 2H, CH₂). - **$^{13}\text{C-NMR}$** : δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 169.4 (COOH), 167.0 (CONH), 154.9 (C-2'), 140.2 (C-2), 134.3 (C-4), 134.0 (C-8'a), 131.3 (C-6), 129.5 (C-4'), 128.9 (C-4'a), 127.5 (C-5'), 126.9 (C-8'), 126.6 (C-7'), 124.1 (C-6'), 123.1 (C-5), 119.4 (C-3), 118.4 (C-3'), 116.3 (C-1), 107.6 (C-1'), 67.3 (CH₂). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3444, 3268, 3050, 2925, 1697, 1585, 1523, 1415, 1301, 1234, 1166, 915, 849, 742, 469. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 322.1074, gef.: 322.1086.

2-[(2-O-(2-Benzylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester 151

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.879 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 178 mg (0.966 mmol) 2-Benzylphenol, 630 mg (1.93 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 32 mg (0.088 mmol) TBAI in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 327 mg (0.872 mmol, 99%) eines farblosen Feststoffes. - **DC**: R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.56. - **Smp.**: 85 °C. - **$^1\text{H-NMR}$** : δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.92 (s, 1H, NH), 8.78 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 1.0 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 8.02 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 7.59-7.54 (m, 1H, H-4), 7.26-7.10 (m, 7H, H-5, H-5', H-2'', H-3'', H-4''), 7.06 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5 \text{ Hz}$, 1H, H-3'), 6.97-6.92 (m, 1H, H-4'), 6.90 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2 \text{ Hz}$, 1H, H-6'), 4.64 (s, 2H, C(O)CH₂), 4.30 (s, 2H, CH₂), 3.80 (s, 3H, COOCH₃). - **$^{13}\text{C-NMR}$** :

δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 168.1 (COOCH₃), 167.7 (CONH), 155.3 (C-1'), 141.0 (C-1''), 140.5 (C-2), 134.6 (C-4), 131.0 (C-2'), 130.8 (C-6), 130.8 (C-3'), 129.4, 128.4 (C-2'', C-3''), 127.6 (C-5'), 126.0 (C-4''), 123.3 (C-5), 122.2 (C-4'), 121.0 (C-3), 116.2 (C-1), 112.0 (C-6'), 68.4 (C(O)CH₂), 52.4 (COOCH₃), 35.5 (CH₂). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3260, 3083, 3059, 3028, 2954, 2910, 2837, 1705, 1688, 1583, 1515, 1491, 1450, 1426, 1265, 1224, 1187, 1106, 1084, 1062, 748, 696. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 376.1544, gef.: 376.1541.

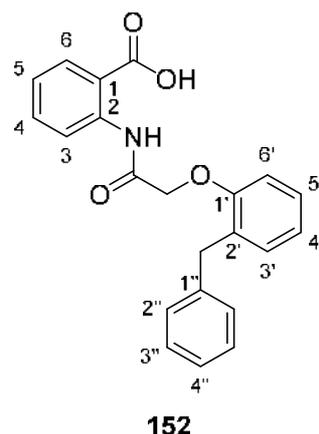


C₂₃H₂₁NO₄
375.42 g/mol

2-[(2-O-(2-Benzylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure **152**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 307 mg (0.816 mmol) 2-[(2-O-(2-Benzylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **151** in 3.3 mL THF und 2.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 293 mg (0.811 mmol, 98%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.40. - **Smp.:** 146 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 12.00 (s, 1H, NH), 8.69 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.1$ Hz, 1H, H-3), 8.03 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, 1H, H-6), 7.66-7.61 (m, 1H, H-4), 7.26-7.10 (m, 8H, H-5, H-3', H-5', H-2'', H-3'', H-4''), 7.05-7.01 (m, 1H, H-6'), 6.97-6.91 (m, 1H, H-4'), 4.72 (s, 2H, C(O)CH_2), 4.19 (s, 2H, CH_2). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 169.3 (COOH), 167.3 (CONH), 154.8 (C-1'), 140.8 (C-1''), 140.1 (C-2), 134.2 (C-4), 131.3 (C-6), 130.4 (C-3'), 129.9 (C-2'), 128.8, 128.3 (C-2'', C-3''), 127.5 (C-5'), 125.8 (C-4''), 123.2 (C-5), 121.6 (C-4'), 119.9 (C-3), 116.5 (C-1), 112.3 (C-6'), 67.8 (C(O)CH_2), 34.9 (CH_2). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3327, 3030, 2905, 1661, 1581, 1516, 1494, 1438, 1385, 1218, 1111, 864, 754, 701. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 360.1241, gef.: 360.1241.

**152**

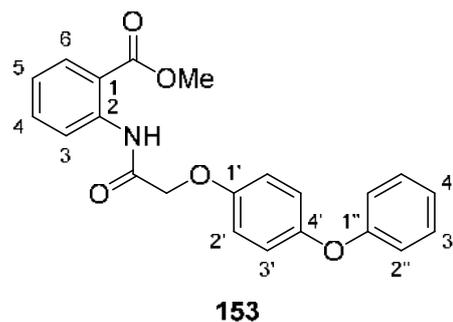
$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_4$
361.40 g/mol

2-[(2-O-(4-Phenoxyphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **153**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 440 mg (1.90 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 390 mg (2.10 mmol) 4-Phenoxyphenol, 1.40 g (4.30 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 71 mg (0.19 mmol) TBAI in 19 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 19 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel ($\text{PE}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 2:1 v/v \rightarrow CH_2Cl_2).

Ausbeute: 420 mg (1.10 mmol, 58%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.42.

- **Smp.:** 117 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 12.10 (s, 1H, NH), 8.80 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.0$ Hz, 1H, H-3), 8.07 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, 1H, H-6), 7.61-7.55 (m, 1H, H-4), 7.34-7.28 (m, 2H, H-3''), 7.17-7.12 (m, 1H, H-5), 7.10-7.00 (m, 5H, H-2', H-3', H-4''), 6.99-6.94 (m,



$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_5$
377.40 g/mol

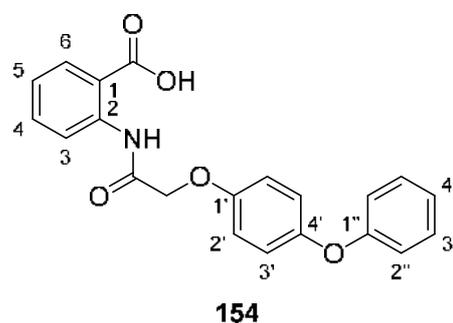
2H, H-2''), 4.64 (s, 2H, CH_2), 3.95 (s, 3H, COOCH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3): 168.3 (C=O), 167.5 (CONH), 158.2 (C-1''), 153.7 (C-1'), 151.6 (C-4'), 140.5 (C-2), 134.7 (C-4), 131.1 (C-6), 129.8 (C-3''), 123.3 (C-5), 122.9 (C-4''), 120.9 (C-3'), 120.6 (C-3), 118.1 (C-2''), 116.2 (C-2'), 116.0 (C-1), 68.5 (CH_2), 52.5 (COOCH_3). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3249, 2963, 2917, 1701, 1693, 1586, 1520, 1487, 1424, 1267, 1212, 1085, 1073, 843, 750. - **HRMS** (ESI^+ , m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 378.1336, gef.: 378.1332.

2-[(2-O-(4-Phenoxyphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure 154

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 300 mg (0.790 mmol) 2-[(2-O-(4-Phenoxyphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **153** in 3 mL THF und 1 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 420 mg (0.640 mmol, 81%) eines

farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.35. - **Smp.:** 174 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 13.81 (brs, 1H, COOH), 12.20 (s, 1H, NH), 8.71 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.1$ Hz, 1H, H-3), 8.03 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, 1H, H-6), 7.67-7.60 (m, 1H, H-4), 7.38-7.31 (m, 2H, H-3''), 7.22-7.17 (m, 1H, H-5), 7.15-7.03 (m, 5H, H-2', H-3', H-4''), 6.95-6.91 (m, 2H, H-2''), 4.73 (CH_2).



$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_5$
363.37 g/mol

- **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): = 169.4 (COOH), 167.1 (CONH), 157.8 (C-1''), 153.4 (C-1'), 150.3 (C-4'), 140.2 (C-2), 134.3 (C-4), 131.3 (C-6), 129.9 (C-3''), 123.1 (C-5),

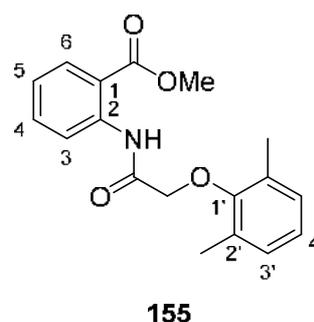
122.7 (C-4''), 120.7 (C-3'), 119.4 (C-3), 117.4 (C-2''), 116.2 (C-1), 116.2 (C-2'), 67.7 (CH₂). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3270, 2911, 2816, 1699, 1661, 1584, 1502, 1487, 1415, 1272, 1218, 1165, 1149, 1060, 839, 745, 500. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 364.1180, gef.: 364.1187.

2-[(2-O-(2,6-Dimethylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **155**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 228 mg (1.00 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 134 mg, 1.10 mmol) 2,6-Dimethylphenol sowie 717 mg (2.20 mmol) Cäsiumcarbonat in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 5 d bei Raumtemperatur gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 1:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 296 mg (0.946 mmol, 95%) eines gelben Sirups.

- **DC**: R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.48. - **¹H-NMR**: δ [ppm] (500 MHz, CDCl₃): 12.16 (s, 1H, NH), 8.86 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.8 Hz, 1H, H-3), 8.09 (dd, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-6), 7.62-7.57 (m, 1H, H-4), 7.18-7.14 (m, 1H, H-5), 7.07-7.04 (m, 2H, H-3'), 7.01-6.97 (m, 1H, H-4'), 4.45 (s, 2H, CH₂), 3.91 (s, 3H, COOCH₃), 2.35 (s, 6H, 2xCH₃). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃): 168.1 (CONH), 168.1 (COOCH₃),



155

C₁₈H₁₉NO₄
313.35 g/mol

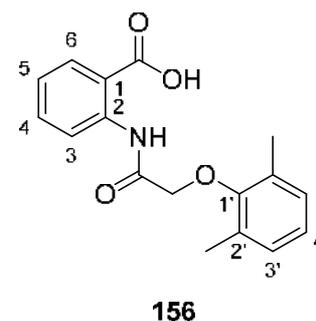
154.8 (C-1'), 140.5 (C-2), 134.6 (C-4), 131.1 (C-6), 131.0 (C-2'), 129.2 (C-3'), 124.9 (C-4'), 123.3 (C-5), 120.8 (C-3), 116.2 (C-1), 71.0 (CH₂), 52.5 (COOCH₃), 16.5 (2xCH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3263, 2952, 2922, 2855, 1693, 1585, 1523, 1450, 1435, 1265, 1192, 1089, 756. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 336.1206, gef.: 336.1194.

2-[(2-O-(2,6-Dimethylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure **156**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 258 mg (0.823 mmol) 2-[(2-O-(2,6-Dimethylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **155** in 3.3 mL THF und 2.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 41 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 → 19:1 v/v).

Ausbeute: 240 mg (0.802 mmol, 97%) eines gelben Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.26. -

Smp.: 203 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.67 (brs, 1H, COOH), 12.23 (s, 1H, NH), 8.73 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.0 Hz, 1H, H-3), 8.05 (dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, 1H, H-6), 7.68-7.62 (m, 1H, H-4), 7.24-7.19 (m, 1H, H-5), 7.08-7.04 (m, 2H, H-3'), 7.01-6.95 (m, 1H, H-4'), 4.44 (s, 2H, CH₂), 2.28 (s, 6H, 2xCH₃). - **¹³C-NMR:**



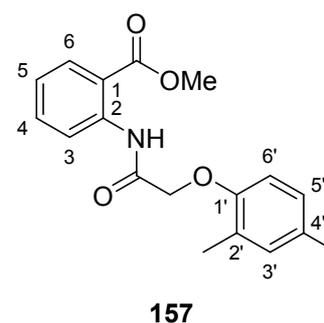
C₁₇H₁₇NO₄
299.33 g/mol

δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): = 169.1 (COOH), 167.3 (CONH), 154.2 (C-1'), 140.1 (C-2), 134.2 (C-4), 131.3 (C-6), 130.4 (C-2'), 128.9 (C-3'), 124.5 (C-4'), 123.1 (C-5), 119.7 (C-3), 116.5 (C-1), 70.5 (CH₂), 15.9 (2xCH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3114, 2915, 2788, 1710, 1640, 1580, 1529, 1453, 1228, 1188, 1086, 1058, 792, 756. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 298.1085, gef.: 298.1078.

2-[(2-O-(2,4-Dimethylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester 157

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 500 mg (2.20 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 300 mg (2.42 mmol) 2,4-Dimethylphenol, 1.58 g (4.84 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 80 mg (0.10 mmol) TBAI in 22 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 510 mg (1.63 mmol, 74%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (PE/CH₂Cl₂ 1:1 v/v): 0.15. - **Smp.:** 76 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.89 (s, 1H, NH), 8.79 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 8.03 (dd, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, 1H, H-6), 7.60-7.54 (m, 1H, H-4), 7.16-7.10 (m, 1H, H-5), 7.03-7.01 (m, 1H, H-3'), 6.98-6.93 (m, 1H, H-5'), 6.74 (d, ³J_{H,H} = 8.3 Hz, 1H, H-6'), 4.63 (s, 2H, CH₂), 3.88 (s, 3H, COOCH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃), 2.27 (s, 3H, CH₃).



C₁₈H₁₉NO₄
313.35 g/mol

- **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 168.1 (CONH), 168.0 (COOCH₃), 153.6 (C-1'), 140.4 (C-2), 134.5 (C-4), 132.1 (C-3'), 131.1 (C-4'), 130.9 (C-6), 127.3 (C-2'), 127.1 (C-5'), 123.2 (C-5), 120.9 (C-3), 116.2 (C-1), 111.4 (C-6'), 68.3 (CH₂), 52.3 (COOCH₃), 20.6 (CH₃), 16.5 (CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3260, 3012, 2990,

2951, 2921, 2849, 1704, 1686, 1586, 1523, 1499, 1431, 1270, 1217, 1133, 1087, 957, 793, 754, 698, 660, 607. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 336.1206, gef.: 336.1197.

2-[(2-O-(2,4-Dimethylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure **158**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 300 mg (0.960 mmol) 2-[(2-O-(2,4-Dimethylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethyl-ester **157** in 3.8 mL THF und 2.9 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 4 h bei 50 °C gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 210 mg (0.700 mmol, 73%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.27. -

Smp.: 181 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.61

(s, 1H, NH), 8.83 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.0 Hz, 1H, H-

3), 8.11 (dd, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.8 Hz, 1H, H-6), 7.67-

7.62 (m, 1H, H-4), 7.22-7.17 (m, 1H, H-5), 7.07-7.00 (m, 1H,

H-3'), 6.96-6.92 (m, 1H, H-5'), 6.72 (d, ³J_{H,H} = 8.3 Hz, 1H, H-

6'), 4.65 (s, 2H, CH₂), 2.37 (s, 3H, CH₃), 2.26 (s, 3H, CH₃). -

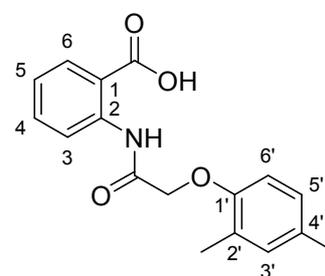
¹³C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): = 171.7 (COOH), 168.4 (CONH), 153.6 (C-1'),

141.1 (C-2), 135.7 (C-4), 132.1 (C-3'), 132.0 (C-4'), 131.2 (C-6), 127.3 (C-5'), 126.9

(C-2'), 123.6 (C-5), 121.2 (C-3), 114.5 (C-1), 111.4 (C-6'), 68.5 (CH₂), 20.6 (CH₃),

16.4 (CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3304, 2963, 2900, 1673, 1582, 1499, 1399, 1247, 1134,

1071, 909, 755, 656. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 300.1231, gef.: 300.1235.



158

C₁₇H₁₇NO₄
299.33 g/mol

2-[(2-O-(3,5-Dimethylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **159**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 500 mg

(2.20 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 298 mg

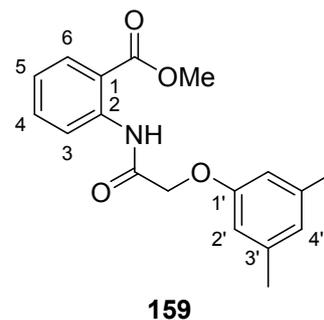
(2.44 mmol) 3,5-Dimethylphenol, 1.43 g (4.39 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 80 mg

(0.10 mmol) TBAI in 22 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für

3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes

erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 454 mg (1.45 mmol, 66%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (PE/CH₂Cl₂ 1:2 v/v): 0.27. - **Smp.:** 78 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 12.00 (s, 1H, NH), 8.79 (dd, ³ $J_{H,H}$ = 8.5 Hz, ⁴ $J_{H,H}$ = 0.9 Hz, 1H, H-3), 8.05 (dd, ³ $J_{H,H}$ = 8.0 Hz, ⁴ $J_{H,H}$ = 1.6 Hz, 1H, H-6), 7.59-7.54 (m, 1H, H-4), 7.16-7.10 (m, 1H, H-5), 6.71 (s, 2H, H-2'), 6.68 (s, 1H, H-4'), 4.62 (s, 2H, CH₂), 3.95 (s, 3H, COOCH₃), 2.32 (s, 6H, 2xCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 168.2



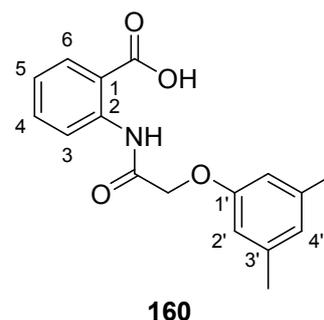
C₁₈H₁₉NO₄
313.35 g/mol

167.8 (COOCH₃), 167.8 (CONH), 157.6 (C-1'), 140.5 (C-2), 139.6 (C-3'), 134.6 (C-4), 131.1 (C-6), 124.0 (C-4'), 123.2 (C-5), 120.7 (C-3), 116.1 (C-1), 112.8 (C-2'), 68.0 (CH₂), 52.5 (COOCH₃), 21.6 (2xCH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3249, 3214, 2948, 2914, 1695, 1614, 1583, 1523, 1454, 1430, 1295, 1261, 1173, 1156, 1085, 751. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 314.1387, gef.: 314.1389.

2-[(2-O-(3,5-Dimethylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure 160

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 220 mg (0.702 mmol) 2-[(2-O-(3,5-Dimethylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **159** in 2.8 mL THF und 2.1 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 4 h bei 50 °C gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 166 mg (0.555 mmol, 79%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.20. - **Smp.:** 154 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12.15 (s, 1H, NH), 8.71 (dd, ³ $J_{H,H}$ = 8.7 Hz, ⁴ $J_{H,H}$ = 0.9 Hz, 1H, H-3), 8.02 (dd, ³ $J_{H,H}$ = 7.9 Hz, ⁴ $J_{H,H}$ = 1.5 Hz, 1H, H-6), 7.66-7.60 (m, 1H, H-4), 7.22-7.16 (m, 1H, H-5), 6.70 (s, 2H, H-2'), 6.65 (s, 1H, H-4'), 4.66 (s, 2H, CH₂), 2.25 (s, 6H, 2xCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): = 169.4



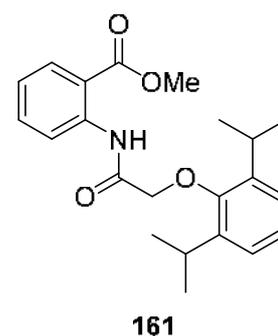
C₁₇H₁₇NO₄
299.33 g/mol

(COOH), 167.3 (CONH), 157.2 (C-1'), 140.2 (C-2), 138.8 (C-3'), 134.3 (C-4), 131.3 (C-6), 123.3 (C-4'), 123.1 (C-5), 119.5 (C-3), 116.3 (C-1), 112.5 (C-2'), 67.1 (CH₂), 21.1 (2xCH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3291, 2909, 1672, 1581, 1531, 1499, 1408, 1265, 1176, 1156, 1084, 754. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 300.1231, gef.: 300.1227.

2-[(2-O-(2,6-Diisopropylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester 161

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 228 mg (1.00 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 0.20 mL (0.20 g, 1.1 mmol) 2,6-Diisopropylphenol sowie 717 mg (2.20 mmol) Cäsiumcarbonat in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 5 d bei Raumtemperatur gerührt.

Es wurde ein orangener Sirup erhalten, der ohne weitere Reinigung basisch hydrolysiert wurde.

**161**

$C_{22}H_{27}NO_4$
369.46 g/mol

2-[(2-O-(2,6-Diisopropylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure 162

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 369 mg (1.00 mmol) 2-[(2-O-(2,6-Diisopropylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **161** in 4 mL THF und 3 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel ($CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2/CH_3OH$ 19:1 v/v).

Ausbeute: 236 mg (0.663 mmol, 66%) eines gelben

Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2/CH_3OH 19:1 v/v): 0.47. -

Smp.: 195 °C. - **1H -NMR:** δ [ppm] (600 MHz, $DMSO-d_6$):

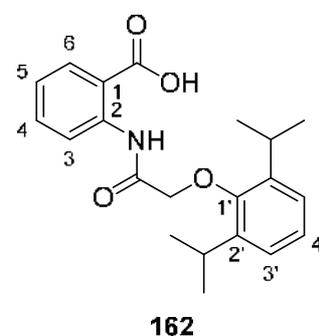
12.83 (s, 1H, NH), 8.67 (d, $^3J_{H,H} = 8.1$ Hz, 1H, H-3), 8.02 (d, $^3J_{H,H} = 7.8$ Hz, 1H, H-6), 7.51-7.46 (m, 1H, H-4), 7.17-7.08

(m, 4H, H-5, H-3', H-4'), 4.34 (s, 2H, CH_2), 3.28 (sept, $^3J_{H,H} = 6.9$ Hz, 2H, 2xCH), 1.19 (d, $^3J_{H,H} = 6.9$ Hz, 12H,

2xCH(CH_3)₂). - **^{13}C -NMR:** δ [ppm] (151 MHz, $DMSO-d_6$): = 169.2 (COOH), 166.7 (CONH), 151.9 (C-1'), 141.2 (C-2'),

140.0 (C-2), 132.1 (C-4), 131.2 (C-6), 125.1 (C-4'), 124.1 (C-3'), 122.5 (C-5), 120.8 (C-1), 119.2 (C-3), 73.4 (CH_2), 26.1 (2xCH), 23.9 (2xCH(CH_3)₂).

- **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3067, 2963, 2928, 1675, 1585, 1514, 1434, 1325, 1215, 1179, 1059, 760, 526. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): $[M+H]^+$ ber.: 356.1857, gef.: 356.1856.

**162**

$C_{21}H_{25}NO_4$
355.43 g/mol

2-[(2-O-(2-Isopropyl-5-methylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethyl- ester **163**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante a durchgeführt. Es wurden 500 mg (2.19 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 390 mg (2.60 mmol) Thymol sowie 456 mg (3.29 mmol) Kaliumcarbonat in 15 mL abs. DMF eingesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 464 mg (1.36 mmol, 62%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.53. - **Smp.:** 105 °C. -

¹H-NMR: δ [ppm] (300 MHz, CDCl₃): 11.88 (s, 1H, NH), 8.82

(dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.9 Hz, 1H, H-3), 8.04 (ddd,

³J_{H,H} = 7.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, ⁵J_{H,H} = 0.4 Hz, 1H, H-6), 7.61-

7.54 (m, 1H, H-4), 7.18 (d, ³J_{H,H} = 7.7 Hz, 1H, H-3'), 7.14

(ddd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.2 Hz, 1H, H-5),

6.87-6.81 (m, 1H, H-4'), 6.69 (d, ⁴J_{H,H} = 0.8 Hz, 1H, H-6'),

4.66 (s, 2H, CH₂), 3.88 (s, 3H, COOCH₃), 3.75 (sept, ³J_{H,H} =

6.9 Hz, 1H, CH), 2.32 (s, 3H, CH₃), 1.28 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂).

- **¹³C-NMR:** δ [ppm] (76 MHz, CDCl₃): 168.1 (CONH), 168.1 (COOCH₃), 154.5 (C-1'), 140.5

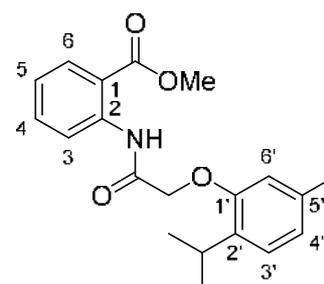
(C-2), 136.6 (C-5'), 135.0 (C-2'), 134.5 (C-4), 130.9 (C-6), 126.4 (C-3'), 123.3 (C-5),

122.9 (C-4'), 121.0 (C-3), 116.2 (C-1), 113.0 (C-6'), 68.7 (CH₂), 52.3 (COOCH₃), 25.7

(CH), 23.4 (CH(CH₃)₂), 21.4 (CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3271, 2955, 2922, 2865, 1705,

1693, 1581, 1503, 1436, 1271, 1250, 1159, 1088, 948, 808, 760. - **HRMS** (ESI⁺,

m/z): [M+H]⁺ ber.: 342.1700, gef.: 342.1689.



163

C₂₀H₂₃NO₄
341.41 g/mol

2-[(2-O-(2-Isopropyl-5-methylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure **164**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 168 mg

(0.492 mmol) 2-[(2-O-(2-Isopropyl-5-methylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure-

methylester **163** in 2.0 mL THF und 1.4 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt.

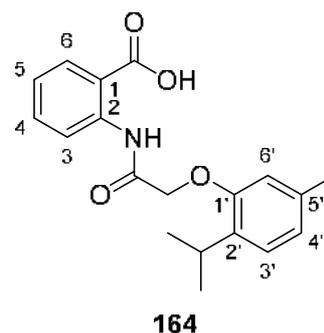
Die Reaktionslösung wurde für 19 h bei 50 °C gerührt.

Ausbeute: 110 mg (0.336 mmol, 68%) eines hellrosa Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert

(CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.61. - **Smp.:** 176 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-

*d*₆): 13.55 (brs, 1H, COOH), 11.85 (s, 1H, NH), 8.67 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} =

1.2 Hz, 1H, H-3), 8.01 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, 1H, H-6), 7.66-7.60 (m, 1H, H-4), 7.22-7.17 (m, 1H, H-5), 7.12 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, 1H, H-3'), 6.82-6.77 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.71 (s, 2H, CH₂), 3.54 (sept, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 1H, CH), 2.25 (s, 3H, CH₃), 1.19 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): = 169.1 (COOH), 167.6 (CONH), 154.4 (C-1'), 140.1 (C-2), 136.0 (C-2'), 134.1 (C-4), 133.8 (C-5'), 131.2 (C-6), 125.7 (C-3'), 123.2 (C-5), 122.3 (C-4'), 120.1 (C-3), 116.6 (C-1), 113.3 (C-6'), 68.4 (CH₂), 25.4 (CH), 23.0 (CH(CH₃)₂), 20.9 (CH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2957, 2923, 2868, 2607, 1700, 1644, 1585, 1523, 1505, 1452, 1251, 1215, 1164, 1146, 808, 791. - **HRMS** (ESI⁻, *m/z*): [M-H]⁻ ber.: 326.1398, gef.: 326.1405.



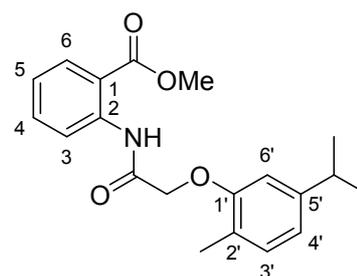
C₁₉H₂₁NO₄
327.38 g/mol

2-[(2-O-(5-Isopropyl-2-methylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethyl- ester 165

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 500 mg (2.20 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 0.37 mL (0.36 g, 2.4 mmol) Carvacrol, 1.58 g (4.83 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 81 mg (0.22 mmol) TBAI in 22 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 532 mg (1.56 mmol, 71%) eines hellgelben Feststoffes. - **DC**: R_F-Wert (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v): 0.05. -

Smp.: 78 °C. - **¹H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.89 (s, 1H, NH), 8.79 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.0$ Hz, 1H, H-3), 8.04 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, 1H, H-6), 7.60-7.55 (m, 1H, H-4), 7.17-7.10 (m, 2H, H-5, H-3'), 6.82 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, 1H, H-4'), 6.74 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 1.4$ Hz, 1H, H-6'), 4.67 (s, 2H, CH₂), 3.89 (s, 3H, COOCH₃), 2.87 (sept, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 1H, CH), 2.43 (s, 3H, CH₃), 1.23 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 168.0 (CONH), 168.0 (COOCH₃), 155.6 (C-1'), 148.2 (C-2'), 140.4 (C-2), 134.5 (C-4), 131.1 (C-3'), 131.0 (C-6), 124.9 (C-5'), 123.3 (C-5), 121.1 (C-3), 119.7 (C-4'), 116.3 (C-1), 110.1 (C-6'),



C₂₀H₂₃NO₄
341.41 g/mol

68.2 (CH₂), 52.4 (COOCH₃), 34.2 (CH), 24.2 (CH(CH₃)₂), 16.2 (CH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3280, 2957, 2923, 2870, 1711, 1693, 1582, 1501, 1448, 1418, 1287, 1245, 1229, 1178, 1161, 1127, 1084, 1062, 755. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 364.1519, gef.: 364.1522.

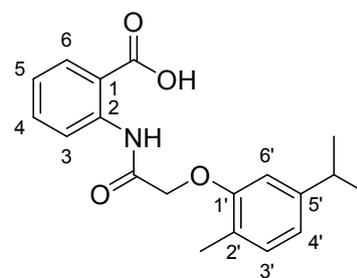
2-[(2-O-(5-Isopropyl-2-methylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure **166**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 256 mg (0.750 mmol) 2-[(2-O-(5-Isopropyl-2-methylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **165** in 3 mL THF und 2.2 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 206 mg (0.629 mmol, 84%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC**: R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.57. - **Smp.**: 165 °C. - **¹H-NMR**: δ [ppm]

(400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.58 (brs, 1H, COOH), 11.94 (s, 1H, NH), 8.70 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 8.02 (dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-6), 7.66-7.60 (m, 1H, H-4), 7.19 (ddd, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.2 Hz, 1H, H-5), 7.08 (dd, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.9 Hz, 1H, H-3'), 6.85 (d, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, 1H, H-6'),

6.77 (dd, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, 1H, H-4'), 4.74 (s, 2H, CH₂), 2.83 (sept, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 1H, CH), 2.33 (s, 3H, CH₃), 1.17 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): = 169.2 (COOH), 167.5 (CONH), 155.1 (C-1'), 147.5 (C-5'), 140.2 (C-2), 134.2 (C-4), 131.3 (C-6), 130.5 (C-3'), 123.5 (C-2'), 123.1 (C-5), 119.9 (C-3), 118.9 (C-4'), 116.4 (C-1), 110.0 (C-6'), 67.5 (CH₂), 33.4 (CH), 23.9 (CH(CH₃)₂), 15.9 (CH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3311, 2958, 2923, 2870, 1675, 1580, 1511, 1392, 1245, 1159, 1129, 1048, 755. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 328.1544, gef.: 328.1535.



166

C₁₉H₂₁NO₄
327.38 g/mol

2-[(2-O-(2-*tert*-Butyl-4-methylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **167**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante a durchgeführt. Es wurden 247 mg (1.09 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 214 mg (1.30 mmol) 2-*tert*-Butyl-4-methylphenol sowie 226 mg (1.64 mmol) Kaliumcarbonat in 6 mL abs. DMF eingesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 209 mg (0.587 mmol, 54%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.22. - **Smp.:** 118 °C. -

¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.70 (s, 1H, NH), 8.79

(d, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, 1H, H-3), 8.02 (d, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 1H, H-6),

7.58 (t, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, 1H, H-4), 7.17-7.10 (m, 2H, H-5, H-

3'), 6.97 (d, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 1H, H-5'), 6.79 (d, ³J_{H,H} = 8.2 Hz,

1H, H-6'), 4.67 (s, 2H, CH₂), 3.78 (s, 3H, COOCH₃), 2.30 (s,

3H, CH₃), 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm]

(101 MHz, CDCl₃): 168.8 (CONH), 167.8 (COOCH₃), 155.5

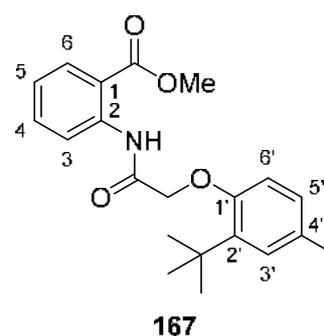
(C-1'), 140.3 (C-2), 139.5 (C-2'), 134.4 (C-4), 131.6 (C-4'), 131.0 (C-6), 128.0 (C-3'),

127.6 (C-5'), 123.3 (C-5), 121.1 (C-3), 116.4 (C-1), 115.2 (C-6'), 70.9 (CH₂), 52.3

(COOCH₃), 34.9 (C(CH₃)₃), 30.4 (C(CH₃)₃), 21.0 (CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3240, 2957,

2920, 2867, 1705, 1684, 1585, 1523, 1449, 1295, 1267, 1227, 1089, 824, 759. -

HRMS (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 378.1676, gef.: 378.1673.



167

C₂₁H₂₅NO₄
355.43 g/mol

2-[(2-O-(2-*tert*-Butyl-4-methylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure **168**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 39 mg (0.11 mmol) 2-[(2-O-(2-*tert*-Butyl-4-methylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **167** in 0.44 mL THF und 0.33 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 44 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

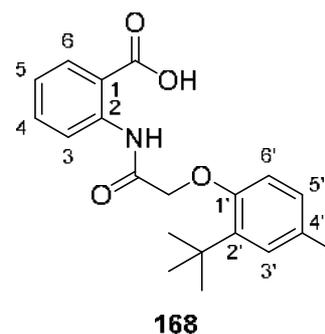
Ausbeute: 32 mg (0.094 mmol, 86%) eines gelben Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert

(CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.60. - **Smp.:** 168 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-

*d*₆): 13.54 (brs, 1H, COOH), 11.81 (s, 1H, NH), 8.66 (dd, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, ⁴J_{H,H} =

0.8 Hz, 1H, H-3), 7.99 (dd, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, 1H, H-6), 7.66-7.60 (m, 1H,

H-4), 7.22-7.16 (m, 1H, H-5), 7.06 (d, $^4J_{H,H} = 2.0$ Hz, 1H, H-3'), 6.97 (dd, $^3J_{H,H} = 8.1$ Hz, $^4J_{H,H} = 1.5$ Hz, 1H, H-5'), 6.85 (d, $^3J_{H,H} = 8.2$ Hz, 1H, H-6'), 4.70 (s, 2H, CH₂), 2.23 (s, 3H, CH₃), 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): = 169.1 (COOH), 168.1 (CONH), 155.0 (C-1'), 140.1 (C-2), 138.2 (C-2'), 134.1 (C-4), 131.2 (C-6), 130.4 (C-4'), 127.4 (C-5'), 127.2 (C-3'), 123.2 (C-5), 120.1 (C-3), 116.6 (C-1), 114.9 (C-6'), 70.0 (CH₂), 34.3 (C(CH₃)₃), 30.1 (C(CH₃)₃), 20.5 (CH₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3291, 2950, 2920, 1669, 1583, 1524, 1492, 1447, 1404, 1294, 1264, 1201, 1091, 1048, 808, 772, 649, 500. - HRMS (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 340.1554, gef.: 340.1553.

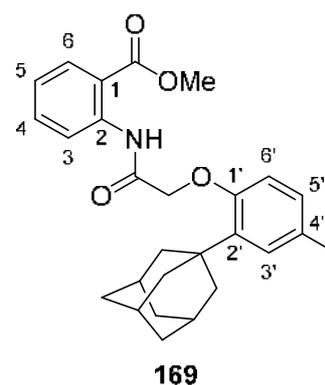


C₂₀H₂₃NO₄
341.41 g/mol

2-[(2-O-(2-(Adamantan-1-yl)-4-methylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **169**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 228 mg (1.00 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 267 mg (1.10 mmol) 2-(Adamantan-1-yl)-4-methylphenol sowie 717 mg (2.20 mmol) Cäsiumcarbonat in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 41 h bei Raumtemperatur gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 1:1 → 1:2 v/v).

Ausbeute: 399 mg (0.920 mmol, 92%) eines farblosen Schaums. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.52. - **Smp.:** 126 °C. - $^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (500 MHz, CDCl₃): 11.68 (s, 1H, NH), 8.78 (dd, $^3J_{H,H} = 8.5$ Hz, $^4J_{H,H} = 0.9$ Hz, 1H, H-3), 8.03 (dd, $^3J_{H,H} = 8.2$ Hz, $^4J_{H,H} = 1.6$ Hz, 1H, H-6), 7.60-7.56 (m, 1H, H-4), 7.16-7.12 (m, 1H, H-5), 7.09 (d, $^4J_{H,H} = 2.2$ Hz, 1H, H-3'), 6.96 (dd, $^3J_{H,H} = 8.5$ Hz, $^4J_{H,H} = 1.7$ Hz, 1H, H-5'), 6.80 (d, $^3J_{H,H} = 8.2$ Hz, 1H, H-6'), 4.67 (s, 2H, CH₂), 3.78 (s, 3H, COOCH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.19-2.16 (m, 6H, H-Adamantanyl), 2.10-2.04 (m, 3H, H-Adamantanyl), 1.78-1.73 (m, 6H, H-Adamantanyl).



C₂₇H₃₁NO₄
433.55 g/mol

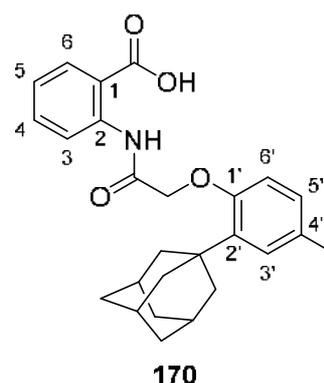
- $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃): 168.7 (CONH), 167.8 (COOCH₃), 155.7 (C-1'), 140.3 (C-2), 139.8 (C-2'), 134.5 (C-4), 131.8 (C-4'), 131.0 (C-6), 127.9 (C-3'), 127.4 (C-5'), 123.3 (C-5), 121.1 (C-3), 116.4 (C-1), 115.7

(C-6'), 71.0 (CH₂), 52.3 (COOCH₃), 41.2, 37.2, 37.0, 29.3 (C-Adamantanyl), 21.1 (CH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3258, 2900, 2846, 1691, 1585, 1522, 1491, 1448, 1295, 1265, 1203, 1137, 1087, 1051, 804, 753. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 434.2326, gef.: 434.2329.

2-[(2-O-(2-(Adamantan-1-yl)-4-methylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure **170**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 325 mg (0.751 mmol) 2-[(2-O-(2-(Adamantan-1-yl)-4-methylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **169** in 3 mL THF und 2.3 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 41 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v).

Ausbeute: 308 mg (0.734 mmol, 98%) eines farblosen Schaums. - **DC**: R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.38. - **Smp.**: 136 °C. - **¹H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.56 (brs, 1H, COOH), 11.79 (s, 1H, NH), 8.67 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.9 Hz, 1H, H-3), 8.00 (dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-6), 7.66-7.60 (m, 1H, H-4), 7.22-7.16 (m, 1H, H-5), 7.01-6.94 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.88 (d, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 1H, H-6'), 4.69 (s, 2H, CH₂), 2.23 (s, 3H, CH₃), 2.11-2.06 (m, 6H, H-Adamantanyl), 2.03-1.97 (m, 3H, H-Adamantanyl), 1.70-1.65 (m, 6H, H-Adamantanyl).

**170**

C₂₆H₂₉NO₄
419.52 g/mol

- **¹³C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): = 169.1 (COOH), 167.8 (CONH), 155.1 (C-1'), 140.1 (C-2), 138.5 (C-2'), 134.2 (C-4), 131.2 (C-6), 130.6 (C-4'), 2x127.2 (C-3', C-5'), 123.2 (C-5), 120.0 (C-3), 116.5 (C-1), 115.3 (C-6'), 70.0 (CH₂), 40.4, 36.4, 36.3, 28.4 (C-Adamantanyl), 20.5 (CH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2901, 2847, 1692, 1672, 1584, 1524, 1491, 1450, 1297, 1205, 1136, 1057, 754. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 420.2170, gef.: 420.2149.

2-[(2-O-(2-Benzyl-4-chlorphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **171**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 228 mg (1.00 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **116**, 241 mg,

(1.10 mmol) 2-Benzyl-4-chlorphenol sowie 717 mg (2.20 mmol) Cäsiumcarbonat in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 40 h bei Raumtemperatur gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 → 1:2 v/v).

Ausbeute: 377 mg (0.920 mmol, 92%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.60. - **Smp.:** 125 °C. -

¹H-NMR: δ [ppm] (500 MHz, CDCl₃): 11.94 (s, 1H, NH),

8.78 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.8 Hz, 1H, H-3), 8.03 (dd,

³J_{H,H} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-6), 7.60-7.55 (m, 1H,

H-4), 7.31-7.24 (m, 4H, H-2'', H-3''), 7.23-7.19 (m, 1H, H-

4''), 7.16-7.12 (m, 2H, H-5, H-5'), 7.02 (d, ⁴J_{H,H} = 2.6 Hz,

1H, H-3'), 6.81 (d, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, 1H, H-6'), 4.62 (s, 2H,

C(O)CH₂), 4.26 (s, 2H, CH₂), 3.81 (s, 3H, COOCH₃). - **¹³C-**

NMR: δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃): 168.2 (C=O), 167.2

(CONH), 153.8 (C-1'), 140.4 (C-2), 140.0 (C-1''), 134.7 (C-4), 132.8 (C-2'), 131.0 (C-

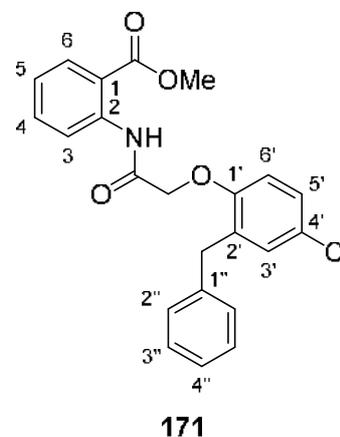
6), 130.6 (C-3'), 129.4 (C-2''), 128.6 (C-3''), 127.2 (C-5'), 127.1 (C-4'), 126.3 (C-4''),

123.4 (C-5), 120.9 (C-3), 116.0 (C-1), 113.0 (C-6'), 68.6 (CH₂), 52.4 (COOCH₃), 35.4

(CH₂). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3256, 3029, 2948, 2908, 1701, 1684, 1586, 1517, 1488, 1450,

1428, 1271, 1232, 1122, 1087, 802, 755, 696. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.:

432.0973, gef.: 432.0989.



C₂₃H₂₀ClNO₄
409.87 g/mol

2-[(2-O-(2-Benzyl-4-chlorophenoxy)acetyl)amino]benzoesäure **172**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 189 mg (0.461 mmol) 2-[(2-O-(2-Benzyl-4-chlorophenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethyl-ester **171** in 1.8 mL THF und 1.4 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3.5 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 → 19:1 v/v).

Ausbeute: 176 mg (0.445 mmol, 97%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert

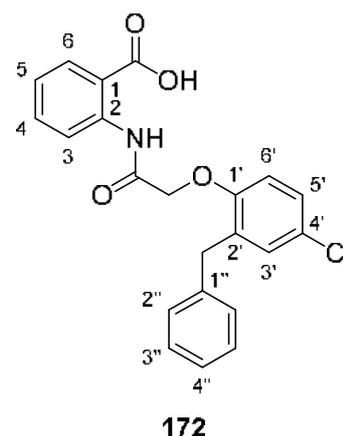
(CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.38. - **Smp.:** 180 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz,

DMSO-*d*₆): 13.69 (brs, 1H, COOH), 11.99 (s, 1H, NH), 8.67 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz,

⁴J_{H,H} = 0.9 Hz, 1H, H-3), 8.03 (dd, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.4 Hz, 1H, H-6), 7.66-7.60

(m, 1H, H-4), 7.27-7.21 (m, 5H, H-5', H-2'', H-3''), 7.21-7.14 (m, 2H, H-5, H-4''), 7.14

(d, $^4J_{H,H} = 2.7$ Hz, 1H, H-3'), 7.07 (d, $^3J_{H,H} = 8.8$ Hz, 1H, H-6'), 4.75 (s, 2H, C(O)CH₂), 4.18 (s, 2H, CH₂). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): = 169.3 (COOH), 166.9 (CONH), 153.7 (C-1'), 140.1 (C-2), 140.0 (C-1''), 134.2 (C-4), 132.3 (C-2''), 131.3 (C-6), 129.7 (C-3'), 128.8 (C-2''), 128.4 (C-3''), 127.0 (C-5'), 126.0 (C-4''), 125.2 (C-4'), 123.2 (C-5), 119.9 (C-3), 116.6 (C-1), 114.1 (C-6'), 68.0 (C(O)CH₂), 34.6 (CH₂). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3184, 3029, 2906, 1686, 1646, 1530, 1489, 1434, 1228, 1125, 1015, 756, 697. - **HRMS** (ESI⁻, *m/z*): [M-H]⁻ ber.: 394.0851, gef.: 394.0838.

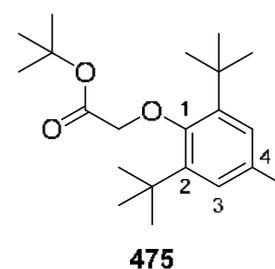


$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$
395.84 g/mol

2-O-(2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenoxy)ethansäure-*tert*-butylester 475

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante c durchgeführt. Es wurden 1.32 g (6.00 mmol) 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol **228**, 850 mg (6.15 mmol) Kaliumcarbonat, sowie 1.1 mL (1.5 g, 7.5 mmol) 2-Bromessigsäure-*tert*-butylester in 10 mL abs. DMF eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 40 h bei 65 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 4:1 → 2:1 v/v).

Ausbeute: 1.28 g (3.84 mmol, 64%) eines farblosen Öls. - **DC**: R_f-Wert (PE/CH₂Cl₂ 4:1 v/v): 0.17. - $^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 7.04 (s, 2H, H-3), 4.24 (s, 2H, CH₂), 2.29 (s, 3H, CH₃), 1.53 (s, 9H, COOC(CH₃)₃), 1.42 (s, 18H, 2xC(CH₃)₃). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 168.1 (COOC(CH₃)₃), 154.4 (C-1), 143.4 (C-2), 132.4 (C-4), 127.6 (C-3), 81.8 (COOC(CH₃)₃), 73.5 (CH₂), 35.8 (2xC(CH₃)₃), 32.2 (2xC(CH₃)₃), 28.3 (COOC(CH₃)₃), 21.4 (CH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2962, 2871, 1757, 1730, 1456, 1425, 1368, 1258, 1207, 1154, 1117, 1066, 957, 860, 846. - **HRMS** (ESI⁺, *m/z*): [M+Na]⁺ ber.: 357.2400, gef.: 357.2397.



$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$
334.50 g/mol

2-O-(2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenoxy)ethansäure 229

Es wurden 1.22 g (3.65 mmol) 2-O-(2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenoxy)ethansäure-*tert*-butylester **475** mit 4 mL Trifluoressigsäure versetzt und für 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 999 mg (3.59 mmol, 98%) eines farblosen Feststoffes.

- **DC:** R_f -Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.59. - **Smp.:** 149 °C. -

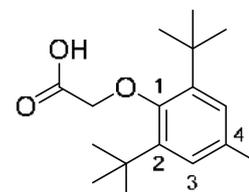
¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.03 (s, 2H, H-3), 4.20 (s, 2H, CH₂), 2.22 (s, 3H, CH₃), 1.34 (s, 18H, 2xC(CH₃)₃). - **¹³C-**

NMR: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): = 169.4 (COOH), 153.7 (C-1), 142.4 (C-2), 131.8 (C-4), 127.2 (C-3), 72.4 (CH₂), 35.2

(2xC(CH₃)₃), 31.9 (2xC(CH₃)₃), 20.9 (CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2963,

2907, 1732, 1709, 1424, 1296, 1256, 1208, 1119, 1075, 945, 884, 678. - **HRMS**

(ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 301.1774, gef.: 301.1767.

**229**

C₁₇H₂₆O₃
278.39 g/mol

2-[(2-O-(2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenoxy)acetyl)amino]benzoic acid 230

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 13 und 15, Variante c durchgeführt. Es wurden 214 mg (0.770 mmol) 2-O-(2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenoxy)ethansäure **229** und 1 mL Oxalylchlorid in 1 mL abs. Dichlormethan eingesetzt. Im zweiten Reaktionsschritt wurden 137 mg (1.00 mmol) Anthranilsäure, 5 mL abs. Pyridin sowie 4 mL abs. Dichlormethan verwendet. Es wurde für 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Abweichend von der AAV erfolgte die Aufarbeitung durch Ansäuern mit 1 M Salzsäure und anschließender Extraktion mit Dichlormethan. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v) und anschließend in Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 91 mg (0.23 mmol, 30%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.33. -

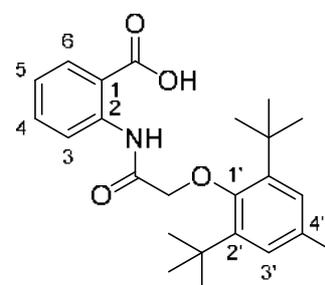
Smp.: 224 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆):

13.78 (brs, 1H, COOH), 12.38 (s, 1H, NH), 8.76 (dd, ³J_{H,H} =

8.4 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.8 Hz, 1H, H-3), 8.05 (dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz,

⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-6), 7.68-7.62 (m, 1H, H-4), 7.24-7.19

(m, 1H, H-5), 7.08-7.06 (m, 2H, H-3'), 4.26 (s, 2H, CH₂),

**230**

C₂₄H₃₁NO₄
397.52 g/mol

2.25 (s, 3H, CH₃), 1.37 (s, 18H, 2xC(CH₃)₃). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-d₆): = 169.4 (COOH), 166.7 (CONH), 152.6 (C-1'), 142.3 (C-2'), 140.2 (C-2), 134.4 (C-4), 132.4 (C-4'), 131.3 (C-6), 127.5 (C-3'), 123.3 (C-5), 119.6 (C-3), 116.3 (C-1), 75.1 (CH₂), 35.3 (2xC(CH₃)₃), 32.0 (2xC(CH₃)₃), 20.9 (CH₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3316, 3227, 2991, 2960, 2867, 1690, 1583, 1517, 1451, 1524, 1259, 1235, 1201, 1113, 1022, 986, 764. - HRMS (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 396.2180, gef.: 396.2182.

2-[N-Methyl-(2-chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **221**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 15, Variante b durchgeführt. Es wurden 1.5 mL (1.7 g, 10 mmol) 2-N-Methylaminobenzoesäuremethylester **222**, 6.9 g (50 mmol) Kaliumcarbonat und 2.0 mL (2.8 g, 25 mmol) Chloracetylchlorid in 100 mL Aceton eingesetzt. Das Rohprodukt wurde zuerst säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v) und anschließend durch Kristallisation aus Ethylacetat/Petrolether gereinigt.

Ausbeute: 2.1 g (8.6 mmol, 86%) eines farblosen, kristallinen

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 v/v): 0.19. - **Smp.:**

59 °C. - ¹H-NMR: δ [ppm] (500 MHz, CDCl₃): 8.01 (dd, ³J_{H,H} =

7.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.3 Hz, 1H, H-6), 7.65-7.60 (m, 1H, H-4), 7.51-7.47

(m, 1H, H-5), 7.33 (dd, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.9 Hz, 1H, H-3), 3.88

(s, 3H, COOCH₃), 3.75-3.73 (m, 2H, CH₂), 3.21 (s, 3H, NCH₃). - ¹³C-

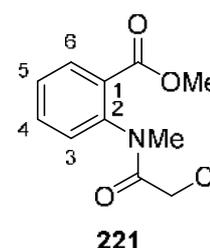
NMR: δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃): 166.3 (CONH), 165.7 (COOCH₃),

142.2 (C-2), 134.1 (C-4), 132.3 (C-6), 130.1 (C-3), 129.2 (C-5), 128.6 (C-1), 52.9

(COOCH₃), 41.6 (CH₂), 37.8 (NCH₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3014, 2956, 1711, 1667, 1596,

1430, 1390, 1291, 1256, 1129, 1088, 1052, 957, 776, 708, 567. - **HRMS** (ESI⁺, m/z):

[M+Na]⁺ ber.: 264.0398, gef.: 264.0403.



C₁₁H₁₂ClNO₃
241.67 g/mol

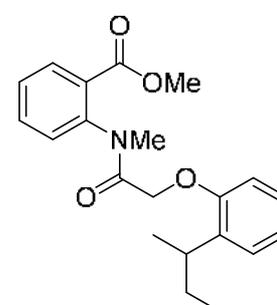
(rac)-2-[N-Methyl-(2-O-(2-*sek*-butylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **223**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b

durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.828 mmol) 2-[N-Methyl-(2-

chloracetyl)amino]benzoesäuremethylester **221**, 0.14 mL

(0.14 g, 0.91 mmol) (*rac*)-2-*sek*-Butylphenol, 593 mg



C₂₁H₂₅NO₄
355.43 g/mol

(1.82 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 30 mg (0.083 mmol) TBAI in 8 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 19 h auf 70 °C erhitzt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte mehrfach an Kieselgel (PE/EE 1:1 v/v → CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v; CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 v/v).

Das gewünschte Produkt **223** konnte nicht erhalten werden. Stattdessen wurde (*rac*)-3-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)-4-hydroxy-1-*N*-methyl-chinolin-2(1*H*)-on **224** isoliert.

Ausbeute: 137 mg (0.424 mmol, 51%) eines hellbeigen

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 v/v): 0.46. -

Smp.: 194 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 8.04

(dd, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-5), 7.64-7.58 (m,

1H, H-7), 7.38 (d, ³J_{H,H} = 8.3 Hz, 1H, H-8), 7.35-7.30 (m, 1H,

H-6), 7.30-7.25 (m, 1H, H-3'), 7.05-6.99 (m, 2H, H-4', H-5'),

6.68-6.63 (m, 1H, H-6'), 6.44 (s, 1H, OH), 3.67 (s, 3H,

NCH₃), 3.39 (sext, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1H, CH), 1.89-1.59 (m, 2H, CH₂), 1.35 (d, ³J_{H,H} =

6.9 Hz, 3H, CHCH₃), 0.96 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm]

(101 MHz, CDCl₃): 158.7 (C-2), 154.4 (C-1'), 150.9 (C-4), 137.6 (C-8a), 136.3 (C-2'),

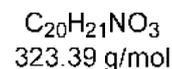
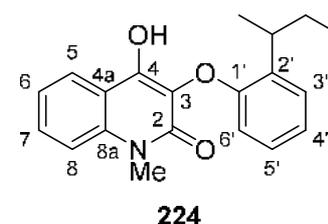
130.7 (C-7), 127.6 (C-3'), 126.6 (C-5'), 126.1 (C-3), 123.6 (C-5), 123.2 (C-4'), 122.3

(C-6), 115.0 (C-4a), 114.2 (C-8), 113.0 (C-6'), 34.0 (CH), 30.0 (CH₂), 29.5 (NCH₃),

20.5 (CHCH₃), 12.4 (CH₂CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3062, 2961, 2927, 2867, 1614, 1597,

1485, 1461, 1448, 1317, 1224, 1179, 1161, 1018, 765, 750. - **HRMS** (ESI⁺, m/z):

[M+Na]⁺ ber.: 324.1594, gef.: 324.1604.



(*rac*)-2-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)-2-methylpropansäuremethylester **476**

In einer Stickstoffatmosphäre wurden 944 mg (3.60 mmol) Triphenylphosphin in 8 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 0.35 mL (0.35 g, 3.0 mmol) 2-Hydroxyisobutansäuremethylester **232** sowie 0.51 mL (0.50 g, 3.3 mmol) (*rac*)-2-*sek*-Butylphenol versetzt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und es wurden tropfenweise 0.71 mL (0.73 g, 3.6 mmol) Azodicarbonsäurediisopropylester zugegeben. Nach 15 h Rühren bei Raumtemperatur wurde der Reaktionsansatz mit dest. Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungs-

mittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE 19:1 v/v).

Ausbeute: 445 mg (1.78 mmol, 59%) eines farblosen Öls. - **DC:**

R_f -Wert (PE/EE 4:1 v/v): 0.60. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz,

DMSO- d_6): 7.17 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, 1H, H-3'), 7.09-

7.03 (m, 1H, H-5'), 6.95-6.89 (m, 1H, H-4'), 6.55 (dd, $^3J_{\text{H,H}} =$

8.2 Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.0$ Hz, 1H, H-6'), 3.70 (s, 3H, COOCH₃), 3.04

(sext, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 1H, CH); 1.63-1.45 (m, 8H, CH₂, C(CH₃)₂),

1.14 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.78 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 3H,

CH₂CH₃). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO- d_6): 174.1 (C=O), 152.5 (C-1'),

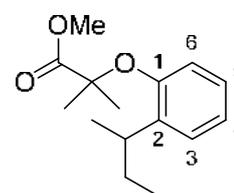
137.3 (C-2'), 127.0 (C-3'), 126.1 (C-5'), 121.6 (C-4'), 115.8 (C-6'), 78.1 (C(CH₃)₂),

52.4 (COOCH₃), 33.3 (CH), 29.5 (CH₂), 25.1, 25.0 (C(CH₃)₂), 20.4 (CHCH₃), 12.1

(CH₂CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2960, 2931, 2873, 1736, 1599, 1487, 1450, 1382, 1285,

1234, 1173, 1135, 963, 747. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 273.1461, gef.:

273.1448.



476

C₁₅H₂₂O₃
250.34 g/mol

(rac)-2-O-(2-sec-Butylphenoxy)-2-methylpropanoic acid 233

Es wurden 419 mg (1.68 mmol) (rac)-2-O-(2-sec-Butylphenoxy)-2-methylpropanoic acid methyl ester **476** in 7 mL Methanol gelöst und mit 2.5 mL wässriger 1 M Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Der Reaktionsansatz wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in dest. Wasser und Diethylether aufgenommen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit 1 M Salzsäure angesäuert und anschließend mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 358 mg (1.51 mmol, 90%) eines farblosen Feststoffes.

- **DC:** R_f -Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.30. - **Smp.:** 77 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:**

δ [ppm] (400 MHz, DMSO- d_6): 12.99 (brs, 1H, COOH), 7.16

(dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, 1H, H-3'), 7.09-7.03 (m, 1H, H-

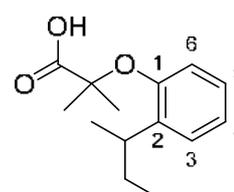
5'), 6.93-6.87 (m, 1H, H-4'), 6.67 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.0$ Hz,

1H, H-6'), 3.05 (sext, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 1H, CH), 1.64-1.44 (m, 8H,

CH₂, C(CH₃)₂), 1.14 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.79 (t, $^3J_{\text{H,H}} =$

7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO- d_6): 175.4 (COOH),

246



233

C₁₄H₂₀O₃
236.31 g/mol

152.8 (C-1'), 137.1 (C-2'), 126.9 (C-3'), 125.9 (C-5'), 121.2 (C-4'), 115.7 (C-6'), 77.9 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 33.3 (CH), 29.4 (CH_2), 25.2, 25.0 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 20.4 ($\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 12.2 ($\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3077, 2963, 2913, 2871, 2689, 2559, 1697, 1600, 1487, 1449, 1365, 1290, 1234, 1165, 1093, 969, 921, 737. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 235.1339, gef.: 235.1328.

(*rac*)-2-[(2-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy))-2-methylpropanoyl]amino]benzoesäure **231**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 13 und 15, Variante c durchgeführt. Es wurden 332 mg (1.40 mmol) (*rac*)-2-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)-2-methylpropansäure **233** und 0.18 mL (0.27 g, 2.1 mmol) Oxalylchlorid in 6.4 mL abs. Dichlormethan eingesetzt. Im zweiten Reaktionsschritt wurden 193 mg (1.40 mmol) Anthranilsäure und 2.8 mL wässrige 1 M Natriumhydroxid-Lösung verwendet. Es wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Abweichend von der AAV erfolgte die Aufarbeitung durch Ansäuern mit 1 M Salzsäure und anschließender Extraktion mit Dichlormethan. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97:3 v/v).

Ausbeute: 396 mg (1.11 mmol, 79%) eines farblosen

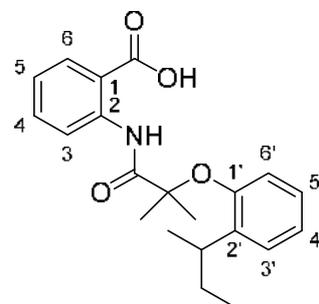
Feststoffes. - **DC**: R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.39. -

Smp.: 138 °C. - **¹H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):

13.55 (brs, 1H, COOH), 12.18 (s, 1H, NH), 8.69 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.8$ Hz, 1H, H-3), 7.98 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, 1H, H-6), 7.66-7.60 (m, 1H, H-4), 7.22-7.14 (m, 2H, H-5, H-3'), 7.07-7.01 (m, 1H, H-5'), 6.97-6.91 (m, 1H, H-4'), 6.69 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.3$ Hz, 1H, H-6'), 3.11 (sext, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 1H, CH), 1.71-1.47 (m, 8H, CH_2 ,

$\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.19 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 0.82 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$). -

¹³C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 173.5 (CONH), 169.2 (COOH), 152.1 (C-1'), 140.6 (C-2), 138.4 (C-2'), 134.2 (C-4), 131.2 (C-6), 127.1 (C-3'), 126.1 (C-5'), 122.9 (C-5), 122.3 (C-4'), 119.5 (C-3), 117.7 (C-6'), 116.4 (C-1), 80.5 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 33.6 (CH), 29.5 (CH_2), 25.3, 24.6 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 20.5 ($\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 12.3 ($\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3232, 3166, 2963, 2931, 2873, 1671, 1585, 1523, 1448, 1383, 1229, 1193, 1154, 1140, 1081, 752, 646. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 354.1711, gef.: 354.1719.



231

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$
355.43 g/mol

5.2.3.1.2 Synthesen der 5-Methyl-substituierten Phenoxyacetyl-Anthranilsäure-derivate

2-[(2-O-(2-Propylphenoxy)acetyl)amino]-5-methylbenzoesäuremethylester **104**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante a durchgeführt. Es wurden 200 mg (1.30 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-methylbenzoesäuremethylester **102**, 0.14 mL (0.14 g, 0.99 mmol) 2-Propylphenol sowie 172 mg (1.24 mmol) Kaliumcarbonat in 5 mL abs. DMF eingesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 1:1 v/v → CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v).

Ausbeute: 130 mg (0.382 mmol, 46%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 v/v): 0.56. -

Smp.: 115 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.74

(s, 1H, NH), 8.67 (d, ³J_{H,H} = 8.6 Hz, 1H, H-3), 7.85 (d, ⁴J_{H,H}

= 2.1 Hz, 1H, H-6), 7.39 (dd, ³J_{H,H} = 8.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.2 Hz,

1H, H-4), 7.21 (dd, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-3'),

7.20-7.14 (m, 1H, H-5'), 7.00-6.94 (m, 1H, H-4'), 6.86 (dd,

³J_{H,H} = 8.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.7 Hz, 1H, H-6'), 4.65 (s, 2H,

C(O)CH₂), 3.88 (COOCH₃), 2.91-2.85 (m, 2H, H-7), 2.35 (s, 3H, CH₃), 1.77-1.66 (m,

2H, H-8), 1.00 (t, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 3H, H-9). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃):

168.1 (C=O), 167.7 (CONH), 155.5 (C-1'), 138.1 (C-2), 135.2 (C-4), 132.9 (C-5),

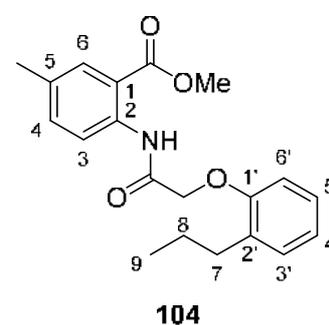
132.0 (C-2'), 131.1 (C-6), 130.4 (C-3'), 127.0 (C-5'), 121.9 (C-4'), 121.1 (C-3), 116.2

(C-1), 112.0 (C-6'), 68.5 (C(O)CH₂), 52.3 (COOCH₃), 31.8 (C-7), 23.2 (C-8), 20.8

(CH₃), 14.2 (C-9). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3268, 2952, 2927, 2869, 1705, 1684, 1591, 1513,

1493, 1429, 1269, 1230, 1208, 1084, 1064, 746. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.:

364.1519, gef.: 364.1502.



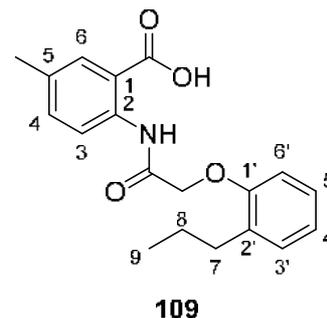
104

C₂₀H₂₃NO₄
341.41 g/mol

2-[(2-O-(2-Propylphenoxy)acetyl)amino]-5-methylbenzoesäure **109**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 100 mg (0.293 mmol) 2-[O-2-(2-Propylphenoxy)acetyl)amino]-5-methylbenzoesäuremethylester **104** in 1.2 mL THF und 0.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v).

Ausbeute: 85 mg (0.259 mmol, 88%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.42. - **Smp.:** 178 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 13.57 (brs, 1H, COOH), 11.78 (s, 1H, NH), 8.58 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, 1H, H-3), 7.82 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 2.0$ Hz, 1H, H-6), 7.44 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, 1H, H-4), 7.20-7.13 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.99-6.95 (m, 1H, H-6'), 6.95-6.90 (m, 1H, H-4'), 4.71 (s, 2H, C(O)CH₂), 2.80-2.74 (m, 2H, H-7), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.64-1.53 (m, 2H, H-8), 0.89 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, 3H, H-9). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 169.2 (COOH), 167.2 (CONH), 155.2 (C-1'), 137.8 (C-2), 134.7 (C-4), 132.3 (C-5), 131.3 (C-6), 130.8 (C-2'), 130.0 (C-3'), 127.1 (C-5'), 121.4 (C-4'), 120.0 (C-3), 116.3 (C-1), 112.2 (C-6'), 67.9 (C(O)CH₂), 31.5 (C-7), 22.8 (C-8), 20.2 (CH₃), 13.8 (C-9). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2962, 2925, 2867, 1704, 1651, 1585, 1523, 1487, 1435, 1224, 1177, 1123, 1065, 805, 735, 658. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 328.1544, gef.: 328.1532.

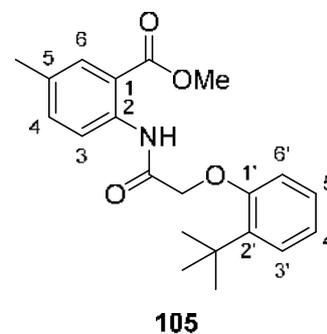


$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$
327.38 g/mol

2-[(2-O-(2-*tert*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-methylbenzoesäuremethyl- ester **105**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante a durchgeführt. Es wurden 320 mg (1.30 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-methylbenzoesäuremethylester **102**, 0.24 mL (0.24 g, 1.6 mmol) 2-*tert*-Butylphenol sowie 280 mg (2.00 mmol) Kaliumcarbonat in 7 mL abs. DMF eingesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel ($\text{PE}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 2:1 v/v \rightarrow CH_2Cl_2).

Ausbeute: 300 mg (0.850 mmol, 65%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{PE}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 2:1 v/v): 0.10. - **Smp.:** 108 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 11.54 (s, 1H, NH), 8.65 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, 1H, H-3), 7.81 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, 1H, H-6), 7.38 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, 1H, H-4), 7.35 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, 1H, H-3'), 7.19-7.14 (m, 1H, H-5'), 7.01-6.96 (m, 1H, H-4'), 6.88 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.9$ Hz, 1H, H-6'), 4.69 (s, 2H, CH₂), 3.76 (s, 3H, COOCH₃), 2.34 (s, 3H, CH₃), 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3): 168.4 (CONH), 167.8 (COOCH₃),



$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$
355.43 g/mol

157.3 (C-1'), 139.7 (C-2'), 137.8 (C-2), 135.1 (C-4), 133.0 (C-5), 131.1 (C-6), 127.4 (C-5'), 127.2 (C-3'), 122.4 (C-4'), 121.1 (C-3), 116.4 (C-1), 115.0 (C-6'), 70.6 (CH₂), 52.2 (COOCH₃), 35.0 (C(CH₃)₃), 30.3 (C(CH₃)₃), 20.9 (CH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2956, 2925, 2872, 1703, 1679, 1522, 1487, 1438, 1264, 1211, 1197, 1089, 735. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 356.1857, gef.: 356.1856.

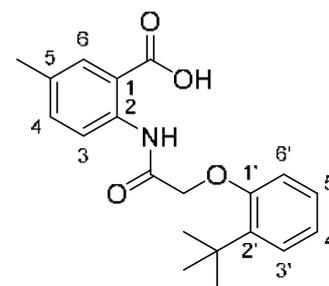
2-[(2-O-(2-*tert*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-methylbenzoesäure **110**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 125 mg (0.352 mmol) 2-[O-2-(2-*tert*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-methylbenzoesäuremethylester **105** in 1.4 mL THF und 1.0 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt.

Ausbeute: 101 mg (0.295 mmol, 84%) eines hellorangenen

Feststoffes. - **DC**: R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.69. -

Smp.: 173 °C. - **¹H-NMR**: δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 13.52 (brs, 1H, COOH), 11.69 (s, 1H, NH), 8.54 (d, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, 1H, H-3), 7.80 (d, ⁴J_{H,H} = 2.0 Hz, 1H, H-6), 7.44 (dd, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.2 Hz, 1H, H-4), 7.28-7.26 (m, 1H, H-3'), 7.19-7.16 (m, 1H, H-5'), 6.97-6.93 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.74 (s, 2H, CH₂), 2.30 (s, 3H, COOCH₃), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 169.1



110

C₂₀H₂₃NO₄
341.41 g/mol

(COOH), 167.6 (CONH), 157.1 (C-1'), 138.4 (C-2'), 137.7 (C-2), 134.6 (C-4), 132.3 (C-5), 131.2 (C-6), 127.3 (C-5'), 126.5 (C-3'), 121.8 (C-4'), 120.1 (C-3), 116.6 (C-1), 114.7 (C-6'), 69.8 (CH₂), 34.4 (C(CH₃)₃), 30.0 (C(CH₃)₃), 20.2 (CH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3188, 2963, 2866, 1691, 1523, 1440, 1269, 1212, 1198, 1056, 823, 745. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 342.1700, gef.: 342.1683.

5.2.3.1.3 Synthesen der 5-Brom-substituierten Phenoxyacetyl-Anthranilsäurederivate

2-[(2-O-(2-*tert*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-brombenzoesäuremethylester **106**

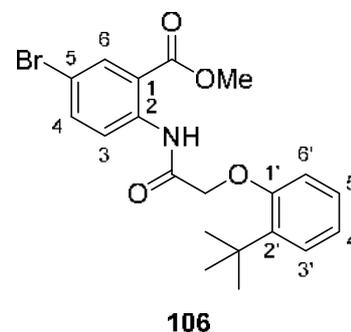
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante a durchgeführt. Es wurden 400 mg (1.31 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-brombenzoesäuremethylester **103**, 0.25 mL

(0.25 g, 1.6 mmol) 2-*tert*-Butylphenol sowie 272 mg (1.98 mmol) Kaliumcarbonat in 7 mL abs. DMF eingesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂/CH₃OH 98:2).

Ausbeute: 169 mg (0.402 mmol, 31%) eines braunen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.45. - **Smp.:** 128 °C.

- **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.65 (s, 1H, NH), 8.72 (d, ³J_{H,H} = 9.1 Hz, 1H, H-3), 8.13 (d, ⁴J_{H,H} = 2.5 Hz, 1H, H-6), 7.66 (dd, ³J_{H,H} = 9.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.5 Hz, 1H, H-4), 7.36 (dd, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-3'), 7.20-7.14 (m, 1H, H-5'), 7.02-6.97 (m, 1H, H-4'), 6.87 (dd, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.0 Hz, 1H, H-6'), 4.70 (s, 2H, CH₂), 3.79 (s, 3H, CH₃), 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃). - **¹³C-NMR:**

δ [ppm] (76 MHz, CDCl₃): 168.7 (CONH), 166.7 (COOCH₃), 157.5 (C-1'), 139.7 (C-2'), 139.3 (C-2), 137.2 (C-4), 133.5 (C-6), 127.4 (C-5'), 127.2 (C-3'), 122.7 (C-3), 122.5 (C-4'), 117.9 (C-5), 115.9 (C-1), 115.0 (C-6'), 70.6 (CH₂), 52.6 (COOCH₃), 35.0 (C(CH₃)₃), 30.3 (C(CH₃)₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3267, 2959, 2919, 1703, 1685, 1591, 1510, 1479, 1436, 1318, 1286, 1227, 1053, 982, 783, 752. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M(⁸¹Br)+H]⁺ ber.: 422.0785, gef.: 422.0795; [M(⁷⁹Br)+H]⁺ ber.: 420.0805, gef.: 420.0803.



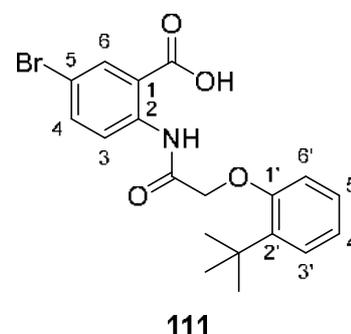
C₂₀H₂₂BrNO₄
420.30 g/mol

2-[(2-O-(2-*tert*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-brombenzoesäure 111

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 100 mg (0.238 mmol) 2-[O-2-(2-*tert*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-brombenzoesäuremethylester **106** in 1 mL THF und 0.7 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 19 h bei 50 °C gerührt.

Ausbeute: 68 mg (0.17 mmol, 70%) eines hellorangenen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.47. -

Smp.: 153 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.99 (brs, 1H, COOH), 11.73 (s, 1H, NH), 8.63 (d, ³J_{H,H} = 9.0 Hz, 1H, H-3), 8.06 (d, ⁴J_{H,H} = 2.5 Hz, 1H, H-6), 7.83 (dd, ³J_{H,H} = 9.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.6 Hz, 1H, H-4), 7.29-7.26 (m, 1H, H-3'), 7.21-7.15 (m, 1H, H-5'), 6.99-6.93 (m, 2H, H-4',



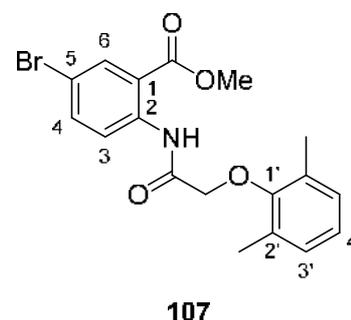
C₁₉H₂₀BrNO₄
406.28 g/mol

H-6'), 4.77 (s, 2H, CH₂), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-d₆): 168.1 (COOH), 167.8 (CONH), 157.1 (C-1'), 139.3 (C-2), 138.4 (C-2'), 136.7 (C-4), 133.2 (C-6), 127.4 (C-5'), 126.5 (C-3'), 122.2 (C-3), 121.9 (C-4'), 118.7 (C-1), 114.8 (C-6'), 114.6 (C-5), 69.8 (CH₂), 34.4 (C(CH₃)₃), 30.0 (C(CH₃)₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3064, 2997, 2947, 1697, 1667, 1513, 1485, 1366, 1289, 1223, 1196, 1134, 833, 751. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M(⁸¹Br)+H]⁺ ber.: 408.0628, gef.: 408.0619; [M(⁷⁹Br)+H]⁺ ber.: 406.0649, gef.: 406.0634.

2-[(2-O-(2,6-Dimethylphenoxy)acetyl)amino]-5-brombenzoesäuremethyl- ester 107

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante a durchgeführt. Es wurden 500 mg (1.60 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-brombenzoesäuremethylester **103**, 0.28 g, (2.0 mmol) 2,6-Dimethylphenol sowie 0.37 g (2.7 mmol) Kaliumcarbonat in 8.5 mL abs. DMF eingesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 264 mg (0.673 mmol, 42%) eines orange-farbenen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.73. - **Smp.:** 114 °C. - ¹H-NMR: δ [ppm] (300 MHz, CDCl₃): 12.12 (s, 1H, NH), 8.80 (d, ³J_{H,H} = 9.0 Hz, 1H, H-3), 8.21-8.20 (m, 1H, H-6), 7.70-7.65 (m, 1H, H-4), 7.08-6.96 (m, 3H, H-3', H-4'), 4.43 (s, 2H, CH₂), 3.92 (s, 3H, COOCH₃), 2.33 (s, 6H, 2xCH₃). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (76 MHz, CDCl₃):



107

C₁₈H₁₈BrNO₄
392.25 g/mol

168.2 (CONH), 166.9 (COOCH₃), 154.6 (C-1'), 139.6 (C-2), 137.3 (C-4), 133.7 (C-6), 130.9 (C-2'), 129.3 (C-3'), 124.9 (C-4'), 122.4 (C-3), 117.7 (C-1), 115.7 (C-5), 70.9 (CH₂), 52.8 (COOCH₃), 16.5 (2xCH₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3252, 3022, 2962, 2924, 1706, 1692, 1583, 1514, 1478, 1428, 1355, 1308, 1242, 1193, 1099, 1049, 830, 757. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M(⁸¹Br)+H]⁺ ber.: 394.0472, gef.: 394.0471; [M(⁷⁹Br)+H]⁺ ber.: 392.0492, gef.: 392.0498.

2-[(2-O-(2,6-Dimethylphenoxy)acetyl)amino]-5-brombenzoesäure 112

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 108 mg (0.345 mmol) 2-[O-2-(2,6-Dimethylphenoxy)acetyl)amino]-5-brombenzoesäure-

methylester **107** in 1.4 mL THF und 1.0 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 20 h bei 50 °C gerührt.

Ausbeute: 71 mg (0.24 mmol, 69%) eines hellrosa

Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.47. -

Smp.: 226 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆):

14.02 (brs, 1H, COOH), 12.17 (s, 1H, NH), 8.69 (d, ³ $J_{H,H}$ =

9.0 Hz, 1H, H-3), 8.12 (d, ⁴ $J_{H,H}$ = 2.5 Hz, 1H, H-6), 7.84

(dd, ³ $J_{H,H}$ = 9.0 Hz, ⁴ $J_{H,H}$ = 2.5 Hz, 1H, H-4), 7.08-7.04 (m,

2H, H-3'), 7.01-6.95 (m, 1H, H-4'), 4.45 (s, 2H, CH₂), 2.27

(s, 6H, 2xCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆):

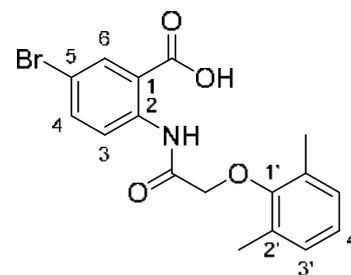
167.9 (COOH), 167.5 (CONH), 154.1 (C-1'), 139.3 (C-2), 136.7 (C-4), 133.4 (C-6),

130.4 (C-3'), 128.9 (C-2'), 124.6 (C-4'), 121.8 (C-3), 118.6 (C-1), 114.5 (C-5), 70.5

(CH₂), 15.9 (2xCH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3196, 2942, 2752, 2558, 1708, 1638, 1571, 1473,

1288, 1185, 1059, 840, 707. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M(⁸¹Br)-H]⁻ ber.: 378.0169, gef.: 378.0165;

[M(⁷⁹Br)-H]⁻ ber.: 376.0190, gef.: 376.0182.

**112**

C₁₇H₁₆BrNO₄
378.22 g/mol

2-[(2-O-(2,6-Dichlorphenoxy)acetyl)amino]-5-brombenzoesäuremethylester **108**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante a durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.652 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-brombenzoesäuremethylester **103**, 128 mg (0.783 mmol) 2,6-Dichlorphenol sowie 135 mg (0.979 mmol) Kaliumcarbonat in 5 mL abs. DMF eingesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 1:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 165 mg (0.380 mmol, 58%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 v/v): 0.66.

- **Smp.:** 169 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (500 MHz, CDCl₃):

11.99 (s, 1H, NH), 8.76 (d, ³ $J_{H,H}$ = 9.0 Hz, 1H, H-3), 8.19

(d, ⁴ $J_{H,H}$ = 2.5 Hz, 1H, H-6), 7.67 (dd, ³ $J_{H,H}$ = 9.1 Hz,

⁴ $J_{H,H}$ = 2.5 Hz, 1H, H-4), 7.34 (d, ³ $J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 2H, H-3'),

7.10-7.05 (m, 1H, H-4'), 4.63 (s, 2H, CH₂), 3.92 (s, 3H,

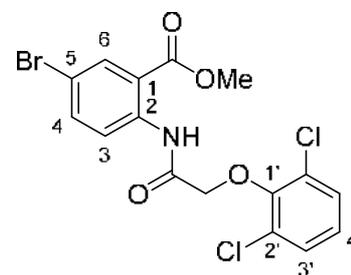
COOCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃): 166.9

(CONH), 166.8 (COOCH₃), 150.2 (C-1'), 139.4 (C-2), 137.2 (C-4), 133.7 (C-6), 129.6

(C-3'), 129.2 (C-2'), 126.3 (C-4'), 122.6 (C-3), 118.0 (C-1), 115.8 (C-5), 71.5 (CH₂),

52.9 (COOCH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3260, 3123, 2953, 2913, 1702, 1686, 1580, 1507,

253

**108**

C₁₆H₁₂BrCl₂NO₄
433.08 g/mol

1450, 1427, 1391, 1290, 1228, 1101, 1043, 973, 774, 743. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M(⁸¹Br)+H]⁺ ber.: 433.9379, gef.: 433.9372; [M(⁷⁹Br)+H]⁺ ber.: 431.9400, gef.: 431.9397.

2-[(2-O-(2,6-Dichlorphenoxy)acetyl)amino]-5-brombenzoesäure **113**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 96 mg (0.22 mmol) 2-[O-2-(2,6-Dichlorphenoxy)acetyl)amino]-5-brombenzoesäuremethylester **108** in 1.2 mL THF und 0.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 50 °C gerührt.

Ausbeute: 92 mg (0.22 mmol, 99%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.46. -

Smp.: 243 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆):

14.07 (brs, 1H, COOH), 12.17 (s, 1H, NH), 8.65 (d, ³J_{H,H} =

9.0 Hz, 1H, H-3), 8.11 (d, ⁴J_{H,H} = 2.5 Hz, 1H, H-6), 7.84

(dd, ³J_{H,H} = 9.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.5 Hz, 1H, H-4), 7.55 (d,

³J_{H,H} = 8.1 Hz, 2H, H-3'), 7.29-7.24 (m, 1H, H-4'), 4.65 (s,

2H, CH₂). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 167.8

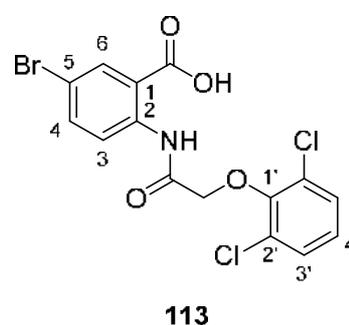
(COOH), 166.3 (CONH), 149.3 (C-1'), 139.1 (C-2), 136.7 (C-4), 133.3 (C-6), 129.4

(C-3'), 128.3 (C-2'), 127.0 (C-4'), 121.9 (C-3), 118.7 (C-1), 114.7 (C-5), 71.3 (CH₂). -

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3179, 2927, 1708, 1638, 1568, 1512, 1426, 1394, 1288, 1195, 1040,

792, 770. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M(⁸¹Br)+H]⁺ ber.: 419.9223 , gef.: 419.9221;

[M(⁷⁹Br)+H]⁺ ber.: 417.9243, gef.: 417.9244.



113

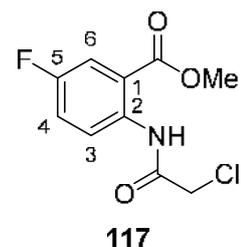
C₁₅H₁₀BrCl₂NO₄
419.05 g/mol

5.2.3.1.4 Synthesen der 5-Fluor-substituierten Phenoxyacetyl-Anthranilsäure-derivate

2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **117**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 15, Variante b durchgeführt. Es wurden 2.7 mL (3.4 g, 20 mmol) 2-Amino-5-fluorbenzoesäuremethylester **115**, 13.8 g (100 mmol) Kaliumcarbonat und 4.0 mL (5.7 g, 50 mmol) Chloracetylchlorid in 200 mL Aceton eingesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Kristallisation aus Ethylacetat/Petrolether gereinigt.

Ausbeute: 4.2 g (17 mmol, 85%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99:1 v/v): 0.50. - **Smp.:** 102 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl_3): 11.73 (s, 1H, NH), 8.71 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.3$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 5.1$ Hz, H-3), 7.73 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 8.9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.0$ Hz, 1H, H-6), 7.28 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.9$ Hz, 1H, H-4), 4.20 (s, 2H, CH_2), 3.96 (s, 3H, CH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, CDCl_3): 167.4 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 2.1$ Hz, COOCH_3), 165.3 (CONH), 157.9 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 245.4$ Hz, C-5), 136.8 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.0$ Hz, C-2), 122.5 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 7.7$ Hz, C-3), 121.7 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22.0$ Hz, C-4), 117.5 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 6.6$ Hz, C-1), 117.3 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 24.2$ Hz, C-6), 53.0 (COOCH_3), 43.3 (CH_2). - **$^{19}\text{F-NMR}$:** δ [ppm] (565 MHz, CDCl_3): -117.5 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3202, 3009, 2950, 1674, 1505, 1440, 1287, 1225, 1188, 1072, 788, 541, 459. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}-\text{OMe}]^+$ ber.: 214.0071, gef.: 214.0066.

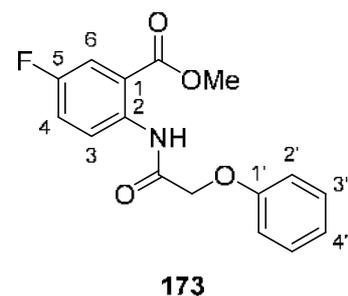


$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClFNO}_3$
245.63 g/mol

2-[(2-O-(Phenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester 173

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 245 mg (1.00 mmol) 2-[(2-Chloroacetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **117**, 104 mg (1.10 mmol) Phenol sowie 717 mg (2.20 mmol) Cäsiumcarbonat in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 40 h bei Raumtemperatur gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel ($\text{PE}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:1 v/v \rightarrow CH_2Cl_2).

Ausbeute: 203 mg (0.669 mmol, 67%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.53. - **Smp.:** 97 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl_3): 11.94 (s, 1H, NH), 8.81 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 5.1$ Hz, 1H, H-3), 7.73 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 9.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, 1H, H-6), 7.37-7.33 (m, 2H, H-3'), 7.28 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, 1H, H-4), 7.10-7.07 (m, 2H, H-2'), 7.05 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.1$ Hz, 1H, H-4'), 4.64 (s, 2H, CH_2), 3.95 (s, 3H, COOCH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, CDCl_3): 167.4 (CONH), 167.2 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 2.4$ Hz, COOCH_3), 157.8 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 244.3$ Hz, C-5), 157.4 (C-1'), 136.8 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 2.1$ Hz, C-2), 129.9 (C-3'), 122.5 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 7.6$ Hz, C-3), 122.3 (C-4'), 121.6 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21.9$ Hz, C-4), 117.4 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 6.5$ Hz, C-1), 117.2 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 24.2$ Hz, C-



$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FNO}_4$
303.29 g/mol

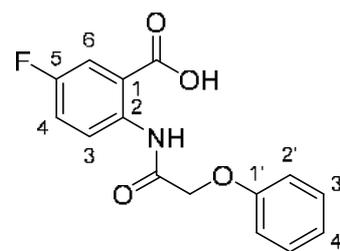
6), 115.0 (C-2'), 67.8 (CH₂), 52.8 (COOCH₃). - ¹⁹F-NMR: δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -118.1 (m, Aryl-F). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3256, 3217, 3067, 2951, 2916, 2850, 1703, 1684, 1520, 1493, 1435, 1287, 1222, 1195, 1075, 986, 788, 753. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 326.0799, gef.: 326.0788.

2-[(2-O-(Phenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure **174**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 174 mg (0.572 mmol) 2-[(2-O-(Phenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **173** in 2.3 mL THF und 1.7 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 42 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 → 19:1 v/v).

Ausbeute: 140 mg (0.485 mmol, 85%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.19. -

Smp.: 234 °C. - ¹H-NMR: δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 14.12 (brs, 1H, COOH), 12.04 (s, 1H, NH), 8.72 (dd, ³J_{H,H} = 9.3 Hz, ⁴J_{H,F} = 5.2 Hz, 1H, H-3), 7.73 (dd, ³J_{H,F} = 9.4 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.2 Hz, 1H, H-6), 7.52 (ddd, ³J_{H,H} = 9.2 Hz, ³J_{H,F} = 7.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.2 Hz, 1H, H-4), 7.36-7.32 (m, 2H, H-3'), 7.10-7.07 (m, 2H, H-2'), 7.03-6.99 (m, 1H, H-4'), 4.72 (s,



174

C₁₅H₁₂FNO₄
289.26 g/mol

2H, CH₂). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 168.3 (d, ⁴J_{C,F} = 2.1 Hz, COOH), 167.1 (CONH), 157.1 (C-1'), 156.9 (d, ¹J_{C,F} = 242.0 Hz, C-5), 136.7 (d, ⁴J_{C,F} = 3.0 Hz, C-2), 129.6 (C-3'), 121.7 (C-4'), 121.5 (d, ³J_{C,F} = 7.3 Hz, C-3), 121.1 (d, ²J_{C,F} = 22.1 Hz, C-4), 118.1 (d, ³J_{C,F} = 6.7 Hz, C-1), 117.1 (d, ²J_{C,F} = 23.3 Hz, C-6), 114.8 (C-2'), 67.1 (CH₂). - ¹⁹F-NMR: δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -118.6 (m, Aryl-F). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3279, 3063, 2917, 1699, 1661, 1536, 1493, 1403, 1283, 1228, 1135, 1062, 851, 748. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 290.0823, gef.: 290.0820.

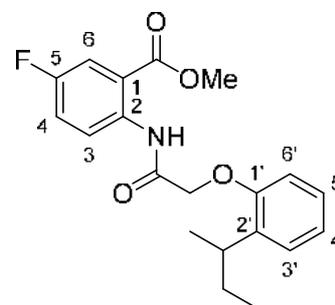
(rac)-2-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **175**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante a durchgeführt. Es wurden 500 mg (2.04 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **117**, 0.37 mL

(0.37 g, 2.4 mmol) (*rac*)-2-*sek*-Butylphenol sowie 422 mg (3.05 mmol) Kaliumcarbonat in 10 mL abs. DMF eingesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 476 mg (1.33 mmol, 65%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.43. - **Smp.:** 99 °C. -

¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.75 (s, 1H, NH), 8.83 (dd, ³J_{H,H} = 9.3 Hz, ⁴J_{H,F} = 5.1 Hz, 1H, H-3), 7.72 (dd, ³J_{H,F} = 9.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-6), 7.33-7.24 (m, 2H, H-4, H-3'), 7.19-7.13 (m, 1H, H-5'), 7.05-7.00 (m, 1H, H-4'), 6.87 (d, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, 1H, H-6'), 4.65 (s, 2H, C(O)CH₂), 3.89 (s, 3H, COOCH₃), 3.57 (sext, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1H, CH), 1.76-1.58 (m, 2H, CH₂), 1.27 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 3H,

**175**

C₂₀H₂₂FNO₄
359.40 g/mol

CHCH₃), 0.90 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 167.9 (CONH), 167.0 (d, ⁴J_{C,F} = 2.0 Hz, C=O), 157.9 (d, ¹J_{C,F} = 243.9 Hz, C-5), 155.0 (C-1'), 137.0 (C-2'), 136.9 (d, ⁴J_{C,F} = 2.6 Hz, C-2), 127.2 (C-3'), 126.7 (C-2'), 122.9 (d, ³J_{C,F} = 7.2 Hz, C-3), 122.4 (C-4'), 121.5 (d, ²J_{C,F} = 21.9 Hz, C-4), 117.5 (d, ³J_{C,F} = 7.2 Hz, C-1), 117.1 (d, ²J_{C,F} = 24.3 Hz, C-6), 112.2 (C-6'), 68.7 (C(O)CH₂), 52.6 (COOCH₃), 32.6 (CH), 30.3 (CH₂), 21.2 (CHCH₃), 12.2 (CH₂CH₃). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -118.0 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3264, 2947, 1706, 1690, 1526, 1490, 1412, 1283, 1222, 1189, 1066, 791, 750, 546, 475. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 382.1425, gef.: 382.1426.

(*rac*)-2-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure **176**

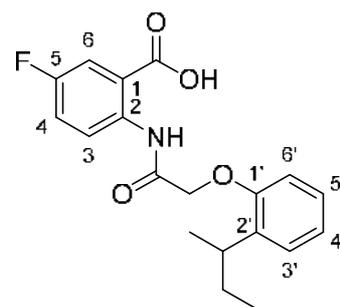
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.557 mmol) (*rac*)-2-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **175** in 2.2 mL THF und 1.6 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlor-methan/Petrolether.

Ausbeute: 189 mg (0.548 mmol, 99%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.42. - **Smp.:** 155 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, DMSO-d₆): 13.88 (brs, 1H, COOH), 11.71 (s, 1H, CONH), 8.68 (dd, ³J_{H,H} = 9.3 Hz, ⁴J_{H,F} = 5.1 Hz, 1H, H-3), 7.73 (dd, ³J_{H,F} = 9.3 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.2 Hz, 1H, H-6), 7.55-7.51 (m, 1H, H-4), 7.23-7.21 (m, 1H, H-3'), 7.17-7.14 (m, 1H, H-5'), 7.01-6.96 (m, 2H, H-4', H-6'),

4.75-4.68 (m, 2H, C(O)CH₂), 3.37 (sext, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1H, CH), 1.66-1.49 (m, 2H, CH₂), 1.19 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃), 0.80 (t, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃). - ¹³C-NMR:

δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 167.9 (d, ⁴J_{C,F} = 2.3 Hz, COOH), 167.4 (CONH), 156.4 (d, ¹J_{C,F} = 240.2 Hz, C-5), 154.9 (C-1'), 136.5 (d, ⁴J_{C,F} = 2.2 Hz, C-2), 135.8 (C-2'), 126.7 (C-3'), 126.6 (C-5'), 122.3 (d, ³J_{C,F} = 7.6 Hz, C-3), 121.9 (C-4'), 120.9 (d, ²J_{C,F} = 21.8 Hz, C-4), 118.6 (d, ³J_{C,F} = 6.2 Hz, C-1), 117.0 (d, ²J_{C,F} = 23.7 Hz, C-6), 112.8

(C-6'), 68.5 (C(O)CH₂), 32.2 (CH), 29.4 (CH₂), 20.6 (CHCH₃), 11.9 (CH₂CH₃). - ¹⁹F-NMR: δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -118.4 (m, Aryl-F). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2967, 2627, 1710, 1642, 1526, 1490, 1412, 1226, 1211, 1180, 1103, 745, 663, 483. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 346.1449, gef.: 346.1448.



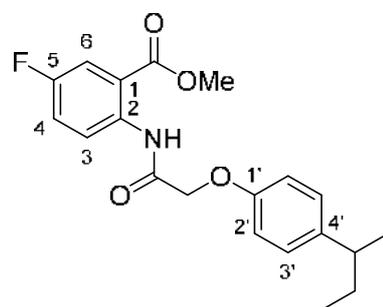
176

C₁₉H₂₀FNO₄
345.37 g/mol

(*rac*)-2-[(2-O-(4-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethyl-ester 177

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 199 mg (0.814 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **117**, 132 mg, (0.880 mmol) (*rac*)-4-*sek*-Butylphenol sowie 583 mg (1.79 mmol) Cäsiumcarbonat in 8 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 16 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 163 mg (0.454 mmol, 57%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.54. - **Smp.:** 94 °C. - ¹H-NMR: δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 11.92 (s, 1H, NH), 8.81 (dd, ³J_{H,H} = 9.3 Hz, ⁴J_{H,F} = 5.1 Hz, 1H, H-3), 7.73 (dd, ³J_{H,F} = 9.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-6), 7.28 (ddd, ³J_{H,H} = 9.2 Hz, ³J_{H,F} = 7.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-4), 7.16-7.14 (m, 2H, H-3'), 7.02-7.00 (m, 2H, H-2'), 4.62 (s, 2H, C(O)CH₂), 3.95 (s, 3H, COOCH₃), 2.57 (sext, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 1H, CH), 1.61-1.53 (m, 2H, CH₂),



177

C₂₀H₂₂FNO₄
359.40 g/mol

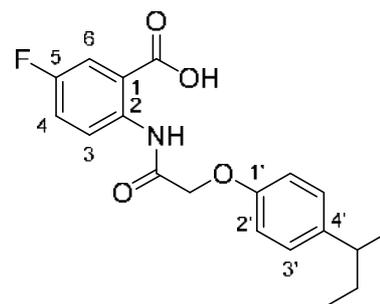
1.22 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃), 0.81 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 167.7 (CONH), 167.1 (d, ⁴J_{C,F} = 2.2 Hz, COOCH₃), 157.8

(d, $^1J_{C,F} = 244.0$ Hz, C-5), 155.6 (C-1'), 141.5 (C-4'), 136.8 (d, $^4J_{C,F} = 2.8$ Hz, C-2), 128.3 (C-3'), 122.5 (d, $^3J_{C,F} = 7.2$ Hz, C-3), 121.6 (d, $^2J_{C,F} = 22.0$ Hz, C-4), 117.4 (d, $^3J_{C,F} = 7.1$ Hz, C-1), 117.2 (d, $^2J_{C,F} = 24.3$ Hz, C-6), 114.8 (C-2'), 68.0 (C(O)CH₂), 52.8 (COOCH₃), 41.0 (CH), 31.4 (CH₂), 22.1 (CHCH₃), 12.3 (CH₂CH₃). - **$^{19}\text{F-NMR}$** : δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -118.1 (m, Aryl-F). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3261, 2957, 2926, 2866, 1707, 1684, 1530, 1509, 1456, 1288, 1222, 1192, 1059, 828, 813, 546, 528. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 360.1606, gef.: 360.1610.

(rac)-2-[(2-O-(4-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure **178**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 163 mg (0.454 mmol) (rac)-2-[(2-O-(4-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **177** in 2 mL THF und 1.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan&Methanol/Petrolether.

Ausbeute: 129 mg (0.372 mmol, 82%) eines farblosen Feststoffes. - **DC**: R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.35. - **Smp.**: 198 °C. - **$^1\text{H-NMR}$** : δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 12.06 (s, 1H, NH), 8.74 (dd, $^3J_{H,H} = 9.2$ Hz, $^4J_{H,F} = 5.0$ Hz, 1H, H-3), 7.74 (dd, $^3J_{H,F} = 9.4$ Hz, $^4J_{H,H} = 3.1$ Hz, 1H, H-6), 7.52 (ddd, $^3J_{H,H} = 9.2$ Hz, $^3J_{H,F} = 7.9$ Hz, $^4J_{H,H} = 3.2$ Hz, 1H, H-4), 7.18-7.13 (m, 2H, H-3'), 7.02-6.98 (m, 2H, H-2'), 4.69 (s, 2H, C(O)CH₂), 2.54 (sext, $^3J_{H,H} = 7.1$ Hz, CH), 1.57-1.45 (m, 2H, CH₂), 1.16

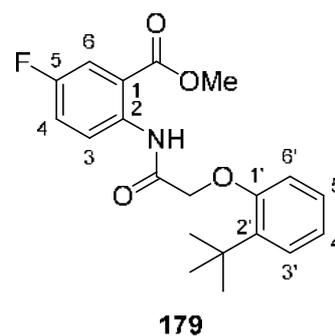
**178**

C₁₉H₂₀FNO₄
345.37 g/mol

(d, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.75 (t, $^3J_{H,H} = 7.4$ Hz, 3H, CH₂CH₃). - **$^{13}\text{C-NMR}$** : δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 168.3 (d, $^4J_{C,F} = 2.1$ Hz, COOH), 167.3 (CONH), 156.8 (d, $^1J_{C,F} = 241.9$ Hz, C-5), 155.3 (C-1'), 140.4 (C-4'), 136.7 (d, $^4J_{C,F} = 2.0$ Hz, C-2), 127.9 (C-3'), 121.6 (d, $^3J_{C,F} = 7.4$ Hz, C-3), 121.2 (d, $^2J_{C,F} = 22.0$ Hz, C-4), 118.2 (d, $^3J_{C,F} = 6.8$ Hz, C-1), 117.1 (d, $^2J_{C,F} = 23.7$ Hz, C-6), 114.6 (C-2'), 67.3 (C(O)CH₂), 40.1 (CH), 30.7 (CH₂), 21.9 (CHCH₃), 12.1 (CH₂CH₃). - **$^{19}\text{F-NMR}$** : δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -118.6 (m, Aryl-F). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3290, 2957, 2901, 1717, 1537, 1507, 1421, 1229, 1063, 825, 744, 545. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 344.1303, gef.: 344.1319.

2-[(2-O-(2-*tert*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester 179

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 245 mg (1.00 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **117**, 0.17 mL (0.17 g, 1.1 mmol) 2-*tert*-Butylphenol sowie 717 mg (2.20 mmol) Cäsiumcarbonat in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 5 d bei Raumtemperatur gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 1:1 v/v → CH₂Cl₂).



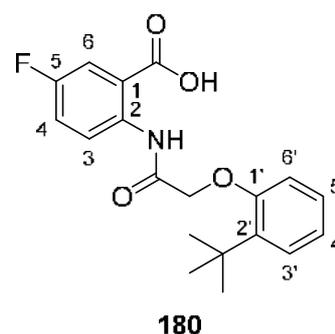
C₂₀H₂₂FNO₄
359.40 g/mol

Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung basisch hydrolysiert wurde.

2-[(2-O-(2-*tert*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure 180

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 268 mg (0.746 mmol) 2-[(2-O-(2-*tert*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **179** in 3 mL THF und 2.2 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 → 19:1 v/v).

Ausbeute: 207 mg (0.599 mmol, 81%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.13. - **Smp.:** 148 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 13.93 (brs, 1H, COOH), 11.72 (s, 1H, NH), 8.66 (dd, ³J_{H,H} = 9.3 Hz, ⁴J_{H,F} = 5.2 Hz, 1H, H-3), 7.70 (dd, ³J_{H,F} = 9.4 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.3 Hz, 1H, H-6), 7.52 (ddd, ³J_{H,H} = 9.2 Hz, ³J_{H,F} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.2 Hz, 1H, H-4), 7.27 (dd, ³J_{H,H} = 7.7 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-3'), 7.20-7.16 (m, 1H, H-5'), 6.97-6.93 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.76 (s, 2H, CH₂), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃).



C₁₉H₂₀FNO₄
345.37 g/mol

- **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 167.9 (d, ⁴J_{C,F} = 1.9 Hz, COOH), 167.8 (CONH), 157.1 (C-1'), 157.0 (d, ¹J_{C,F} = 241.1 Hz, C-5), 138.4 (C-2'), 136.5 (d, ⁴J_{C,F} = 2.0 Hz, C-2), 127.4 (C-5'), 126.5 (C-3'), 122.3 (d, ³J_{C,F} = 7.5 Hz, C-3), 121.8 (C-4'),

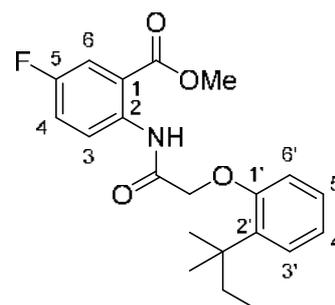
120.9 (d, $^2J_{C,F} = 20.0$ Hz, C-4), 118.8 (C-1), 117.0 (d, $^2J_{C,F} = 23.6$ Hz, C-6), 114.7 (C-6'), 69.7 (CH₂), 34.4 (C(CH₃)₃), 30.0 (C(CH₃)₃). - $^{19}\text{F-NMR}$: δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -118.4 (m, Aryl-F). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2958, 2926, 1669, 1617, 1525, 1487, 1393, 1261, 1210, 1193, 1056, 833, 749. - **HRMS** (ESI⁺, *m/z*): [M+H]⁺ ber.: 346.1449, gef.: 346.1448.

2-[(2-*O*-(2-*tert*-Pentylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **181**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 430 mg (1.80 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **117**, 0.40 mL (0.36 g, 2.2 mmol) 2-*tert*-Pentylphenol, 1.30 g (6.60 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 0.1 g (0.3 mmol) TBAI in 20 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 → 1:1 v/v).

Ausbeute: 520 mg (1.40 mmol, 78%) eines gelben Feststoffes. - **DC**: R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.68. - **Smp.**: 165 °C. -

$^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 11.59 (s, 1H, NH), 8.80 (dd, $^3J_{H,H} = 9.3$ Hz, $^4J_{H,F} = 5.1$ Hz, 1H, H-3), 7.70 (d, $^3J_{H,F} = 9.2$ Hz, $^4J_{H,H} = 3.1$ Hz, 1H, H-6), 7.31-7.27 (m, 2H, H-4, H-3'), 7.19-7.15 (m, 1H, H-5'), 7.01-6.98 (m, 1H, H-4'), 6.87 (dd, $^3J_{H,H} = 8.1$ Hz, $^4J_{H,H} = 1.1$ Hz, 1H, H-6'), 4.67 (s, 2H, C(O)CH₂), 3.80 (s, 3H, COOCH₃), 1.93 (q, $^3J_{H,H} = 7.5$ Hz, 2H, CH₂), 1.42 (s, 6H, C(CH₃)₂), 0.70 (t, $^3J_{H,H} =$



181

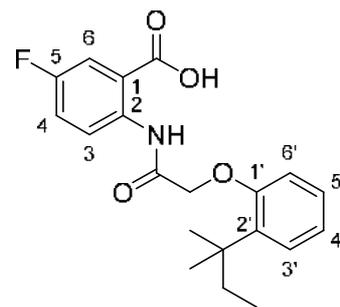
C₂₁H₂₄FNO₄
373.42 g/mol

7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 168.6 (CONH), 166.8 (d, $^4J_{C,F} = 2.0$ Hz, COOCH₃), 157.9 (d, $^1J_{C,F} = 244.2$ Hz, C-5), 157.6 (C-1'), 138.1 (C-2'), 136.7 (C-2), 128.6 (C-3'), 127.4 (C-5'), 122.9 (d, $^3J_{C,F} = 7.0$ Hz, C-3), 122.5 (C-4'), 121.5 (d, $^2J_{C,F} = 22.0$ Hz, C-4), 117.7 (d, $^3J_{C,F} = 7.7$ Hz, C-1), 117.1 (d, $^2J_{C,F} = 24.3$ Hz, C-6), 115.3 (C-6'), 70.8 (C(O)CH₂), 52.6 (COOCH₃), 38.7 (C(CH₃)₂), 34.0 (CH₂), 28.4 (C(CH₃)₂), 9.8 (CH₂CH₃). - $^{19}\text{F-NMR}$: δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -118.0 (m, Aryl-F). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3271, 3123, 3063, 3010, 2954, 2874, 1709, 1685, 1615, 1595, 1580, 1521, 1491, 1439, 1411, 1386, 1374, 1323, 1287, 1267, 1226, 1210, 1189, 1137, 1096, 1077, 1054, 985, 937, 920. - **HRMS** (ESI⁺, *m/z*): [M+H]⁺ ber.: 374.1762, gef.: 374.1762.

2-[(2-O-(2-*tert*-Pentylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure 182

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 300 mg (0.804 mmol) 2-[(2-O-(2-*tert*-Pentylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **181** in 3.2 mL THF und 2.4 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 4 h bei 50 °C gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 200 mg (0.560 mmol, 70%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.36. - **Smp.:** 150 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 13.90 (brs, 1H, COOH), 11.58 (s, 1H, NH), 8.65 (dd, ³J_{H,H} = 9.3 Hz, ⁴J_{H,F} = 5.2 Hz, 1H, H-3), 7.70 (dd, ³J_{H,F} = 9.3 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.2 Hz, 1H, H-6), 7.53 (ddd, ³J_{H,H} = 9.2 Hz, ³J_{H,F} = 7.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.2 Hz, 1H, H-4), 7.21 (dd, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-3'), 7.20-7.16 (m, 1H, H-5'), 6.98-6.94 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.73 (s, 2H,

**182**

C₂₀H₂₂FNO₄
359.40 g/mol

C(O)CH₂), 1.85 (q, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 1.35 (s, 6H, C(CH₃)₂), 0.61 (t, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 167.9 (d, ⁴J_{C,F} = 2.2 Hz, COOH), 167.7 (CONH), 157.1 (C-1'), 157.0 (d, ¹J_{C,F} = 241.5 Hz, C-5), 136.8 (C-2'), 136.5 (d, ⁴J_{C,F} = 2.7 Hz, C-2), 127.8 (C-3'), 127.3 (C-5'), 122.4 (d, ³J_{C,F} = 7.3 Hz, C-3), 121.8 (C-4'), 121.0 (d, ²J_{C,F} = 22.0 Hz, C-4), 118.6 (d, ³J_{C,F} = 6.9 Hz, C-1), 117.0 (d, ²J_{C,F} = 23.8 Hz, C-6), 114.8 (C-6'), 69.8 (C(O)CH₂), 38.0 (C(CH₃)₂), 33.1 (CH₂), 28.1 (C(CH₃)₂), 9.5 (CH₂CH₃). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -118.4 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3123, 3079, 2965, 2932, 2875, 1705, 1618, 1530, 1487, 1397, 1208, 1188, 1095, 745. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 360.1606, gef.: 360.1605.

2-[(2-O-(2-Cyclopentylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester 183

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.814 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **117**, 146 mg (0.900 mmol) 2-Cyclopentylphenol, 586 mg (1.81 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 30 mg (0.08 mmol) TBAI in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung

wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 245 mg (0.662 mmol, 80%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.48. - **Smp.:** 114 °C. -

¹H-NMR: δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 11.73 (s, 1H, NH),

8.83 (dd, ³J_{H,H} = 9.3 Hz, ⁴J_{H,F} = 5.1 Hz, 1H, H-3), 7.73 (dd,

³J_{H,F} = 9.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-6), 7.32 (dd, ³J_{H,H} =

7.7 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.8 Hz, 1H, H-3'), 7.30 (ddd, ³J_{H,H} = 9.3 Hz,

³J_{H,F} = 7.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.2 Hz, 1H, H-4), 7.18-7.14 (m, 1H,

H-5'), 7.03-7.00 (m, 1H, H-4'), 6.86 (dd, ³J_{H,H} = 8.3 Hz,

⁴J_{H,H} = 1.1 Hz, 1H, H-6'), 4.66 (s, 2H, C(O)CH₂), 3.89 (s,

3H, COOCH₃), 3.84-3.76 (m, 1H, CH), 2.19-2.12 (m, 2H, CHCH₂), 1.87-1.68 (m, 4H,

2xCHCH₂CH₂), 1.64-1.56 (m, 2H, CHCH₂). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃):

167.9 (CONH), 167.1 (d, ⁴J_{C,F} = 2.6 Hz, C=O), 157.8 (d, ¹J_{C,F} = 244.3 Hz, C-5),

155.2 (C-1'), 136.9 (d, ⁴J_{C,F} = 2.8 Hz, C-2), 135.8 (C-2'), 127.3 (C-3'), 126.7 (C-5'),

123.0 (d, ³J_{C,F} = 7.2 Hz, C-3), 122.3 (C-4'), 121.6 (²J_{C,F} = 22.4 Hz, C-4), 117.5 (d,

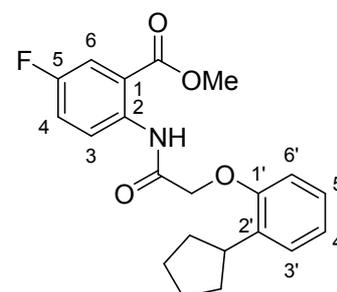
³J_{C,F} = 7.0 Hz, C-1), 117.1 (d, ²J_{C,F} = 24.7 Hz, C-6), 112.0 (C-6'), 68.7 (C(O)CH₂),

52.7 (COOCH₃), 38.0 (CH), 33.9 (CHCH₂), 25.8 (CHCH₂CH₂). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm]

(565 MHz, CDCl₃): -118.0 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3282, 2952, 2864, 1687, 1494,

1436, 1221, 1191, 1076, 1065, 744, 542, 485. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.:

372.1606, gef.: 372.1613.



183

C₂₁H₂₂FNO₄
371.41 g/mol

2-[(2-O-(2-Cyclopentylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure **184**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 204 mg (0.550 mmol) 2-[(2-O-(2-Cyclopentylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure-

methylester **183** in 2 mL THF und 1.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt.

Die Reaktionslösung wurde für 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Ethylacetat/Petrolether.

Ausbeute: 179 mg (0.501 mmol, 91%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:**

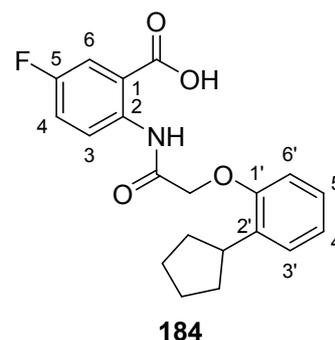
R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.43. - **Smp.:** 175 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm]

(600 MHz, DMSO-*d*₆): 13.92 (brs, 1H, COOH), 11.74 (s, 1H, NH), 8.69 (dd, ³J_{H,H} =

9.3 Hz, ⁴J_{H,F} = 5.2 Hz, 1H, H-3), 7.73 (dd, ³J_{H,F} = 9.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.9 Hz, 1H, H-6),

7.53 (ddd, ³J_{H,H} = 9.2 Hz, ³J_{H,F} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.2 Hz, 1H, H-4), 7.27-7.24 (m, 1H,

H-3'), 7.17-7.13 (m, 1H, H-5'), 6.98-6.94 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.73 (s, 2H, C(O)CH₂), 3.62-3.55 (m, 1H, CH), 2.06-1.99 (m, 2H, CHCH₂), 1.77-1.61 (m, 4H, 2xCHCH₂CH₂), 1.57-1.48 (m, 2H, CHCH₂). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (151 MHz, DMSO-d₆): 167.9 (d, ⁴J_{C,F} = 2.5 Hz, COOH), 167.5 (CONH), 156.9 (d, ¹J_{C,F} = 242.1 Hz, C-5), 155.2 (C-1'), 136.6 (d, ⁴J_{C,F} = 2.2 Hz, C-2), 134.5 (C-2'), 126.8 (C-5'), 126.6 (C-3'), 122.2 (d, ³J_{C,F} = 7.7 Hz, C-3), 121.8 (C-4'), 121.0 (d, ²J_{C,F} = 22.1 Hz, C-4), 118.5 (d, ³J_{C,F} = 7.7 Hz, C-1), 117.1 (d, ²J_{C,F} = 24.2 Hz, C-6), 112.5 (C-6'), 68.3 (C(O)CH₂), 37.9 (CH), 32.8 (CHCH₂), 24.9 (CHCH₂CH₂). - ¹⁹F-NMR: δ [ppm] (565 MHz, DMSO-d₆): -118.4 (m, Aryl-F). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2946, 2910, 2858, 1706, 1641, 1524, 1493, 1207, 1176, 840, 744, 544. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 358.1449, gef.: 358.1457.

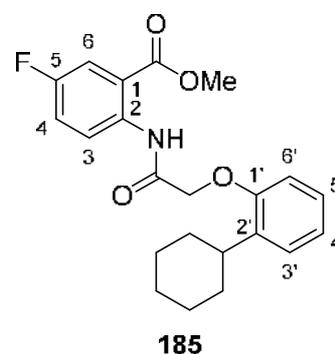


C₂₀H₂₀FNO₄
357.38 g/mol

2-[(2-O-(2-Cyclohexylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **185**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 580 mg (1.90 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **117**, 390 mg (2.20 mmol) 2-Cyclohexylphenol, 1.50 g (4.50 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 75 mg (0.20 mmol) TBAI in 20 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 360 mg (0.940 mmol, 50%) eines beigen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.90. - **Smp.:** 109 °C. - ¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.72 (s, 1H, NH), 8.81 (dd, ³J_{H,H} = 9.2 Hz, ⁴J_{H,F} = 5.0 Hz, 1H, H-3), 7.73 (dd, ³J_{H,F} = 9.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.3 Hz, 1H, H-6), 7.33-7.27 (m, 2H, H-4, H-3'), 7.18-7.13 (m, 1H, H-5'), 7.04-6.99 (m, 1H, H-4'), 6.87 (dd, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.0 Hz, 1H, H-6'), 4.66 (s, 2H, C(O)CH₂), 3.89 (s, 3H, COOCH₃), 3.43-3.34 (m, 1H, CH), 1.98-1.70 (m, 5H, CyclohexylCH₂), 1.55-1.22 (m, 5H, CyclohexylCH₂). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 168.0 (CONH), 167.0 (COOCH₃), 157.9 (d, ¹J_{C,F} = 242.7 Hz, C-5), 154.6 (C-1'), 137.3 (C-2'), 136.9 (d,



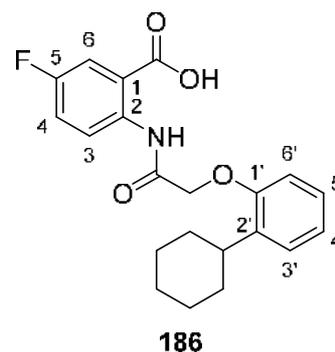
C₂₂H₂₄FNO₄
385.44 g/mol

$^4J_{C,F} = 3.3$ Hz, C-2), 127.3 (C-3'), 126.7 (C-5'), 123.0 (d, $^3J_{C,F} = 6.9$ Hz, C-3), 122.4 (C-4'), 121.6 (d, $^2J_{C,F} = 22.0$ Hz, C-4), 117.5 (d, $^3J_{C,F} = 7.8$ Hz, C-1), 117.2 (d, $^2J_{C,F} = 24.2$ Hz, C-6), 112.2 (C-6'), 68.7 (C(O)CH₂), 52.7 (COOCH₃), 36.0 (CH), 33.8, 27.0, 26.6 (CyclohexylCH₂). - **$^{19}\text{F-NMR}$** : δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -118.0 (m, Aryl-F). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3428, 3275, 2923, 2851, 1702, 1497, 1437, 1412, 1323, 1268, 1226, 1189, 1101, 987, 830, 789, 750, 545. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 386.1762, gef.: 386.1766.

2-[(2-O-(2-Cyclohexylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure **186**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 90 mg (0.23 mmol) 2-[(2-O-(2-Cyclohexylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure-methylester **185** in 2 mL THF und 1.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei 50 °C gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 40 mg (0.11 mmol, 46%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC**: R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.39. - **Smp.**: 190 °C. - **$^1\text{H-NMR}$** : δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.91 (brs, 1H, COOH), 11.74 (s, 1H, NH), 8.67 (dd, $^3J_{H,H} = 9.3$ Hz, $^4J_{H,F} = 5.2$ Hz, 1H, H-3), 7.74 (dd, $^3J_{H,F} = 9.4$ Hz, $^4J_{H,H} = 3.2$ Hz, 1H, H-6), 7.53 (ddd, $^3J_{H,H} = 9.2$ Hz, $^3J_{H,F} = 7.9$ Hz, $^4J_{H,H} = 3.3$ Hz, 1H, H-4), 7.23 (dd, $^3J_{H,H} = 7.7$ Hz, $^4J_{H,H} = 1.7$ Hz, 1H, H-3'), 7.17-7.12 (m, 1H, H-5'), 7.00-6.94 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.72 (s, 2H,



C₂₁H₂₂FNO₄
371.41 g/mol

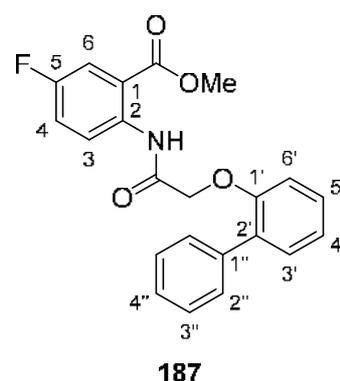
C(O)CH₂), 3.26-3.17 (m, 1H, CH), 1.87-1.64 (m, 5H, CyclohexylCH₂), 1.47-1.14 (m, 5H, CyclohexylCH₂). - **$^{13}\text{C-NMR}$** : δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 167.8 (d, $^4J_{C,F} = 2.4$ Hz, COOH), 167.4 (CONH), 156.9 (d, $^1J_{C,F} = 241.5$ Hz, C-5), 154.6 (C-1'), 136.6 (d, $^4J_{C,F} = 2.6$ Hz, C-2), 136.2 (C-2'), 126.7 (C-5'), 126.5 (C-3'), 122.2 (d, $^3J_{C,F} = 7.4$ Hz, C-3), 121.9 (C-4'), 120.1 (d, $^2J_{C,F} = 21.8$ Hz, C-4), 118.5 (d, $^3J_{C,F} = 6.8$ Hz, C-1), 117.1 (d, $^2J_{C,F} = 23.9$ Hz, C-6), 112.8 (C-6'), 68.5 (C(O)CH₂), 35.6 (CH), 32.9, 26.4, 25.9 (CyclohexylCH₂). - **$^{19}\text{F-NMR}$** : δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -118.5 (m, Aryl-F). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3432, 2919, 2850, 1648, 1531, 1496, 1439, 1220, 1203, 1171, 1139, 751. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 372.1606, gef.: 372.1615.

2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-2-yloxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethyl- ester **187**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 205 mg (0.835 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **117**, 159 mg (0.934 mmol) Biphenyl-2-ol, 590 mg (1.81 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 33 mg (0.090 mmol) TBAI in 8 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 → 1:2 v/v).

Ausbeute: 239 mg (0.629 mmol, 75%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.51. - **Smp.:** 108 °C. -

¹H-NMR: δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 11.52 (s, 1H, NH), 8.72 (dd, ³J_{H,H} = 9.3 Hz, ⁴J_{H,F} = 5.1 Hz, 1H, H-3), 7.69 (dd, ³J_{H,F} = 9.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-6), 7.67-7.64 (m, 2H, H-2''), 7.41-7.37 (m, 3H, H-3', H-3''), 7.34-7.30 (m, 2H, H-5', H-4''), 7.27 (ddd, ³J_{H,H} = 9.5 Hz, ³J_{H,F} = 7.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.1 Hz, 1H, H-4), 7.16-7.13 (m, 1H, H-4'), 7.06 (dd, ³J_{H,H} = 8.3 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.1 Hz, 1H, H-6'), 4.56 (s, 2H, CH₂), 3.80 (s,



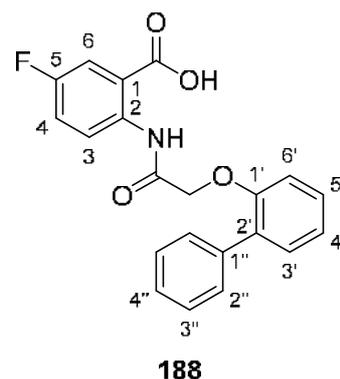
C₂₂H₁₈FNO₄
379.39 g/mol

3H, COOCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 167.8 (CONH), 166.7 (d, ⁴J_{C,F} = 2.3 Hz, C=O), 157.9 (d, ¹J_{C,F} = 243.4 Hz, C-5), 154.9 (C-1'), 138.2 (C-1''), 136.6 (d, ⁴J_{C,F} = 2.8 Hz, C-2), 132.4 (C-2'), 131.6 (C-3'), 129.8 (C-2''), 128.9 (C-5'), 128.2 (C-3''), 127.2 (C-4''), 123.1 (C-4'), 122.9 (d, ³J_{C,F} = 7.3 Hz, C-3), 121.5 (d, ²J_{C,F} = 22.1 Hz, C-4), 117.6 (d, ³J_{C,F} = 7.3 Hz, C-1), 117.2 (d, ²J_{C,F} = 24.3 Hz, C-6), 114.8 (C-6'), 69.9 (CH₂), 52.7 (COOCH₃). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -118.0 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3274, 3026, 2959, 1704, 1615, 1521, 1436, 1198, 1009, 786, 701, 548, 454. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 380.1293, gef.: 380.1305.

2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-2-yloxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure **188**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.523 mmol) 2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-2-yloxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **187** in 2 mL THF und 1.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 174 mg (0.477 mmol, 91%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.35. - **Smp.:** 200 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 11.61 (s, 1H, NH), 8.62 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 5.1$ Hz, 1H, H-3), 7.71 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 9.3$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, 1H, H-6), 7.66-7.63 (m, 2H, H-2''), 7.52 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.3$ Hz, 1H, H-4), 7.42-7.38 (m, 2H, H-3''), 7.36-7.30 (m, 3H, H-3', H-5', H-4''), 7.13-7.10 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.68 (s, 2H, CH_2). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 168.0 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 2.0$ Hz, COOH), 167.5 (CONH), 157.0 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 242.1$ Hz, C-5), 154.7 (C-1'), 137.7 (C-1''), 136.5 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.3$ Hz, C-2), 130.9 (C-2'), 130.8 (C-3'), 129.4 (C-2''), 129.0 (C-5'), 128.0 (C-3''), 127.0 (C-4''), 122.4 (C-4'), 122.2 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 6.6$ Hz, C-3), 121.0 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22.0$ Hz, C-4), 118.6 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 5.5$ Hz, C-1), 117.0 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 23.9$ Hz, C-6), 114.3 (C-6'), 69.2 (CH_2). - **$^{19}\text{F-NMR}$:** δ [ppm] (565 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): -118.3 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3203, 2914, 1712, 1671, 1529, 1433, 1147, 1061, 739, 701, 675, 478. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 366.1136, gef.: 366.1137.

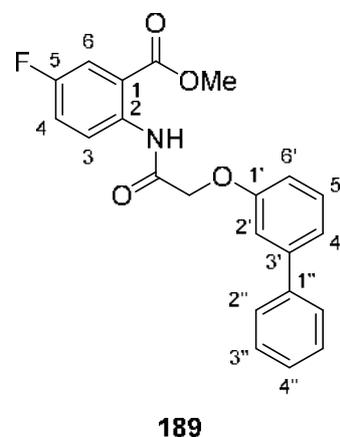


$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FNO}_4$
365.36 g/mol

2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-3-yloxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester 189

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 207 mg (0.843 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **117**, 159 mg (0.934 mmol) Biphenyl-3-ol, 587 mg (1.80 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 33 mg (0.090 mmol) TBAI in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel ($\text{PE}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 2:1 v/v \rightarrow CH_2Cl_2).

Ausbeute: 284 mg (0.749 mmol, 89%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.43. - **Smp.:** 122 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl_3): 11.99 (s, 1H, NH), 8.82 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.3$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 5.1$ Hz, 1H, H-3), 7.74 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 9.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.2$ Hz, 1H, H-6), 7.63-7.60 (m, 2H, H-2''), 7.48-7.43 (m, 2H, H-3''), 7.43-7.40 (m, 1H, H-5'),



$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FNO}_4$
379.39 g/mol

7.39-7.35 (m, 1H, H-4''), 7.35-7.33 (m, 1H, H-2'), 7.31-7.27 (m, 2H, H-4, H-4'), 7.06 (ddd, $^3J_{H,H} = 8.2$ Hz, $^4J_{H,H} = 2.6$ Hz, $^4J_{H,H} = 0.9$ Hz, 1H, H-6'), 4.71 (s, 2H, CH₂), 3.95 (s, 3H, COOCH₃). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 167.4 (CONH), 167.2 (d, $^4J_{C,F} = 2.4$ Hz, COOCH₃), 157.9 (C-1'), 157.8 (d, $^1J_{C,F} = 243.0$ Hz, C-5), 143.2 (C-1''), 140.8 (C-3'), 136.9 (d, $^4J_{C,F} = 2.7$ Hz, C-2), 130.2 (C-5'), 129.0 (C-3''), 127.8 (C-4''), 127.3 (C-2''), 122.5 (d, $^3J_{C,F} = 7.4$ Hz, C-3), 121.6 (d, $^2J_{C,F} = 22.1$ Hz, C-4), 121.2 (C-4'), 117.4 (d, $^3J_{C,F} = 7.4$ Hz, C-1), 117.3 (d, $^2J_{C,F} = 24.0$ Hz, C-6), 114.2 (C-2'), 113.7 (C-6'), 68.0 (CH₂), 52.8 (COOCH₃). - **¹⁹F-NMR**: δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -118.0 (m, Aryl-F). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3260, 3029, 2909, 1690, 1614, 1573, 1432, 1172, 1100, 846, 688, 608, 415. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 380.1293, gef.: 380.1297.

2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-3-yloxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure 190

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 271 mg (0.713 mmol) 2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-3-yloxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **189** in 2.9 mL THF und 2.1 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan&Methanol/Petrolether.

Ausbeute: 240 mg (0.656 mmol, 92%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC**: R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.25. -

Smp.: 227 °C. - **¹H-NMR**: δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆):

14.14 (brs, 1H, COOH), 12.09 (s, 1H, NH), 8.74 (dd, $^3J_{H,H} =$

9.3 Hz, $^4J_{H,F} = 5.2$ Hz, 1H, H-3), 7.74 (dd, $^3J_{H,F} = 9.3$ Hz,

$^4J_{H,H} = 3.2$ Hz, 1H, H-6), 7.70-7.66 (m, 2H, H-2''), 7.56-7.44

(m, 3H, H-4, H-3''), 7.44-7.41 (m, 1H, H-5'), 7.41-7.36 (m,

1H, H-4''), 7.35-7.33 (m, 1H, H-2'), 7.33-7.29 (m, 1H, H-4'),

7.10 (ddd, $^3J_{H,H} = 8.2$ Hz, $^4J_{H,H} = 2.6$ Hz, $^4J_{H,H} = 0.9$ Hz, 1H,

H-6'), 4.83 (s, 2H, CH₂). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (151 MHz,

DMSO-*d*₆): 168.2 (d, $^4J_{C,F} = 2.5$ Hz, COOH), 167.1 (CONH), 157.5 (C-1'), 156.9 (d,

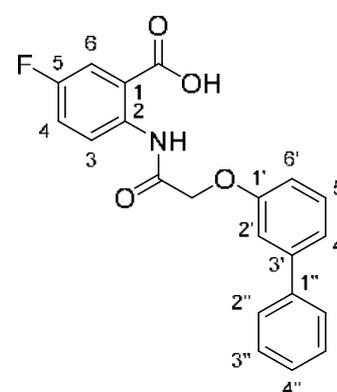
$^1J_{C,F} = 241.3$ Hz, C-5), 141.9 (C-1''), 139.8 (C-3'), 136.7 ($^4J_{C,F} = 2.3$ Hz, C-2), 130.1

(C-5'), 128.9 (C-3''), 127.7 (C-4''), 126.9 (C-2''), 121.6 (d, $^3J_{C,F} = 7.5$ Hz, C-3), 121.1

(d, $^2J_{C,F} = 21.9$ Hz, C-4), 120.2 (C-4'), 118.3 (d, $^3J_{C,F} = 7.0$ Hz, C-1), 117.1 (d, $^2J_{C,F} =$

23.8 Hz, C-6), 113.9 (C-6'), 113.2 (C-2'), 67.2 (CH₂). - **¹⁹F-NMR**: δ [ppm] (565 MHz,

DMSO-*d*₆): -118.6 (m, Aryl-F). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3278, 3057, 2903, 2851, 1698, 1538,



190

C₂₁H₁₆FNO₄
365.36 g/mol

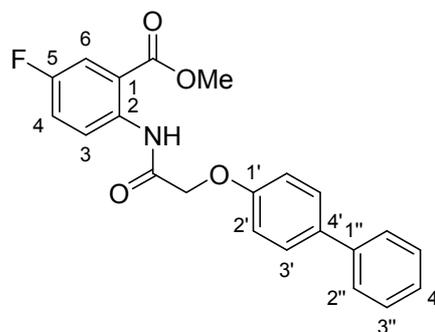
1429, 1302, 1284, 1240, 1141, 1067, 891, 757, 548. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 366.1136, gef.: 366.1142.

2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-4-yloxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **191**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 201 mg (0.814 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **117**, 153 mg (0.895 mmol) Biphenyl-4-ol, 585 mg (1.79 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 27 mg (0.081 mmol) TBAI in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 197 mg (0.520 mmol, 63%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.69.

- **Smp.:** 142 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 11.98 (s, 1H, NH), 8.82 (dd, ³J_{H,H} = 9.3 Hz, ⁴J_{H,F} = 5.1 Hz, 1H, H-3), 7.74 (dd, ³J_{H,F} = 9.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-6), 7.61-7.53 (m, 4H, H-3', H-2''), 7.45-7.41 (m, 2H, H-3''), 7.36-7.26 (m, 2H, H-4, H-4''), 7.18-7.13 (m, 2H, H-2'), 4.69 (s, 2H, CH₂), 3.97 (COOCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 167.4 (CONH), 167.2 (d, ⁴J_{C,F} = 1.5 Hz, COOCH₃), 157.9 (d, ¹J_{C,F} = 243.9 Hz, C-5), 157.0 (C-1'), 140.6 (C-1''), 136.8 (d, ⁴J_{C,F} = 3.3 Hz, C-2), 135.4 (C-4'), 128.9 (C-3''), 128.6 (C-3'), 127.1 (C-4''), 126.9 (C-2''), 122.5 (d, ³J_{C,F} = 7.5 Hz, C-3), 121.6 (d, ²J_{C,F} = 21.9 Hz, C-4), 117.4 (d, ³J_{C,F} = 7.5 Hz, C-1), 117.3 (d, ²J_{C,F} = 25.5 Hz, C-6), 115.3 (C-2'), 68.0 (CH₂), 52.8 (COOCH₃). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -118.0 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3252, 3076, 2959, 2919, 2852, 1686, 1604, 1529, 1514, 1486, 1439, 1413, 1322, 1291, 1266, 1222, 1193, 1139, 1114, 1076, 1063, 981, 845, 757. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 380.1293, gef.: 380.1295.



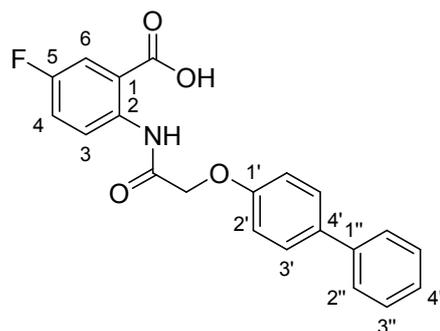
191

C₂₂H₁₈FNO₄
379.39 g/mol

2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-4-yloxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure **192**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 142 mg (0.373 mmol) 2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-4-yloxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **191** in 2 mL THF und 1.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan&Methanol/Petrolether.

Ausbeute: 82 mg (0.23 mmol, 62%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.33. - **Smp.:** 206 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 12.12 (s, 1H, NH), 8.74 (dd, ³J_{H,H} = 9.3 Hz, ⁴J_{H,F} = 5.2 Hz, 1H, H-3), 7.74 (dd, ³J_{H,F} = 9.4 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.3 Hz, 1H, H-6), 7.68-7.64 (m, 2H, H-3'), 7.64-7.60 (m, 2H, H-2''), 7.53 (ddd, ³J_{H,H} = 9.2 Hz, ³J_{H,F} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.2 Hz, 1H, H-4), 7.46-7.41 (m, 2H, H-3''), 7.34-7.30

**192**

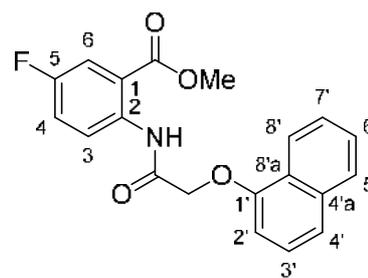
C₂₁H₁₆FNO₄
365.36 g/mol

(m, 1H, H-4''), 7.19-7.15 (m, 2H, H-2'), 4.78 (s, 2H, CH₂). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 168.4 (d, ⁴J_{C,F} = 2.0 Hz, COOH), 167.1 (CONH), 156.9 (d, ¹J_{C,F} = 241.0 Hz, C-5), 156.7 (C-1'), 139.6 (C-1''), 136.7 (d, ⁴J_{C,F} = 2.2 Hz, C-2), 133.8 (C-4'), 128.9 (C-3''), 127.9 (C-3'), 127.0 (C-4''), 126.3 (C-2''), 121.6 (d, ³J_{C,F} = 7.7 Hz, C-3), 121.2 (d, ²J_{C,F} = 21.9 Hz, C-4), 118.3 (d, ³J_{C,F} = 6.4 Hz, C-1), 117.1 (d, ²J_{C,F} = 24.1 Hz, C-6), 115.3 (C-2'), 67.3 (CH₂). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -118.5 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3366, 2963, 2925, 1667, 1588, 1513, 1412, 1228, 1196, 1133, 1065, 760, 547. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 364.0990, gef.: 364.0996.

2-[(2-O-(Naphthyl-1-oxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **193**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.814 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **117**, 131 mg (0.909 mmol) 1-Naphthol, 590 mg (1.81 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 30 mg (0.080 mmol) TBAI in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 → 1:2 v/v).

Ausbeute: 227 mg (0.642 mmol, 79%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.44. - **Smp.:** 158 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl_3): 12.00 (s, 1H, NH), 8.87 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.3$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 5.1$ Hz, 1H, H-3), 8.80-8.78 (m, 1H, H-8'), 7.85-7.83 (m, 1H, H-5'), 7.75 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 9.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, 1H, H-6), 7.59-7.51 (m, 3H, H-4', H-6', H-7'), 7.41-7.37 (m, 1H, H-3'), 7.31 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.2$ Hz, 1H, H-4), 6.86 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, 1H, H-2'), 4.83 (s, 2H, CH_2), 3.92 (s, 3H, COOCH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, CDCl_3): 167.3 (CONH), 167.2 (COOCH_3), 157.9 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 245.6$ Hz, C-5), 153.2 (C-1'), 136.9 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 2.8$ Hz, C-2), 134.8 (C-4'a), 127.6 (C-5'), 126.8 (C-6'), 125.7 (C-3'), 125.6 (C-7'), 125.4 (C-8'a), 122.8 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 7.6$ Hz, C-3), 122.6 (C-8'), 122.0 (C-4'), 121.7 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21.9$ Hz, C-4), 117.5 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 7.6$ Hz, C-1), 117.2 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 24.1$ Hz, C-6), 105.5 (C-2'), 68.1 (CH_2), 52.7 (COOCH_3). - **$^{19}\text{F-NMR}$:** δ [ppm] (565 MHz, CDCl_3): -117.9 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3265, 3059, 2952, 1703, 1677, 1533, 1431, 1227, 1199, 1076, 787, 764, 575, 506. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 354.1136, gef.: 354.1139.

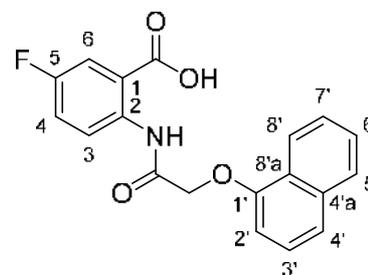
**193**

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FNO}_4$
353.34 g/mol

2-[(2-O-(Naphthyl-1-oxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure **194**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 203 mg (0.598 mmol) 2-[(2-O-(Naphthyl-1-oxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **193** in 2 mL THF und 1.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Methanol/Petrolether.

Ausbeute: 116 mg (0.341 mmol, 57%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.26. - **Smp.:** 220 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 14.09 (brs, 1H, COOH), 12.03 (s, 1H, NH), 8.76 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.3$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 5.2$ Hz, H-3), 8.62-8.58 (m, 1H, H-8'), 7.93-7.89 (m, 1H, H-5'), 7.75 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 9.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.3$ Hz, 1H, H-6) 7.59-7.53 (m, 4H, H-4, H-4', H-6', H-7'), 7.46-7.42 (m, 1H, H-3'), 7.06 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.5$ Hz, 1H, H-2'), 4.94 (s, 2H, CH_2). - **$^{13}\text{C-NMR}$:**

**194**

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{FNO}_4$
339.32 g/mol

NMR: δ [ppm] (151 MHz, DMSO- d_6): 168.3 (d, $^4J_{C,F} = 2.4$ Hz, COOH), 167.0 (s, CONH), 156.9 (d, $^1J_{C,F} = 242.1$ Hz, C-5), 152.7 (C-1'), 136.7 (d, $^4J_{C,F} = 3.3$ Hz, C-2), 134.1 (C-4'a), 127.4 (C-5'), 126.6 (C-6'), 126.0 (C-3'), 125.6 (C-7'), 124.7 (C-8'a), 122.1 (d, $^3J_{C,F} = 7.7$ Hz, C-3), 121.9 (C-8'), 121.2 (C-4'), 121.1 (d, $^2J_{C,F} = 21.1$ Hz, C-4), 118.4 (d, $^3J_{C,F} = 6.5$ Hz, C-1), 117.1 (d, $^2J_{C,F} = 24.1$ Hz, C-6), 106.1 (C-2'), 67.8 (CH₂). - **$^{19}\text{F-NMR}$:** δ [ppm] (565 MHz, DMSO- d_6): -118.4 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3053, 1698, 1651, 1525, 1392, 1285, 1205, 1173, 1111, 828, 787, 541. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 340.0980, gef.: 340.0986.

2-[(2-O-(Naphthyl-2-oxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester 195

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 204 mg (0.831 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **117**, 132 mg (0.916 mmol) 2-Naphthol, 585 mg (1.80 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 33 mg (0.090 mmol) TBAI in 8 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 → 1:2 v/v).

Ausbeute: 226 mg (0.640 mmol, 77%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.48. - **Smp.:**

136 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 12.04

(s, 1H, NH), 8.87 (dd, $^3J_{H,H} = 9.3$ Hz, $^4J_{H,F} = 5.1$ Hz,

1H, H-3), 7.83 (d, $^3J_{H,H} = 8.9$ Hz, 1H, H-4'), 7.80 (d,

$^3J_{H,H} = 8.1$ Hz, 1H, H-8'), 7.76 (d, $^3J_{H,H} = 8.3$ Hz, 1H, H-

5'), 7.73 (dd, $^3J_{H,F} = 9.2$ Hz, $^4J_{H,H} = 3.1$ Hz, 1H, H-6),

7.49-7.45 (m, 1H, H-6'), 7.43 (dd, $^3J_{H,H} = 8.9$ Hz,

$^4J_{H,H} = 2.6$ Hz, 1H, H-3'), 7.40-7.37 (m, 1H, H-7'), 7.29 (ddd, $^3J_{H,H} = 9.3$ Hz, $^3J_{H,F} =$

7.5 Hz, $^4J_{H,H} = 3.1$ Hz, 1H, H-4), 7.22 (d, $^4J_{H,H} = 2.5$ Hz, 1H, H-1'), 4.77 (s, 2H, CH₂),

3.96 (s, 3H, COOCH₃). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 167.3 (CONH), 167.1

(d, $^4J_{C,F} = 2.7$ Hz, COOCH₃), 157.8 (d, $^1J_{C,F} = 243.9$ Hz, C-5), 155.3 (C-2'), 136.9 (d,

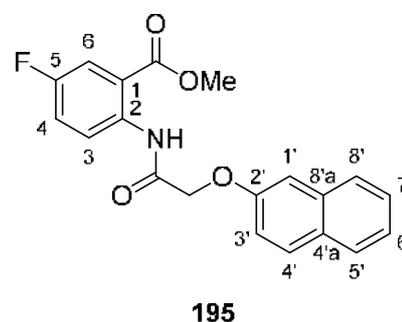
$^4J_{C,F} = 2.8$ Hz, C-2), 134.4 (C-8'a), 130.0 (C-4'), 129.7 (C-4'a), 127.8 (C-5'), 127.1 (C-

8'), 126.8 (C-6'), 124.4 (C-7'), 122.5 (d, $^3J_{C,F} = 7.4$ Hz, C-3), 121.6 (d, $^2J_{C,F} = 21.7$ Hz,

C-4), 118.8 (C-3'), 117.4 (d, $^3J_{C,F} = 7.6$ Hz, C-1), 117.2 (d, $^2J_{C,F} = 24.1$ Hz, C-6),

107.6 (C-1'), 67.8 (CH₂), 52.8 (COOCH₃). - **$^{19}\text{F-NMR}$:** δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃):

-118.0 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3208, 1704, 1682, 1526, 1465, 1321, 1217, 1199,



195

C₂₀H₁₆FNO₄
353.35 g/mol

1077, 844, 740, 545, 467. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 354.1136, gef.: 354.1140.

2-[(2-O-(Naphthyl-2-oxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure **196**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 66 mg (0.19 mmol) 2-[(2-O-(Naphthyl-2-oxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **195** in 3 mL THF und 0.6 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Methanol/Petrolether.

Ausbeute: 51 mg (0.15 mmol, 79%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v):

0.22. - **Smp.:** 220 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz,

DMSO-*d*₆): 14.19 (brs, 1H, COOH), 12.15 (s, 1H, NH),

8.75 (dd, ³J_{H,H} = 9.3 Hz, ⁴J_{H,F} = 5.2 Hz, H-3), 7.91 (d,

³J_{H,H} = 8.9 Hz, H-4'), 7.86 (d, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, H-5'), 7.82

(d, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, H-8'), 7.73 (dd, ³J_{H,F} = 9.4 Hz,

⁴J_{H,H} = 3.2 Hz, H-6), 7.56-7.51 (m, 1H, H-4), 7.50-7.46

(m, 1H, H-7'), 7.45 (d, ⁴J_{H,H} = 2.3 Hz, H-1'), 7.41-7.37 (m, 1H, H-6'), 7.35 (dd, ³J_{H,H} =

8.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.5 Hz, 1H, H-3'), 4.86 (CH₂). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, DMSO-

*d*₆): 168.3 (d, ⁴J_{C,F} = 2.7 Hz, COOH), 166.9 (CONH), 156.9 (d, ¹J_{C,F} = 240.9 Hz, C-5),

154.9 (C-2'), 136.8 (d, ⁴J_{C,F} = 2.3 Hz, C-2), 134.0 (C-8'a), 129.6 (C-4'), 128.9 (C-4'a),

127.6 (C-5'), 126.9 (C-8'), 126.6 (C-7'), 124.1 (C-6'), 121.5 (d, ³J_{C,F} = 7.7 Hz, C-3),

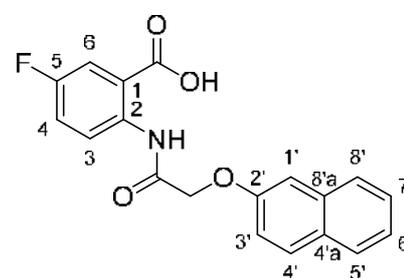
121.2 (d, ²J_{C,F} = 22.1 Hz, C-4), 118.4 (C-3'), 117.2 (d, ²J_{C,F} = 21.2 Hz, C-6), 117.1 (d,

⁴J_{C,F} = 3.3 Hz, C-1), 107.6 (C-1'), 67.2 (CH₂). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm] (565 MHz, DMSO-

*d*₆): -118.5 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3271, 3056, 2921, 1696, 1512, 1429, 1252,

1058, 877, 764, 535, 471. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 340.0980, gef.:

340.0978.



196

C₁₉H₁₄FNO₄
339.32 g/mol

2-[(2-O-(2-Benzylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **197**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 207 mg (0.843 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **117**, 165 mg (0.896 mmol) 2-Benzylphenol, 592 mg (1.81 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 32 mg

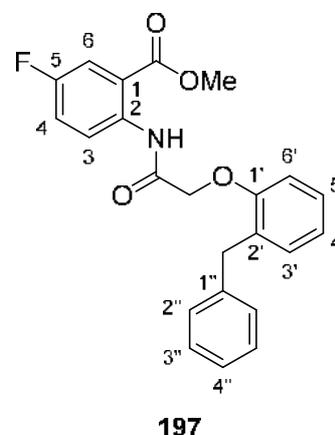
(0.099 mmol) TBAI in 9 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 261 mg (0.663 mmol, 74%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.42. - **Smp.:** 90 °C. -

¹H-NMR: δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 11.77 (s, 1H, NH), 8.80 (dd, ³J_{H,H} = 9.4 Hz, ⁴J_{H,F} = 5.0 Hz, 1H, H-3), 7.72 (dd, ³J_{H,F} = 9.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-6), 7.30 (ddd, ³J_{H,H} = 9.2 Hz, ³J_{H,F} = 7.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-4), 7.28-7.25 (m, 4H, H-2'', H-3''), 7.23-7.17 (m, 2H, H-5', H-4''), 7.09 (dd, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.4 Hz, 1H, H-3'), 6.99-6.95 (m, 1H, H-4'), 6.91 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.9 Hz, 1H, H-6'), 4.65 (s, 2H, C(O)CH₂), 4.30 (s, 2H, CH₂), 3.83 (s, 3H, CH₃).

- **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 167.6 (CONH),

167.1 (d, ⁴J_{C,F} = 2.2 Hz, C=O), 157.9 (d, ¹J_{C,F} = 244.3 Hz, C-5), 155.2 (C-1'), 140.9 (C-1''), 136.8 (d, ⁴J_{C,F} = 2.3 Hz, C-2), 130.9 (C-3'), 129.3 (C-3''), 128.4 (C-2''), 127.6 (C-5'), 126.0 (C-4''), 122.8 (d, ³J_{C,F} = 6.8 Hz, C-3), 122.3 (C-4'), 121.6 (d, ²J_{C,F} = 22.0 Hz, C-4), 117.5 (d, ³J_{C,F} = 6.5 Hz, C-1), 117.1 (d, ²J_{C,F} = 24.2 Hz, C-6), 112.1 (C-6'), 68.4 (C(O)CH₂), 52.7 (COOCH₃), 35.5 (CH₂). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -118.0 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3271, 3079, 2951, 1704, 1686, 1616, 1596, 1522, 1487, 1451, 1437, 1414, 1320, 1282, 1222, 1108, 1062, 984, 789, 750. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 394.1449, gef.: 394.1450.



197

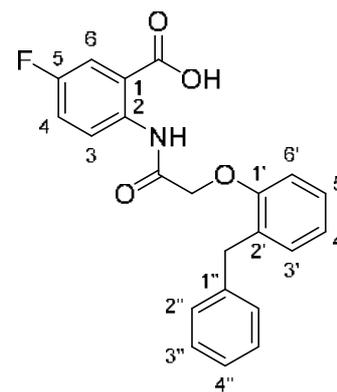
C₂₃H₂₀FNO₄
393.41 g/mol

2-[(2-O-(2-Benzylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure 198

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 312 mg (0.794 mmol) 2-[(2-O-(2-Benzylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethyl-ester **197** in 3 mL THF und 2.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 214 mg (0.564 mmol, 71%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.53. - **Smp.:** 169 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 14.07 (brs, 1H, COOH), 11.82 (s, 1H, NH), 8.71 (dd, ³J_{H,H} = 9.3 Hz, ⁴J_{H,F} = 5.2 Hz, 1H, H-3), 7.74 (dd, ³J_{H,F} = 9.3 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.2 Hz, 1H, H-6), 7.54 (ddd, 274

$^3J_{H,H} = 9.3$ Hz, $^3J_{H,F} = 7.9$ Hz, $^4J_{H,H} = 3.2$ Hz, 1H, H-4), 7.26-7.22 (m, 4H, H-2'', H-3''), 7.22-7.18 (m, 1H, H-5'), 7.17-7.13 (m, 1H, H-4''), 7.12 (dd, $^3J_{H,H} = 7.5$ Hz, $^4J_{H,H} = 1.7$ Hz, 1H, H-3'), 7.04 (dd, $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, $^4J_{H,H} = 1.1$ Hz, 1H, H-6'), 6.96-6.92 (m, 1H, H-4'), 4.72 (s, 2H, C(O)CH₂), 4.18 (s, 2H, CH₂). - **$^{13}\text{C-NMR}$** : δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 168.2 (d, $^4J_{C,F} = 2.1$ Hz, COOH), 167.1 (CONH), 156.9 (d, $^1J_{C,F} = 241.1$ Hz, C-5), 154.8 (C-1'), 140.8 (C-1''), 136.6 (d, $^4J_{C,F} = 2.7$ Hz, C-2), 130.3 (C-3'), 129.9 (C-2'), 128.8, 128.3 (C-2'', C-3''), 127.5 (C-5'), 125.8 (C-4''), 122.1 (d, $^3J_{C,F} = 7.4$ Hz, C-3), 121.6 (C-4'), 121.1 (d, $^2J_{C,F} = 22.0$ Hz, C-4), 118.4 (d, $^3J_{C,F} = 6.9$ Hz, C-1), 117.1 (d, $^2J_{C,F} = 23.7$ Hz, C-6), 112.4 (C-6'), 67.7 (C(O)CH₂), 34.9 (CH₂). - **$^{19}\text{F-NMR}$** : δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -118.4 (m, Aryl-F). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3376, 2909, 1700, 1666, 1510, 1491, 1318, 1225, 1112, 1063, 937, 862, 793, 737, 701. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 378.1147, gef.: 378.1146.

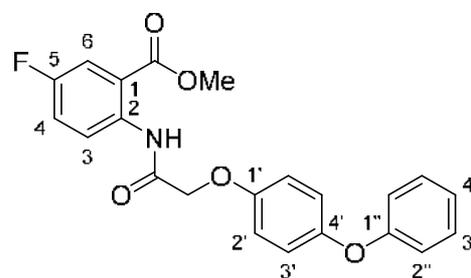
**198**

C₂₂H₁₈FNO₄
379.39 g/mol

2-[(2-O-(4-Phenoxyphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester 199

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 205 mg (0.826 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **117**, 169 mg (0.908 mmol) 4-Phenoxyphenol, 587 mg (1.80 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 32 mg (0.099 mmol) TBAI in 9 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 229 mg (0.578 mmol, 70%) eines farblosen Feststoffes. - **DC**: R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.43. - **Smp.**: 145 °C. - **$^1\text{H-NMR}$** : δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 11.96 (s, 1H, NH), 8.82 (dd, $^3J_{H,H} = 9.3$ Hz, $^4J_{H,F} = 5.1$ Hz, 1H, H-3), 7.74 (dd, $^3J_{H,F} = 9.2$ Hz, $^4J_{H,H} = 3.1$ Hz, 1H, H-6), 7.35-7.26 (m, 3H, H4, H3''), 7.09-7.00 (m, 5H, H-2', H-3', H-4''), 6.99-6.93 (m, 2H, H-2''), 4.63 (s, 2H, CH₂), 3.96 (s, 3H, COOCH₃). - **$^{13}\text{C-NMR}$** : δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 167.4 (CONH), 167.2 (d, $^4J_{C,F} = 2.7$ Hz, COOCH₃), 158.2 (C-1''), 157.8 (d, $^1J_{C,F} = 241.4$ Hz, C-5), 153.6 (C-

**199**

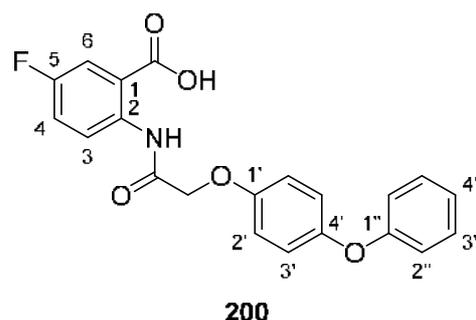
C₂₂H₁₈FNO₅
395.39 g/mol

1'), 151.7 (C-4'), 136.9 (d, $^4J_{C,F} = 2.8$ Hz, C-2), 129.8 (C-3''), 122.9 (C-4''), 122.5 (d, $^3J_{C,F} = 7.3$ Hz, C-3), 121.7 (d, $^2J_{C,F} = 22.1$ Hz, C-4), 120.9 (C-3'), 118.1 (C-2''), 117.4 (d, $^3J_{C,F} = 6.9$ Hz, C-1), 117.3 (d, $^2J_{C,F} = 24.4$ Hz, C-6), 116.2 (C-2'), 68.4 (CH₂), 52.8 (COOCH₃). - **$^{19}\text{F-NMR}$** : δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -118.0 (m, Aryl-F). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3274, 3026, 2959, 1704, 1615, 1521, 1436, 1198, 1009, 786, 701, 548, 454. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 396.1242, gef.: 396.1244.

2-[(2-O-(4-Phenoxyphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure **200**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 68 mg (0.17 mmol) 2-[(2-O-(4-Phenoxyphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **199** in 0.7 mL THF und 0.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 28 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Ethylacetat/Petrolether.

Ausbeute: 57 mg (0.15 mmol, 87%) eines farblosen Feststoffes. - **DC**: R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.24. - **Smp.**: 213 °C. - **$^1\text{H-NMR}$** : δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12.15 (s, 1H, NH), 8.72 (dd, $^3J_{H,H} = 9.3$ Hz, $^4J_{H,F} = 5.2$ Hz, 1H, H-3), 7.74 (dd, $^3J_{H,F} = 9.4$ Hz, $^4J_{H,H} = 3.2$ Hz, 1H, H-6), 7.52 (ddd, $^3J_{H,H} = 9.2$ Hz, $^3J_{H,F} = 8.0$ Hz, $^4J_{H,H} = 3.2$ Hz, 1H, H-4), 7.38-7.32 (m, 2H, H-3''),



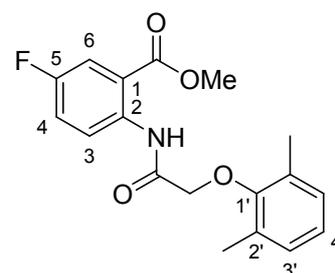
C₂₁H₁₆FNO₅
381.36 g/mol

7.14-7.02 (m, 5H, H-2', H-3', H-4''), 6.95-6.91 (m, 2H, H-2''), 4.72 (s, 2H, CH₂). - **$^{13}\text{C-NMR}$** : δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 168.3 (d, $^4J_{C,F} = 2.5$ Hz, COOH), 167.0 (CONH), 157.7 (C-1''), 156.9 (d, $^1J_{C,F} = 241.5$ Hz, C-5), 153.4 (C-1'), 150.3 (C-4'), 136.7 (d, $^4J_{C,F} = 2.5$ Hz, C-2), 129.9 (C-3''), 122.7 (C-4''), 121.5 (d, $^3J_{C,F} = 7.3$ Hz, C-3), 121.1 (d, $^2J_{C,F} = 22.7$ Hz, C-4), 120.7 (C-3'), 118.2 (d, $^3J_{C,F} = 6.6$ Hz, C-1), 117.4 (C-2''), 117.1 (d, $^2J_{C,F} = 24.1$ Hz, C-6), 116.1 (C-2'), 67.6 (CH₂). - **$^{19}\text{F-NMR}$** : δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -118.6 (m, Aryl-F). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3275, 2917, 2551, 1701, 1662, 1502, 1487, 1329, 1255, 1214, 1196, 1134, 1060, 948, 837, 744, 686. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 382.1086, gef.: 382.1093.

2-[(2-O-(2,6-Dimethylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethyl- ester **201**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 245 mg (1.00 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **117**, 134 mg, (1.10 mmol) 2,6-Dimethylphenol sowie 717 mg (2.20 mmol) Cäsiumcarbonat in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 1:2 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 296 mg (0.933 mmol, 93%) eines hellgelben, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.44. - **Smp.:** 101 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 12.03 (s, 1H, NH), 8.88 (dd, ³J_{H,H} = 9.0 Hz, ⁴J_{H,F} = 5.0 Hz, 1H, H-3), 7.76 (dd, ³J_{H,F} = 9.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.3 Hz, 1H, H-6), 7.31 (ddd, ³J_{H,H} = 9.4 Hz, ³J_{H,F} = 7.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-4), 7.07-7.03 (m, 2H, H-3'), 7.01-6.98 (m, 1H, H-4'), 4.44 (s, 2H, CH₂), 3.92 (s, 3H, COOCH₃), 2.34 (s, 6H, 2xCH₃). -

**201**

C₁₈H₁₈FNO₄
331.34 g/mol

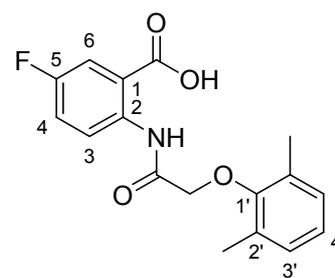
¹³C-NMR: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 168.0 (CONH), 167.1 (d, ⁴J_{C,F} = 2.1 Hz, COOCH₃), 157.9 (d, ¹J_{C,F} = 243.9 Hz, C-5), 154.7 (C-1'), 137.0 (d, ⁴J_{C,F} = 3.0 Hz, C-2), 131.0 (C-2'), 129.3 (C-3'), 124.9 (C-4'), 122.7 (d, ³J_{C,F} = 7.6 Hz, C-3), 121.6 (d, ²J_{C,F} = 22.0 Hz, C-4), 117.6 (d, ³J_{C,F} = 6.9 Hz, C-1), 117.3 (d, ²J_{C,F} = 24.2 Hz, C-6), 70.9 (CH₂), 52.8 (COOCH₃), 16.5 (2xCH₃). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -118.2 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3267, 3018, 2960, 2917, 1702, 1685, 1519, 1448, 1317, 1284, 1230, 1191, 1076, 982, 840, 782. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 332.1293, gef.: 332.1303.

2-[(2-O-(2,6-Dimethylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure **202**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 147 mg (0.444 mmol) 2-[(2-O-(2,6-Dimethylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **201** in 2 mL THF und 1.3 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei 50 °C gerührt.

Ausbeute: 125 mg (0.393 mmol, 89%) eines beigen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.32. - **Smp.:** 175 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz,

DMSO- d_6): 14.02 (brs, 1H, COOH), 12.08 (brs, 1H, NH), 8.75 (dd, $^3J_{H,H} = 9.3$ Hz, $^4J_{H,F} = 5.2$ Hz, 1H, H-3), 7.76 (dd, $^3J_{H,F} = 9.4$ Hz, $^4J_{H,H} = 3.3$ Hz, 1H, H-6), 7.55 (ddd, $^3J_{H,H} = 9.2$ Hz, $^3J_{H,F} = 7.9$ Hz, $^4J_{H,H} = 3.2$ Hz, 1H, H-4), 7.07-7.04 (m, 2H, H-3'), 7.00-6.96 (m, 1H, H-4'), 4.44 (s, 2H, CH₂), 2.28 (s, 6H, 2xCH₃). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (151 MHz, DMSO- d_6): 168.0 (d, $^4J_{C,F} = 2.2$ Hz, COOH), 167.2 (CONH), 156.9 (d, $^1J_{C,F} = 241.1$ Hz, C-5), 154.2 (C-1'), 136.6 (d, $^4J_{C,F} = 2.1$ Hz, C-2), 130.4 (C-2'), 128.9 (C-3'), 124.5 (C-4'), 121.9 (d, $^3J_{C,F} = 7.2$ Hz, C-3), 121.1 (d, $^2J_{C,F} = 22.0$ Hz, C-4), 118.5 (d, $^3J_{C,F} = 6.5$ Hz, C-1), 117.1 (d, $^2J_{C,F} = 24.0$ Hz, C-6), 70.5 (CH₂), 15.9 (2xCH₃). - $^{19}\text{F-NMR}$: δ [ppm] (565 MHz, DMSO- d_6): -118.5 (m, Aryl-F). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2916, 2853, 2781, 1702, 1650, 1531, 1478, 1291, 1217, 1184, 1054, 861, 746. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 318.1136, gef.: 318.1139.

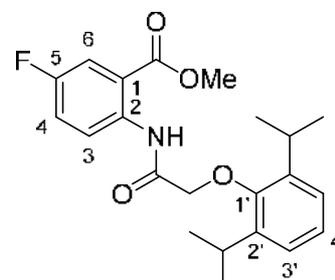
**202**

C₁₇H₁₆FNO₄
317.32 g/mol

2-[(2-O-(2,6-Diisopropylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethyl- ester 203

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 506 mg (2.05 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **117**, 0.44 mL (0.42 mg, 2.4 mmol) 2,6-Diisopropylphenol, 1.53 g (4.70 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 85 mg (0.23 mmol) TBAI in 20 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 303 mg (0.780 mmol, 48%) eines hellgelben, kristallinen Feststoffes. - **DC**: R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.70. - **Smp.**: 107 °C. - $^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 12.03 (s, 1H, NH), 8.86 (dd, $^3J_{H,H} = 9.2$ Hz, $^4J_{H,F} = 5.1$ Hz, 1H, H-3), 7.76 (dd, $^3J_{H,F} = 9.2$ Hz, $^4J_{H,H} = 3.1$ Hz, 1H, H-6), 7.31 (ddd, $^3J_{H,H} = 9.2$ Hz, $^3J_{H,F} = 7.3$ Hz, $^4J_{H,H} = 3.1$ Hz, 1H, H-4), 7.17-7.15 (m, 3H, H-3', H-4'), 4.42 (s, 2H, CH₂), 3.89 (s, 3H, COOCH₃), 3.29 (sept, $^3J_{H,H} = 6.9$ Hz, 2H, 2xCH), 1.26 (d, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, 12H, 2xCH(CH₃)₂). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 167.9 (CONH), 166.9 (d, $^4J_{C,F} = 2.1$ Hz, COOCH₃), 157.9 (d,

**203**

C₂₂H₂₆FNO₄
387.45 g/mol

$^1J_{C,F} = 243.2$ Hz, C-5), 151.7 (C-1'), 141.7 (C-2'), 136.9 (C-2), 125.6 (C-4'), 124.5 (C-3'), 122.8 (d, $^3J_{C,F} = 6.8$ Hz, C-3), 121.5 (d, $^2J_{C,F} = 21.7$ Hz, C-4), 117.8 (d, $^3J_{C,F} = 6.6$ Hz, C-1), 117.2 (d, $^2J_{C,F} = 24.4$ Hz, C-6), 73.2 (CH₂), 52.7 (COOCH₃), 26.9 (2xCH), 24.2 (2xCH(CH₃)₂). - **^{19}F -NMR:** δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -118.1 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3260, 3128, 3071, 2965, 2928, 2868, 1709, 1688, 1617, 1592, 1530, 1462, 1445, 1415, 1321, 1290, 1221, 1181, 1099, 1060. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 388.1919, gef.: 388.1911.

2-[(2-O-(2,6-Diisopropylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure **204**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 153 mg (0.394 mmol) 2-[(2-O-(2,6-Diisopropylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **203** in 1.6 mL THF und 1.2 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 21 h bei 50 °C gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 43 mg (0.12 mmol, 29%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.38. -

Smp.: 122 °C. - **1H -NMR:** δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆):

14.00 (brs, 1H, COOH), 12.19 (s, 1H, NH), 8.76 (dd, $^3J_{H,H} =$

9.3 Hz, $^4J_{H,F} = 5.2$ Hz, 1H, H-3), 7.76 (dd, $^3J_{H,F} = 9.3$ Hz,

$^4J_{H,H} = 3.2$ Hz, 1H, H-6), 7.54 (ddd, $^3J_{H,H} = 9.2$ Hz, $^3J_{H,F} =$

7.9 Hz, $^4J_{H,H} = 3.2$ Hz, 1H, H-4), 7.18-7.13 (m, 3H, H-3', H-

4'), 4.30 (s, 2H, CH₂), 3.23 (sept, $^3J_{H,H} = 6.9$ Hz, 2H, 2xCH),

1.19 (d, $^3J_{H,H} = 6.9$ Hz, 12H, 2xCH(CH₃)₂). - **^{13}C -NMR:**

δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 168.0 (d, $^4J_{C,F} = 2.2$ Hz, COOH), 167.0 (CONH), 157.0

(d, $^1J_{C,F} = 242.0$ Hz, C-5), 151.5 (C-1'), 141.1 (C-2'), 136.6 (d, $^4J_{C,F} = 2.1$ Hz, C-2),

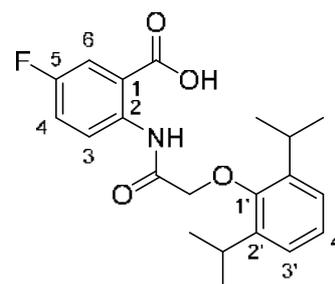
125.3 (C-4'), 124.1 (C-3'), 121.9 (d, $^3J_{C,F} = 7.4$ Hz, C-3), 121.1 (d, $^2J_{C,F} = 22.0$ Hz, C-

4), 118.5 (C-1), 117.1 (d, $^2J_{C,F} = 23.7$ Hz, C-6), 72.9 (CH₂), 26.2 (2xCH), 23.8

(2xCH(CH₃)₂). - **^{19}F -NMR:** δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -118.5 (m, Aryl-F). - **IR:**

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3446, 2966, 2930, 2870, 1700, 1670, 1530, 1422, 1385, 1257, 1182, 1064,

760. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 372.1616, gef.: 372.1630.



204

C₂₁H₂₄FNO₄
373.42 g/mol

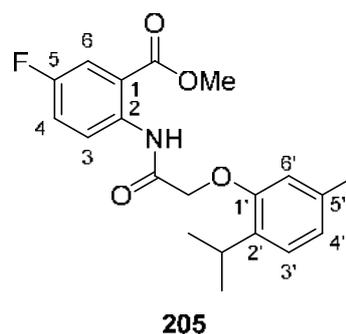
2-[(2-O-(2-Isopropyl-5-methylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethyl-ester **205**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 245 mg (1.00 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **117**, 165 mg, (1.10 mmol) Thymol sowie 717 mg (2.20 mmol) Cäsiumcarbonat in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 1:2 v/v).

Ausbeute: 321 mg (0.894 mmol, 89%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.64. - **Smp.:** 113 °C.

- **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 11.75 (s, 1H, NH), 8.84 (dd, ³J_{H,H} = 9.4 Hz, ⁴J_{H,F} = 5.1 Hz, 1H, H-3), 7.72 (dd, ³J_{H,F} = 9.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-6), 7.29 (ddd, ³J_{H,H} = 9.4 Hz, ³J_{H,F} = 7.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.2 Hz, 1H, H-4), 7.19 (d, ³J_{H,H} = 7.7 Hz, 1H, H-3'), 6.85 (d, ³J_{H,H} = 7.7 Hz, 1H, H-4'), 6.68 (d, ⁴J_{H,H} = 0.7 Hz, 1H, H-6'), 4.65 (s, 2H, CH₂), 3.89 (s, 3H, COOCH₃), 3.73 (sept, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 1H, CH), 2.32

(s, 3H, CH₃), 1.28 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 168.0 (CONH), 167.0 (d, ⁴J_{C,F} = 2.1 Hz, COOCH₃), 157.9 (d, ¹J_{C,F} = 244.3 Hz, C-5), 154.4 (C-1'), 136.9 (d, ⁴J_{C,F} = 3.3 Hz, C-2), 136.6 (C-5'), 135.0 (C-2'), 126.4 (C-3'), 123.0 (C-4'), 122.9 (d, ³J_{C,F} = 6.8 Hz, C-3), 121.5 (d, ²J_{C,F} = 21.8 Hz, C-4), 117.5 (d, ³J_{C,F} = 6.6 Hz, C-1), 117.1 (d, ²J_{C,F} = 24.2 Hz, C-6), 113.0 (C-6'), 68.6 (COOCH₃), 52.6 (CH₂), 25.8 (CH), 23.4 (CH(CH₃)₂), 21.4 (CH₃). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -118.1 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3277, 2947, 2923, 2857, 1693, 1507, 1436, 1284, 1224, 1192, 1063, 829, 790. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 360.1606, gef.: 360.1600.



C₂₀H₂₂FNO₄
359.40 g/mol

2-[(2-O-(2-Isopropyl-5-methylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure **206**

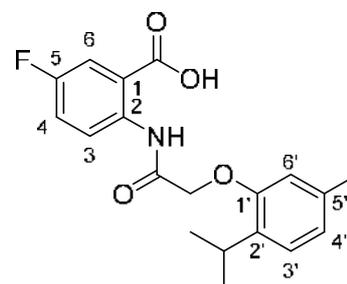
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 219 mg (0.609 mmol) 2-[(2-O-(2-Isopropyl-5-methylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **205** in 2.5 mL THF und 1.8 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 5 d bei Raumtemperatur gerührt. Die

Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 → 19:1 v/v).

Ausbeute: 209 mg (0.606 mmol, 99%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.23.

- **Smp.:** 204 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 13.87 (brs, 1H, COOH), 11.70 (s, 1H, NH), 8.69 (dd, ³J_{H,H} = 9.3 Hz, ⁴J_{H,F} = 5.2 Hz, 1H, H-3), 7.72 (dd, ³J_{H,F} = 9.3 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.2 Hz, 1H, H-6), 7.52 (ddd, ³J_{H,H} = 9.2 Hz, ³J_{H,F} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.2 Hz, 1H, H-4), 7.12 (d, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, 1H, H-3'), 6.81-6.77 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.71 (s, 2H, CH₂), 3.53 (sept, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 1H, CH), 2.25 (s, 3H, CH₃), 1.18 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂).

- **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 168.0 (d, ⁴J_{C,F} = 2.1 Hz, COOH), 167.5 (CONH), 156.9 (d, ¹J_{C,F} = 241.8 Hz, C-5), 154.4 (C-1'), 136.5 (d, ⁴J_{C,F} = 2.1 Hz, C-2), 136.0 (C-5'), 133.8 (C-2'), 125.7 (C-3'), 122.3 (C-4'), 122.2 (d, ³J_{C,F} = 7.5 Hz, C-3), 121.0 (d, ²J_{C,F} = 22.1 Hz, C-4), 118.6 (d, ³J_{C,F} = 6.7 Hz, C-1), 117.0 (d, ²J_{C,F} = 24.1 Hz, C-6), 113.3 (C-6'), 68.3 (CH₂), 25.4 (CH), 23.0 (CH(CH₃)₂), 20.9 (CH₃). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -118.5 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3212, 2959, 2869, 1708, 1644, 1522, 1415, 1286, 1213, 1184, 1165, 1066, 936, 815, 746. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 344.1303, gef.: 344.1296.



206

C₁₉H₂₀FNO₄
345.37 g/mol

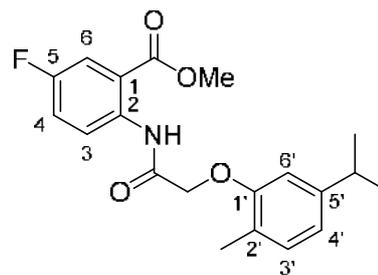
2-[(2-O-(5-Isopropyl-2-methylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethyl-ester 207

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 201 mg (0.814 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **117**, 0.14 mL (0.13 g, 0.91 mmol) Carvacrol, 585 mg (1.79 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 26 mg (0.081 mmol) TBAI in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 1:2 → 1:1 v/v).

Ausbeute: 236 mg (0.657 mmol, 80%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.76. - **Smp.:** 112 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 11.75 (s, 1H, NH), 8.81 (dd, ³J_{H,H} = 9.3 Hz, ⁴J_{H,F} = 5.1 Hz, 1H, H-3), 7.71 (dd, ³J_{H,F} = 9.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-6), 7.29 (ddd, ³J_{H,H} = 9.3 Hz, ³J_{H,F} = 7.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H,

H-4), 7.13 (d, $^3J_{H,H} = 7.6$ Hz, 1H, H-3'), 6.83 (dd, $^3J_{H,H} = 7.6$ Hz, $^4J_{H,H} = 1.6$ Hz, 1H, H-4'), 6.73 (d, $^4J_{H,H} = 1.6$ Hz, 1H, H-6'), 4.66 (s, 2H, CH₂), 3.90 (s, 3H, COOCH₃), 2.87 (sept, $^3J_{H,H} = 6.9$ Hz, 1H, CH), 2.42 (s, 3H, CH₃), 1.23 (d, $^3J_{H,H} = 6.9$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂). - **¹³C-NMR**:

δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 167.8 (CONH), 167.0 (d, $^4J_{C,F} = 2.1$ Hz, COOCH₃), 157.8 (d, $^1J_{C,F} = 244.1$ Hz, C-5), 155.5 (C-1'), 148.3 (C-5'), 136.8 (d, $^4J_{C,F} = 2.6$ Hz, C-2), 131.1 (C-3'), 124.8 (C-2'), 122.9 (d, $^3J_{C,F} = 6.9$ Hz, C-3), 121.5 (d, $^2J_{C,F} = 22.0$ Hz, C-4), 119.8 (C-4'), 117.7 (d, $^3J_{C,F} = 7.2$ Hz, C-1), 117.1 (d, $^2J_{C,F} = 24.3$ Hz, C-6), 110.1 (C-6'), 68.1 (CH₂), 52.7 (COOCH₃), 34.2 (CH), 24.2 (CH(CH₃)₂), 16.2 (CH₃). - **¹⁹F-NMR**: δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -118.0 (m, Aryl-F). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3262, 2958, 2926, 2869, 1707, 1687, 1503, 1437, 1281, 1177, 1058, 950, 768. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 360.1606, gef.: 360.1615.

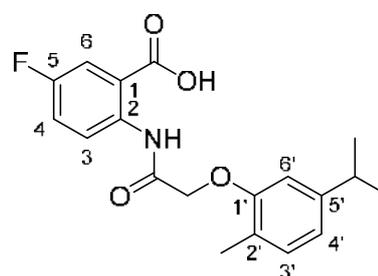
**207**

C₂₀H₂₂FNO₄
359.40 g/mol

2-[(2-O-(5-/isopropyl-2-methylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure **208**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 185 mg (0.515 mmol) 2-[(2-O-(5-/isopropyl-2-methylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **207** in 2 mL THF und 1.6 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan & Methanol/Petrolether.

Ausbeute: 126 mg (0.365 mmol, 71%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC**: R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.45. - **Smp.**: 187 °C. - **¹H-NMR**: δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 11.81 (s, 1H, NH), 8.72 (dd, $^3J_{H,H} = 9.3$ Hz, $^4J_{H,F} = 5.2$ Hz, 1H, H-3), 7.72 (dd, $^3J_{H,F} = 9.1$ Hz, $^4J_{H,H} = 3.1$ Hz, 1H, H-6), 7.52 (ddd, $^3J_{H,H} = 9.2$ Hz, $^3J_{H,F} = 7.9$ Hz, $^4J_{H,H} = 3.2$ Hz, 1H, H-4), 7.08 (d, $^3J_{H,H} = 7.5$ Hz, 1H, H-3'), 6.85 (d, $^4J_{H,H} = 1.2$ Hz, 1H, H-

**208**

C₁₉H₂₀FNO₄
345.37 g/mol

6'), 6.77 (dd, $^3J_{H,H} = 7.6$ Hz, $^4J_{H,H} = 1.3$ Hz, 1H, H-4'), 4.73 (s, 2H, CH₂), 2.82 (sept, $^3J_{H,H} = 6.9$ Hz, CH), 2.32 (s, 3H, CH₃), 1.16 (d, $^3J_{H,H} = 6.9$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 168.2 (d, $^4J_{C,F} = 2.2$ Hz, COOH), 167.4 (CONH),

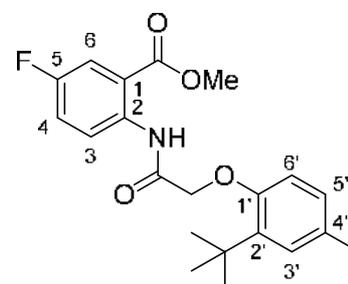
156.9 (d, $^1J_{C,F} = 241.0$ Hz, C-5), 155.1 (C-1'), 147.6 (C-5'), 136.7 (d, $^4J_{C,F} = 3.3$ Hz, C-2), 130.5 (C-3'), 123.6 (C-2'), 122.1 (d, $^3J_{C,F} = 7.7$ Hz, C-3), 121.1 (d, $^2J_{C,F} = 22.1$ Hz, C-4), 118.9 (C-4'), 118.4 (d, $^3J_{C,F} = 7.0$ Hz, C-1), 117.1 (d, $^2J_{C,F} = 24.2$ Hz, C-6), 110.0 (C-6'), 67.4 (CH₂), 33.4 (CH), 23.9 (CH(C₂H₅)₂), 15.9 (CH₃). - **$^{19}\text{F-NMR}$** : δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -118.5 (m, Aryl-F). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3318, 2962, 2924, 1681, 1524, 1478, 1438, 1227, 1197, 1069, 991, 733, 551. - **HRMS** (ESI⁺, *m/z*): [M+H]⁺ ber.: 346.1449, gef.: 346.1450.

2-[(2-O-(2-*tert*-Butyl-4-methylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester 209

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 245 mg (1.00 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **117**, 181 mg, (1.10 mmol) 2-*tert*-Butyl-4-methylphenol sowie 717 mg (2.20 mmol) Cäsiumcarbonat in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 1:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 273 mg (0.730 mmol, 73%) eines hellgelben, kristallinen Feststoffes. - **DC**: R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.61. -

Smp.: 143 °C. - **$^1\text{H-NMR}$** : δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 11.56 (s, 1H, NH), 8.80 (dd, $^3J_{H,H} = 9.5$ Hz, $^4J_{H,F} = 5.3$ Hz, 1H, H-3), 7.69 (dd, $^3J_{H,F} = 9.2$ Hz, $^4J_{H,H} = 3.1$ Hz, 1H, H-6), 7.29 (ddd, $^3J_{H,H} = 9.3$ Hz, $^3J_{H,F} = 7.5$ Hz, $^4J_{H,H} = 3.1$ Hz, 1H, H-4), 7.14 (d, $^4J_{H,H} = 2.1$ Hz, 1H, H-3'), 6.98-6.95 (m, 1H, H-5'), 6.78 (d, $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, 1H, H-6'), 4.67 (s, 2H, CH₂), 3.79 (s, 3H, COOCH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.46 (s,



209

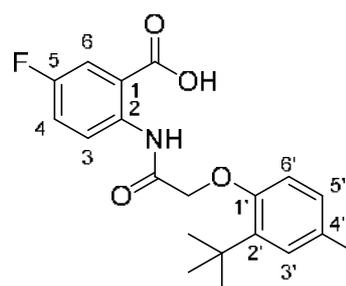
C₂₁H₂₄FNO₄
373.42 g/mol

9H, C(CH₃)₃). - **$^{13}\text{C-NMR}$** : δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 168.7 (CONH), 166.7 (d, $^4J_{C,F} = 3.5$ Hz, COOCH₃), 157.9 (d, $^1J_{C,F} = 244.3$ Hz, C-5), 155.4 (C-1'), 139.5 (C-2'), 136.7 (d, $^4J_{C,F} = 3.4$ Hz, C-2), 131.7 (C-4'), 128.0 (C-3'), 127.6 (C-5'), 123.0 (d, $^3J_{C,F} = 7.1$ Hz, C-3), 121.4 (d, $^2J_{C,F} = 22.0$ Hz, C-4), 117.8 (d, $^3J_{C,F} = 6.5$ Hz, C-1), 117.1 (d, $^2J_{C,F} = 24.2$ Hz, C-6), 115.2 (C-6'), 70.8 (CH₂), 52.6 (COOCH₃), 34.9 (C(CH₃)₃), 30.4 (C(CH₃)₃), 21.0 (CH₃). - **$^{19}\text{F-NMR}$** : δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -118.0 (m, Aryl-F). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3258, 3077, 2954, 2920, 2863, 1699, 1684, 1516, 1493, 1263, 1192, 1075, 982, 749. - **HRMS** (ESI⁺, *m/z*): [M+H]⁺ ber.: 374.1762, gef.: 374.1747.

2-[(2-O-(2-tert-Butyl-4-methylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure 210

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 192 mg (0.514 mmol) 2-[(2-O-(2-tert-Butyl-4-methylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **209** in 2.1 mL THF und 1.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 41 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 → 19:1 v/v).

Ausbeute: 179 mg (0.497 mmol, 97%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.23. - **Smp.:** 154 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 13.89 (brs, 1H, COOH), 11.66 (s, 1H, NH), 8.67 (dd, ³J_{H,H} = 9.3 Hz, ⁴J_{H,F} = 5.2 Hz, 1H, H-3), 7.70 (dd, ³J_{H,F} = 9.3 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.2 Hz, 1H, H-6), 7.52 (ddd, ³J_{H,H} = 9.3 Hz, ³J_{H,F} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.2 Hz, 1H, H-4), 7.06 (d, ⁴J_{H,H} = 2.0 Hz, 1H, H-3'), 6.98-6.95 (m, 1H, H-5'), 6.84 (d, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 1H, H-6'), 4.70 (s, 2H, CH₂), 2.23 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 9H, C(CH₃)₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆):

**210**

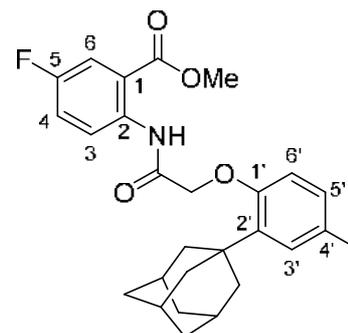
C₂₀H₂₂FNO₄
359.40 g/mol

168.0 (COOH), 167.9 (CONH), 156.9 (d, ¹J_{C,F} = 241.1 Hz, C-5), 155.0 (C-1'), 138.2 (C-2'), 136.5 (d, ⁴J_{C,F} = 2.0 Hz, C-2), 130.4 (C-4'), 127.4 (C-5'), 127.3 (C-3'), 122.3 (d, ³J_{C,F} = 7.6 Hz, C-3), 121.0 (d, ²J_{C,F} = 22.0 Hz, C-4), 118.6 (d, ³J_{C,F} = 6.6 Hz, C-1), 117.0 (d, ²J_{C,F} = 24.1 Hz, C-6), 114.9 (C-6'), 69.9 (CH₂), 34.3 (C(CH₃)₃), 30.1 (C(CH₃)₃), 20.5 (CH₃). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -118.4 (m, Aryl-F). - **IR:** ν̄ [cm⁻¹]: 2956, 2919, 1705, 1650, 1522, 1491, 1288, 1209, 1184, 1055, 834, 743. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 358.1460, gef.: 358.1459.

2-[(2-O-(2-(Adamantan-1-yl)-4-methylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester 211

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 245 mg (1.00 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **117**, 267 mg, (1.10 mmol) 2-(Adamantan-1-yl)-4-methylphenol sowie 717 mg (2.20 mmol) Cäsiumcarbonat in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 1:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 376 mg (0.833 mmol, 84%) eines farblosen Schaums. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.56. - **Smp.:** 131 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl_3): 11.54 (s, 1H, NH), 8.79 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.4$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 5.1$ Hz, 1H, H-3), 7.70 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 9.0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.9$ Hz, 1H, H-6), 7.29 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, 1H, H-4), 7.09 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 2.0$ Hz, 1H, H-3'), 6.98-6.95 (m, 1H, H-5'), 6.79 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 1H, H-6'), 4.66 (s, 2H, CH_2), 3.79 (s, 3H, COOCH_3), 2.30 (s, 3H, CH_3), 2.18-2.15 (m, 6H, H-Adamantanyl), 2.09-2.05 (m, 3H, H-Adamantanyl), 1.77-

**211**

$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FNO}_4$
451.54 g/mol

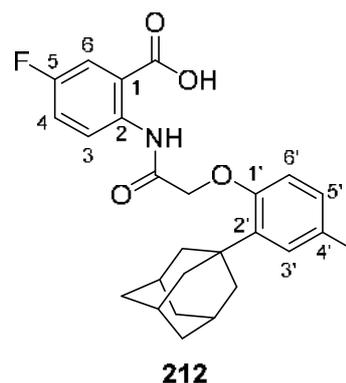
1.74 (m, 6H, H-Adamantanyl). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, CDCl_3): 168.6 (CONH), 166.7 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.4$ Hz, COOCH_3), 157.9 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 244.2$ Hz, C-5), 155.7 (C-1'), 139.8 (C-2'), 136.6 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 2.2$ Hz, C-2), 131.9 (C-4'), 128.0 (C-3'), 127.4 (C-5'), 123.0 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 6.8$ Hz, C-3), 121.5 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22.0$ Hz, C-4), 117.8 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 6.6$ Hz, C-1), 117.2 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 24.3$ Hz, C-6), 115.7 (C-6'), 71.0 (CH_2), 52.6 (COOCH_3), 41.2, 37.2, 37.1, 29.3 (C-Adamantanyl), 21.1 (CH_3). - **$^{19}\text{F-NMR}$:** δ [ppm] (565 MHz, CDCl_3): -118.0 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3269, 2901, 2846, 1688, 1518, 1491, 1438, 1414, 1285, 1225, 1194, 1132, 1054, 983, 781. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 452.2232, gef.: 452.2232.

2-[(2-O-(2-(Adamantan-1-yl)-4-methylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure **212**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 317 mg (0.703 mmol) 2-[(2-O-(2-(Adamantan-1-yl)-4-methylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **211** in 2.8 mL THF und 2.1 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 45 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99:1 \rightarrow 19:1 v/v).

Ausbeute: 306 mg (0.699 mmol, 99%) eines farblosen Schaums. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.23. - **Smp.:** 156 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 13.92 (brs, 1H, COOH), 11.65 (s, 1H, NH), 8.68 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.3$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 5.2$ Hz, 1H, H-3), 7.71 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 9.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.2$ Hz, 1H, H-6), 7.53 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.2$ Hz, 1H, H-4), 6.99 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 2.0$ Hz, 1H, H-

3'), 6.97-6.95 (m, 1H, H-5'), 6.88 (d, $^3J_{H,H} = 8.2$ Hz, 1H, H-6'), 4.68 (s, 2H, CH₂), 2.23 (s, 3H, CH₃), 2.09-2.06 (m, 6H, H-Adamantanyl), 2.02-1.98 (m, 3H, H-Adamantanyl), 1.69-1.66 (m, 6H, H-Adamantanyl). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 167.9 (d, $^4J_{C,F} = 2.1$ Hz, COOH), 167.7 (CONH), 156.9 (d, $^1J_{C,F} = 241.8$ Hz, C-5), 155.1 (C-1'), 138.5 (C-2'), 136.5 (d, $^4J_{C,F} = 2.2$ Hz, C-2), 130.6 (C-4'), 2x127.2 (C-3', C-5'), 122.2 (d, $^3J_{C,F} = 7.5$ Hz, C-3), 121.0 (d, $^2J_{C,F} = 22.1$ Hz, C-4), 118.6 (C-1), 117.0 (d, $^2J_{C,F} = 24.1$ Hz, C-6), 115.3 (C-6'), 69.9 (CH₂), 40.4, 36.4, 36.3, 28.4 (C-Adamantanyl), 20.5 (CH₃). - $^{19}\text{F-NMR}$: δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -118.4 (m, Aryl-F). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2901, 2848, 1698, 1616, 1522, 1490, 1396, 1285, 1207, 1182, 1134, 1058, 831, 738. - **HRMS** (ESI⁺, *m/z*): [M+H]⁺ ber.: 438.2075, gef.: 438.2063.

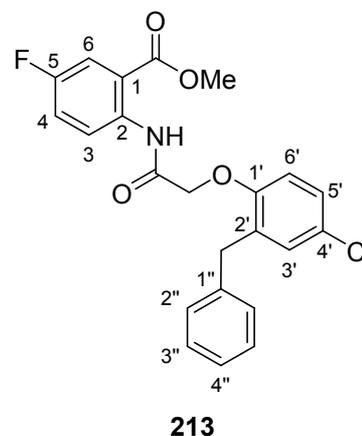


$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FNO}_4$
437.51 g/mol

2-[(2-O-(2-Benzyl-4-chlorphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester 213

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 199 mg (0.814 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **117**, 195 mg (0.895 mmol) 2-Benzyl-4-chlorphenol, 583 mg (1.79 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 26 mg (0.081 mmol) TBAI in 9 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 4 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 202 mg (0.471 mmol, 58%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.53. - **Smp.:** 119 °C. - $^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 11.78 (s, 1H, NH), 8.79 (ddd, $^3J_{H,H} = 9.9$ Hz, $^4J_{H,F} = 5.1$ Hz, $^5J_{H,H} = 0.7$ Hz, 1H, H-3), 7.71 (dd, $^3J_{H,F} = 9.1$ Hz, $^4J_{H,H} = 3.1$ Hz, 1H, H-6), 7.31-7.19 (m, 6H, H-4, H-2'', H-3'', H-4''), 7.15 (dd, $^3J_{H,H} = 8.7$ Hz, $^4J_{H,H} = 2.6$ Hz, 1H, H-5'), 7.02 (dd, $^4J_{H,H} = 2.6$ Hz, $^5J_{H,H} = 0.6$ Hz, 1H, H-3'), 6.81 (d, $^3J_{H,H} = 8.7$ Hz, 1H, H-6'), 4.62 (s, 2H, C(O)CH₂), 4.25 (s, 2H, CH₂), 3.82



$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClFNO}_4$
427.86 g/mol

(s, 3H, COOCH₃). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 167.2 (d, ⁴J_{C,F} = 2.6 Hz, COOCH₃), 167.1 (CONH), 157.9 (d, ¹J_{C,F} = 244.4 Hz, C-5), 153.8 (C-1'), 139.9 (C-1''), 136.8 (d, ⁴J_{C,F} = 2.8 Hz, C-2), 132.7 (C-2'), 130.7 (C-3'), 129.3 (C-2''), 128.6 (C-3''), 127.2 (C-4', C-5'), 126.4 (C-4''), 122.8 (d, ³J_{C,F} = 7.2 Hz, C-3), 121.7 (d, ²J_{C,F} = 21.9 Hz, C-4), 117.4 (d, ³J_{C,F} = 7.2 Hz, C-1), 117.2 (d, ²J_{C,F} = 24.3 Hz, C-6), 113.1 (C-6'), 68.5 (C(O)CH₂), 52.8 (COOCH₃), 35.4 (CH₂). - ¹⁹F-NMR: δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -117.7 (m, Aryl-F). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3269, 2953, 2924, 1688, 1596, 1489, 1280, 1191, 1122, 1062, 751. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 428.1060, gef.: 428.1061.

2-[(2-O-(2-Benzyl-4-chlorphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure 214

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 148 mg (0.347 mmol) 2-[(2-O-(2-Benzyl-4-chlorphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **213** in 1.5 mL THF und 1.0 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 115 mg (0.268 mmol, 57%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.46.

- **Smp.:** 154 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆):

11.90 (s, 1H, NH), 8.69 (dd, ³J_{H,H} = 9.2 Hz, ⁴J_{H,F} = 5.2 Hz,

1H, H-3), 7.73 (dd, ³J_{H,F} = 9.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-

6), 7.52 (ddd, ³J_{H,H} = 9.2 Hz, ³J_{H,F} = 7.9 Hz, ⁴J_{H,H} =

3.1 Hz, 1H, H-4), 7.28-7.23 (m, 5H, H-5', H-2'', H-3''),

7.19-7.14 (m, 1H, H-4''), 7.13 (d, ⁴J_{H,H} = 2.6 Hz, H-3'),

7.06 (d, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, H-6'), 4.74 (s, 2H, C(O)CH₂), 4.16

(s, 2H, CH₂). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆):

168.7 (d, ⁴J_{C,F} = 1.9 Hz, COOH), 167.2 (CONH), 157.4 (d,

¹J_{C,F} = 241.1 Hz, C-5), 154.1 (C-1'), 140.5 (C-1''), 137.0 (d, ⁴J_{C,F} = 2.1 Hz, C-2), 132.8

(C-2'), 130.2 (C-3'), 129.3 (C-2''), 128.9 (C-3''), 127.5 (C-5'), 126.5 (C-4''), 125.7 (C-

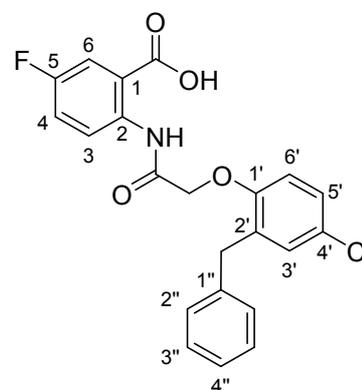
4'), 122.5 (d, ³J_{C,F} = 7.4 Hz, C-3), 121.4 (d, ²J_{C,F} = 22.1 Hz, C-4), 119.3 (d, ³J_{C,F} =

5.5 Hz, C-1), 117.6 (d, ²J_{C,F} = 23.7 Hz, C-6), 114.6 (C-6'), 68.4 (C(O)CH₂), 35.1

(CH₂). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -118.3 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]:

3675, 2971, 2902, 1702, 1651, 1526, 1486, 1227, 1186, 1065, 832, 729. - **HRMS**

(ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 412.0757, gef.: 412.0760.



214

C₂₂H₁₇ClFNO₄
413.83 g/mol

5.2.3.1.5 Synthesen der 4-Fluor-substituierten Phenoxyacetyl-Anthranilsäure-derivate

2-[(2-Chloracetyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethylester **308**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 15, Variante b durchgeführt. Es wurden 2.94 g (17.4 mmol) 2-Amino-4-fluorbenzoesäuremethylester **303**, 12.4 g (89.5 mmol) Kaliumcarbonat und 3.5 mL (5.0 g, 44 mmol) Chloracetylchlorid in 170 mL Aceton eingesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Kristallisation aus Ethylacetat/Petrolether gereinigt.

Ausbeute: 3.10 g (12.6 mmol, 73%) eines hellgelben Feststoffes. -

DC: R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 v/v): 0.89. - **Smp.:** 72 °C. - **¹H-**

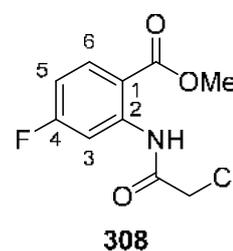
NMR: δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 12.05 (s, 1H, NH), 8.53 (dd, ³J_{H,F} = 11.7 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.5 Hz, 1H, H-3), 8.09 (dd, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ⁴J_{H,F} = 6.5 Hz, 1H, H-6), 6.86-6.83 (m, 1H, H-5), 4.21 (s, 2H, CH₂),

3.95 (s, 3H, COOCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 167.8 (C=O), 166.3 (d, ¹J_{C,F} = 253.9 Hz, C-4), 165.5 (CONH),

142.6 (d, ³J_{C,F} = 13.0 Hz, C-2), 133.4 (d, ³J_{C,F} = 10.6 Hz, C-6), 112.2 (d, ⁴J_{C,F} = 3.1 Hz, C-1), 110.9 (d, ²J_{C,F} = 22.2 Hz, C-5), 107.9 (d, ²J_{C,F} = 28.6 Hz, C-3), 52.8

(COOCH₃), 43.3 (CH₂). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -100.6 (m, Aryl-F). -

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3223, 3111, 2959, 2915, 1697, 1677, 1599, 1532, 1434, 1321, 1279, 1262, 1125, 994, 952, 871, 779. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M-OMe]⁺ ber.: 214.0071, gef.: 214.0080.



C₁₀H₉ClFNO₃
245.63 g/mol

(rac)-2-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethylester **353**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.815 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethylester **308**, 0.14 mL (0.14 g, 0.90 mmol) (*rac*)-2-*sek*-Butylphenol, 584 mg (1.79 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 27 mg (0.081 mmol) TBAI in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 21 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 247 mg (0.688 mmol, 84%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.65. -

Smp.: 65 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 12.07

(s, 1H, NH), 8.66 (dd, ³J_{H,F} = 11.8 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.6 Hz, 1H, H-3), 8.06 (dd, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ⁴J_{H,F} = 6.4 Hz, 1H, H-6), 7.26

(dd, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-3'), 7.16 (ddd, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-5')

, 7.06-7.02 (m, 1H, H-4'), 6.86 (dd, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.1 Hz, 1H, H-6'), 6.83 (ddd, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ³J_{H,F} = 7.4 Hz,

⁴J_{H,H} = 2.6 Hz, 1H, H-5), 4.69-4.63 (m, 2H, C(O)CH₂), 3.88 (s, 3H, COOCH₃), 3.57

(sext, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1H, CH), 1.73-1.58 (m, 2H, CH₂), 1.26 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 3H,

CHCH₃), 0.90 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃):

168.4 (CONH), 167.4 (COOCH₃), 166.2 (d, ¹J_{C,F} = 253.1 Hz, C-4), 154.1 (C-1'), 142.7

(d, ³J_{C,F} = 13.1 Hz, C-2), 137.0 (C-2'), 133.2 (d, ³J_{C,F} = 10.8 Hz, C-6), 127.2 (C-3'),

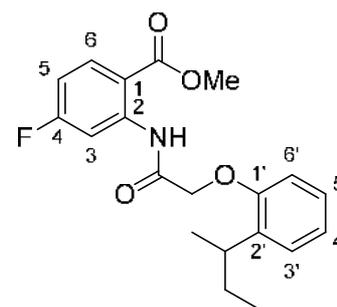
126.7 (C-5'), 122.4 (C-4'), 112.2 (C-1), 112.2 (C-6'), 110.6 (d, ²J_{C,F} = 22.0 Hz, C-5),

108.2 (d, ²J_{C,F} = 28.3 Hz, C-3), 68.7 (C(O)CH₂), 52.4 (COOCH₃), 32.5 (CH), 30.3

(CH₂), 21.3 (CHCH₃), 12.2 (CH₂CH₃). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -101.1

(m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3247, 3067, 2951, 2925, 2875, 1706, 1693, 1594, 1491,

1449, 1291, 1272, 1189, 1164, 1084, 958, 751. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 360.1606, gef.: 360.1611.

**353**

C₂₀H₂₂FNO₄
359.40 g/mol

(rac)-2-[(2-O-(2-sec-Butylphenoxy)acetyl)amino]-4-fluorbenzoesäure 354

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 197 mg (0.548 mmol) (rac)-2-[(2-O-(2-sec-Butylphenoxy)acetyl)amino]-4-fluorbenzoesäure-

methylester **353** in 2.2 mL THF und 1.6 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt.

Die Reaktionslösung wurde für 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des

Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1

→ 19:1 v/v).

Ausbeute: 131 mg (0.380 mmol, 69%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:**

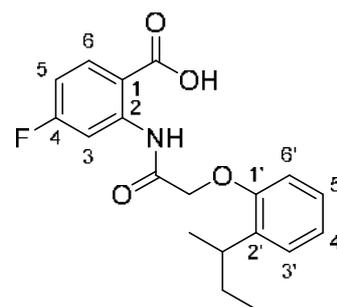
R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.17. - **Smp.:** 159 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm]

(600 MHz, CDCl₃): 11.74 (s, 1H, NH), 8.64 (dd, ³J_{H,F} = 11.7 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.6 Hz, 1H, H-

3), 8.09 (dd, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ⁴J_{H,F} = 6.4 Hz, 1H, H-6), 7.24 (dd, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, ⁴J_{H,H} =

1.7 Hz, 1H, H-3'), 7.10-7.06 (m, 1H, H-5'), 6.98-6.94 (m, 1H, H-4'), 6.82-6.77 (m, 2H,

H-5, H-6'), 4.62-4.56 (m, 2H, C(O)CH₂), 3.32 (sext, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 1H, CH), 1.71-1.51 (m, 2H, CH₂), 1.23 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃), 0.84 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 170.9 (COOH), 168.8 (CONH), 166.9 (d, ¹J_{C,F} = 262.5, C-4), 155.4 (C-1'), 143.3 (d, ³J_{C,F} = 13.5 Hz, C-2), 137.1 (C-2'), 134.3 (d, ³J_{C,F} = 10.5 Hz, C-6), 127.3 (C-3'), 126.9 (C-5'), 122.8 (C-4'), 113.2 (C-6'), 113.2 (d, ⁴J_{C,F} = 3.0 Hz, C-1), 111.0 (d, ²J_{C,F} = 21.0 Hz, C-5), 108.5 (d, ²J_{C,F} = 28.5 Hz, C-3), 69.7 (C(O)CH₂), 33.1 (CH), 30.2 (CH₂), 20.8 (CHCH₃), 12.2 (CH₂CH₃). - ¹⁹F-NMR: δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -99.1 (m, Aryl-F). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3123, 2961, 2931, 2871, 1696, 1678, 1597, 1488, 1450, 1384, 1264, 1158, 1084, 788, 747. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 346.1449, gef.: 346.1443.



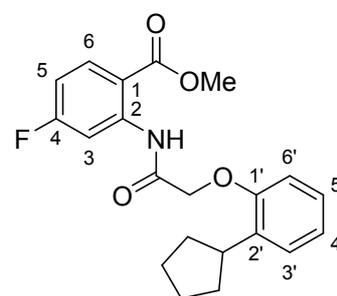
354

C₁₉H₂₀FNO₄
345.37 g/mol

2-[(2-O-(2-Cyclopentylphenoxy)acetyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethylester 355

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 201 mg (0.818 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethylester **308**, 193 mg (1.19 mmol) 2-Cyclopentylphenol, 559 mg (1.72 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 34 mg (0.092 mmol) TBAI in 8 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 4 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 234 mg (0.629 mmol, 77%) eines leicht gelben, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.62. - **Smp.:** 100 °C. - ¹H-NMR: δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 12.04 (s, 1H, NH), 8.66 (dd, ³J_{H,F} = 11.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.6 Hz, 1H, H-3), 8.06 (dd, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ⁴J_{H,F} = 6.5 Hz, 1H, H-6), 7.32 (dd, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-3'), 7.18-7.15 (m, 1H, H-5'), 6.96-6.92 (m, 1H, H-4'), 6.86 (dd, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.8 Hz, 1H, H-6'), 6.83 (ddd, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ³J_{H,F} = 7.4 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.6 Hz, 1H, H-5), 4.67 (s, 2H, C(O)CH₂), 3.88 (s, 3H, COOCH₃), 3.84-3.78 (m, 1H, CH), 2.19-2.14 (m, 2H, CHCH₂), 1.86-1.69 (m, 4H, 2xCHCH₂CH₂), 1.64-1.56 (m, 2H, CHCH₂). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (151 MHz,



355

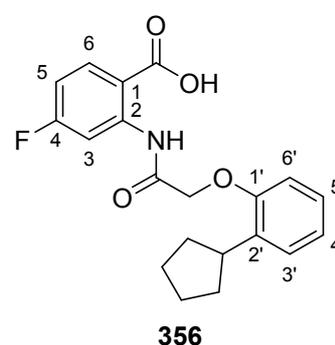
C₂₁H₂₂FNO₄
371.41 g/mol

CDCl₃): 168.3 (CONH), 167.4 (COOCH₃), 166.2 (d, ¹J_{C,F} = 253.2 Hz, C-4), 155.2 (C-1'), 142.7 (d, ³J_{C,F} = 12.6 Hz, C-2), 135.8 (C-2'), 133.2 (d, ³J_{C,F} = 10.9 Hz, C-6), 127.3 (C-3'), 126.7 (C-5'), 122.3 (C-4'), 112.2 (d, ⁴J_{C,F} = 2.2 Hz, C-1), 112.0 (C-6'), 110.6 (d, ²J_{C,F} = 22.1 Hz, C-5), 108.3 (d, ²J_{C,F} = 28.5 Hz, C-3), 68.6 (C(O)CH₂), 52.4 (COOCH₃), 37.9 (CH), 33.9 (CHCH₂), 25.8 (CHCH₂CH₂). - ¹⁹F-NMR: δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -101.1 (m, Aryl-F). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3266, 3112, 2953, 2867, 1694, 1596, 1525, 1491, 1466, 1433, 1268, 1222, 1126, 1088, 962, 878, 777, 749. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 372.1606, gef.: 372.1594.

2-[(2-O-(2-Cyclopentylphenoxy)acetyl)amino]-4-fluorbenzoesäure 356

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 188 mg (0.506 mmol) 2-[(2-O-(2-Cyclopentylphenoxy)acetyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethylester **355** in 2 mL THF und 1.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 109 mg (0.305 mmol, 60%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.74. - **Smp.:** 186 °C. - ¹H-NMR: δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 13.58 (brs, 1H, COOH), 12.09 (s, 1H, NH), 8.51 (dd, ³J_{H,F} = 12.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.7 Hz, 1H, H-3), 8.09 (dd, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ⁴J_{H,F} = 6.8 Hz, 1H, H-6), 7.26 (dd, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, 1H, H-3'), 7.16-7.13 (m, 1H, H-5'), 7.05 (ddd, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ³J_{H,F} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.6 Hz, 1H, H-5), 6.97-6.95 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.75 (s, 2H,



C₂₀H₂₀FNO₄
357.38 g/mol

C(O)CH₂), 3.62-3.56 (m, 1H, CH), 2.05-2.01 (m, 2H, CHCH₂), 1.76-1.62 (m, 4H, 2xCHCH₂CH₂), 1.55-1.49 (m, 2H, CHCH₂). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 168.4 (COOH), 168.2 (CONH), 164.9 (d, ¹J_{C,F} = 249.1 Hz, C-4), 155.2 (C-1'), 143.2 (d, ³J_{C,F} = 13.2 Hz, C-2), 134.5 (C-2'), 134.0 (d, ³J_{C,F} = 10.8 Hz, C-6), 126.8 (C-5'), 126.6 (C-3'), 121.8 (C-4'), 113.1 (C-1), 112.6 (C-6'), 110.2 (d, ²J_{C,F} = 22.0 Hz, C-5), 106.6 (d, ²J_{C,F} = 28.5 Hz, C-3), 68.4 (C(O)CH₂), 37.9 (CH), 32.9 (CHCH₂), 24.9 (CHCH₂CH₂). - ¹⁹F-NMR: δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -103.0 (m, Aryl-F). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3123, 2951, 2867, 1680, 1599, 1529, 1490, 1453, 1291, 1187, 1130, 1109,

1065, 991, 866, 787, 740, 686, 599, 475. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 356.1303, gef.: 356.1312.

2-[(2-O-(Naphthyl-1-oxy)acetyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethylester **357**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 199 mg (0.810 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethylester **308**, 131 mg (0.909 mmol) 1-Naphthol, 608 mg (1.87 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 27 mg (0.073 mmol) TBAI in 8 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 204 mg (0.577 mmol, 71%) eines bräunlichen

Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.50. - **Smp.:**

133 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 12.31 (s,

1H, NH), 8.81-8.80 (m, 1H, H-8'), 8.69 (dd, ³J_{H,F} =

11.8 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.6 Hz, 1H, H-3), 8.09 (dd, ³J_{H,H} =

8.9 Hz, ⁴J_{H,F} = 6.5 Hz, 1H, H-6), 7.85-7.83 (m, 1H, H-5'),

7.58-7.52 (m, 3H, H-4', H-6', H-7'), 7.39 (t, ³J_{H,H} = 8.0 Hz,

1H, H-3'), 6.86-6.83 (m, 2H, H-5, H-2'), 4.83 (s, 2H, CH₂),

3.92 (s, 3H, COOCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 167.7 (CONH), 167.6

(COOCH₃), 166.3 (d, ¹J_{C,F} = 253.6 Hz, C-4), 153.2 (C-1'), 142.7 (d, ³J_{C,F} = 13.1 Hz,

C-2), 134.8 (C-4'a), 133.3 (d, ³J_{C,F} = 10.8 Hz, C-6), 127.6 (C-5'), 126.8 (C-6'), 125.7

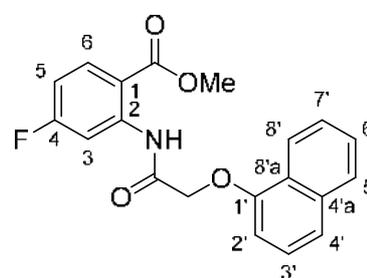
(C-3'), 125.6 (C-7'), 125.5 (C-8'a), 122.7 (C-8'), 122.0 (C-4'), 112.2 (d, ⁴J_{C,F} = 2.9 Hz,

C-1), 110.7 (d, ²J_{C,F} = 22.7 Hz, C-5), 108.2 (d, ²J_{C,F} = 28.3 Hz, C-3), 105.5 (C-2'),

68.1 (CH₂), 52.5 (COOCH₃). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -100.9 (m, Aryl-

F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3239, 3116, 3056, 2958, 2908, 1686, 1598, 1507, 1425, 1320,

1280, 1220, 1109, 781. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 354.1136, gef.: 354.1141.



357

C₂₀H₁₆FNO₄
353.35 g/mol

2-[(2-O-(Naphthyl-1-oxy)acetyl)amino]-4-fluorbenzoesäure **358**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 164 mg (0.464 mmol) 2-[(2-O-(Naphthyl-1-oxy)acetyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethylester **357** in 2 mL THF und 1.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die

Reaktionslösung wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan&Methanol/Petrolether.

Ausbeute: 103 mg (0.303 mmol, 65%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 v/v): 0.64.

- **Smp.:** 238 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):

13.70 (brs, 1H, COOH), 12.38 (s, 1H, NH), 8.62-8.60

(m, 1H, H-8'), 8.57 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 12.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz,

1H, H-3), 8.11 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 6.8$ Hz, H-6),

7.92-7.89 (m, 1H, H-5'), 7.58-7.54 (m, 3H, H-4', H-6', H-

7'), 7.43 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 1H, H-3'), 7.08-7.05 (m, 2H, H-

5, H-2'), 4.96 (s, 2H, CH_2). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):

168.8 (COOH), 167.7 (CONH), 164.9 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 249.4$ Hz, C-4), 152.7 (C-1'), 142.3 (d, $^3J_{\text{C,F}} =$

13.0 Hz, C-2), 134.1 (C-4'a), 134.0 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 10.9$ Hz, C-6), 127.5 (C-5'), 126.6 (C-

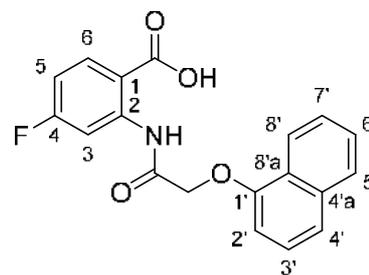
6'), 126.0 (C-3'), 125.7 (C-7'), 124.7 (C-8'a), 122.0 (C-8'), 121.3 (C-4'), 113.0 (d,

$^4J_{\text{C,F}} = 2.2$ Hz, C-1), 110.3 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22.0$ Hz, C-5), 106.6 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 28.5$ Hz, C-3),

106.1 (C-2'), 67.8 (CH_2). - **$^{19}\text{F-NMR}$:** δ [ppm] (565 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): -102.3 (m, Aryl-

F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3114, 3083, 2907, 1699, 1658, 1594, 1507, 1395, 1261, 1219,

1159, 1080, 787, 764. - **HRMS** (ESI^- , m/z): $[\text{M-H}]^-$ ber.: 338.0834, gef.: 338.0827.



358

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{FNO}_4$
339.32 g/mol

2-[(2-O-(Naphthyl-2-oxy)acetyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethylester 359

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b

durchgeführt. Es wurden 199 mg (0.809 mmol) 2-[(2-

Chloracetyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethylester **308**,

130 mg (0.902 mmol) 2-Naphthol, 598 mg (1.84 mmol)

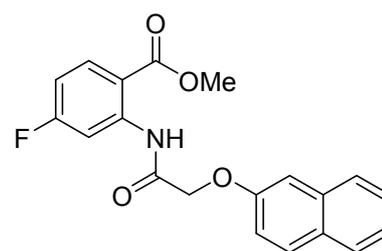
Cäsiumcarbonat sowie 32 mg (0.087 mmol) TBAI in

8 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung

wurde für 3 h bei 70 °C gerührt.

Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten, der ohne

weitere Reinigung basisch hydrolysiert wurde.



359

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FNO}_4$
353.35 g/mol

2-[(2-O-(Naphthyl-2-oxy)acetyl)amino]-4-fluorbenzoesäure 360

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 286 mg (0.809 mmol) 2-[(2-O-(Naphthyl-2-oxy)acetyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethylester **359** in 3 mL THF und 2.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Methanol/Petrolether.

Ausbeute: 63 mg (0.19 mmol, 23%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v):

0.52. - **Smp.:** 272 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz,

DMSO-*d*₆): 12.46 (s, 1H, NH), 8.53 (dd, ³J_{H,F} =

12.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.7 Hz, 1H, H-3), 8.09 (dd, ³J_{H,H} =

8.9 Hz, ⁴J_{H,F} = 6.8 Hz, 1H, H-6), 7.91 (d, ³J_{H,H} = 8.9 Hz,

1H, H-4'), 7.85 (d, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 1H, H-5'), 7.82 (d,

³J_{H,H} = 8.2 Hz, 1H, H-8'), 7.49-7.47 (m, 1H, H-7'), 7.44

(d, ⁴J_{H,H} = 2.5 Hz, 1H, H-1'), 7.40-7.37 (m, 1H, H-6'), 7.35 (dd, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ⁴J_{H,H} =

2.6 Hz, 1H, H-3'), 7.05-7.02 (m, 1H, H-5), 4.88 (s, 2H, CH₂). - **¹³C-NMR:** δ [ppm]

(151 MHz, DMSO-*d*₆): 168.8 (COOH), 167.7 (CONH), 165.0 (d, ¹J_{C,F} = 249.7 Hz, C-

4), 154.8 (C-2'), 142.3 (d, ³J_{C,F} = 12.9 Hz, C-2), 134.1 (d, ³J_{C,F} = 11.0 Hz, C-6), 134.0

(C-8'a), 129.6 (C-4'), 129.0 (C-4'a), 127.6 (C-5'), 126.9 (C-8'), 126.6 (C-7'), 124.2 (C-

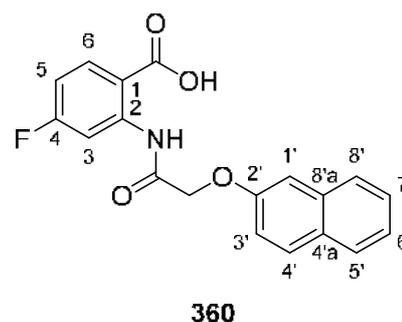
6'), 118.4 (C-3'), 112.8 (d, ⁴J_{C,F} = 1.8 Hz, C-1), 110.2 (d, ²J_{C,F} = 22.1 Hz, C-5), 107.6

(C-1'), 106.1 (d, ²J_{C,F} = 28.1 Hz, C-3), 67.2 (CH₂). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm] (565 MHz,

DMSO-*d*₆): -102.9 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3057, 2922, 2842, 1698, 1658, 1592,

1521, 1465, 1411, 1244, 1213, 1180, 1163, 1137, 1059, 781. - **HRMS** (ESI⁻, m/z):

[M-H]⁻ ber.: 338.0834, gef.: 338.0846.

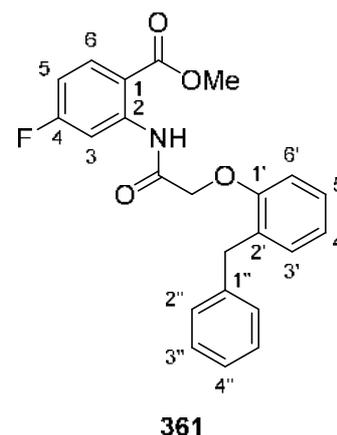
**360**

C₁₉H₁₄FNO₄
339.32 g/mol

2-[(2-O-(2-Benzylphenoxy)acetyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethylester 361

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.814 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethylester **308**, 165 mg (0.895 mmol) 2-Benzylphenol, 584 mg (1.79 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 27 mg (0.081 mmol) TBAI in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 21 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 245 mg (0.623 mmol, 77%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.65. - **Smp.:** 113 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl_3): 12.11 (s, 1H, NH), 8.63 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 11.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz, 1H, H-3), 8.06 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, 1H, H-6), 7.29-7.24 (m, 4H, H-2'', H-3''), 7.23-7.17 (m, 2H, H-5', H-4''), 7.08 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, 1H, H-3'), 6.98-6.94 (m, 1H, H-4'), 6.90 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.0$ Hz, 1H, H-6'), 6.83 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz, 1H, H-5), 4.65 (s, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$), 4.30 (s, 2H, CH_2), 3.82 (s, 3H, COOCH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, CDCl_3): 168.1 (CONH), 167.5 (COOCH_3), 166.3 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 253.1$, C-4), 155.1 (C-1'), 142.7 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 13.2$ Hz, C-2), 140.9 (C-1''), 133.2 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 10.2$ Hz, C-6), 130.9 (C-2'), 130.8 (C-3'), 129.3 (C-2''), 128.4 (C-3''), 127.6 (C-5'), 126.0 (C-4''), 122.3 (C-4'), 112.2 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 4.5$ Hz, C-1), 112.0 (C-6'), 110.6 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22.5$ Hz, C-5), 108.2 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 28.5$ Hz, C-3), 68.4 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$), 52.5 (COOCH_3), 35.5 (CH_2). - **$^{19}\text{F-NMR}$:** δ [ppm] (565 MHz, CDCl_3): -101.0 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3250, 3107, 3027, 2954, 2910, 2844, 1691, 1594, 1490, 1464, 1266, 1252, 1190, 1121, 1084, 1050, 748. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber.: 416.1268, gef.: 416.1268.

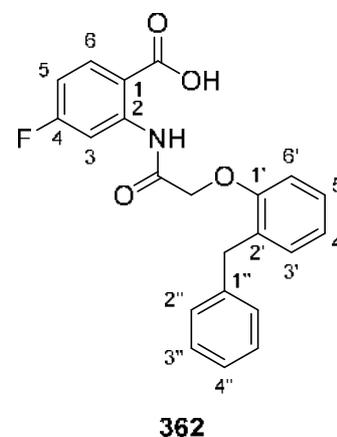


$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FNO}_4$
393.41 g/mol

2-[(2-O-(2-Benzylphenoxy)acetyl)amino]-4-fluorbenzoesäure 362

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 142 mg (0.360 mmol) 2-[(2-O-(2-Benzylphenoxy)acetyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethyl-ester **361** in 2 mL THF und 1.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan&Methanol/Petrolether.

Ausbeute: 125 mg (0.331 mmol, 92%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.40. - **Smp.:** 190 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 13.85 (brs, 1H, COOH), 12.24 (s, 1H, NH), 8.52 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 12.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.7$ Hz, 1H, H-3),

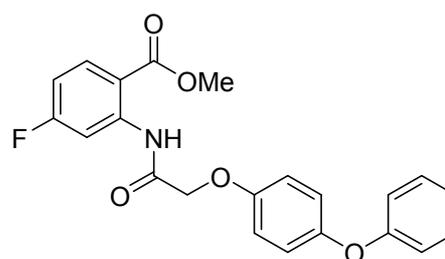


$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FNO}_4$
379.39 g/mol

8.11 (dd, $^3J_{H,H} = 8.9$ Hz, $^4J_{H,F} = 6.8$ Hz, 1H, H-6), 7.28-7.17 (m, 5H, H-2'', H-3'', H-5''), 7.17-7.09 (m, 2H, H-3', H-4''), 7.09-6.99 (m, 2H, H-5, H-6'), 6.96-6.92 (m, 1H, H-4'), 4.74 (s, 2H, (C(O)CH₂), 4.18 (s, 2H, CH₂). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 168.6 (COOH), 167.8 (CONH), 164.8 (d, $^1J_{C,F} = 248.0$ Hz, C-4), 154.7 (C-1'), 142.2 (d, $^3J_{C,F} = 12.9$ Hz, C-2), 140.8 (C-1''), 134.1 (d, $^3J_{C,F} = 10.8$ Hz, C-6), 130.4 (C-3'), 129.2 (C-2'), 128.8, 128.3 (C-2'', C-3''), 127.5 (C-5'), 125.8 (C-4''), 121.7 (C-4'), 113.1 (d, $^4J_{C,F} = 3.0$ Hz, C-1), 112.4 (C-6'), 110.2 (d, $^2J_{C,F} = 22.2$ Hz, C-5), 106.5 (d, $^2J_{C,F} = 28.0$ Hz, C-3), 67.8 (C(O)CH₂), 34.9 (CH₂). - **¹⁹F-NMR**: δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -103.0 (m, Aryl-F). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3364, 3320, 3032, 2902, 2840, 1662, 1594, 1519, 1493, 1454, 1264, 1163, 1084, 1055, 875, 756. - **HRMS** (ESI⁻, *m/z*): [M-H]⁻ ber.: 378.1147, gef.: 378.1136.

2-[(2-O-(4-Phenoxyphenoxy)acetyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethylester **363**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 198 mg (0.806 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethylester **308**, 165 mg (0.886 mmol) 4-Phenoxyphenol, 599 mg (1.84 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 28 mg (0.076 mmol) TBAI in 8 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 4 h bei 70 °C gerührt.

**363**

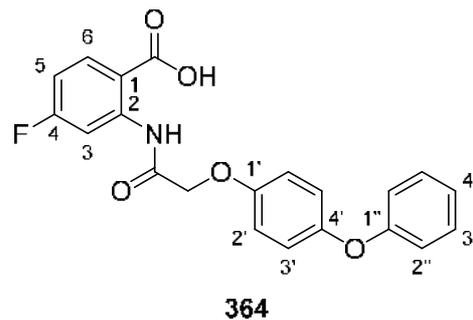
C₂₂H₁₈FNO₅
395.39 g/mol

Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung basisch hydrolysiert wurde.

2-[(2-O-(4-Phenoxyphenoxy)acetyl)amino]-4-fluorbenzoesäure **364**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 202 mg (0.511 mmol) 2-[(2-O-(4-Phenoxyphenoxy)acetyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethylester **363** in 2 mL THF und 1.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 127 mg (0.321 mmol, 63%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 v/v): 0.64. - **Smp.:** 191 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 13.80 (brs, 1H, COOH), 12.40 (s, 1H, NH), 8.52 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 12.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.7$ Hz, 1H, H-3), 8.10 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 6.8$ Hz, 1H, H-6), 7.36-7.33 (m, 2H, H-3''), 7.13-7.11 (m, 2H, H-2''), 7.09-7.02



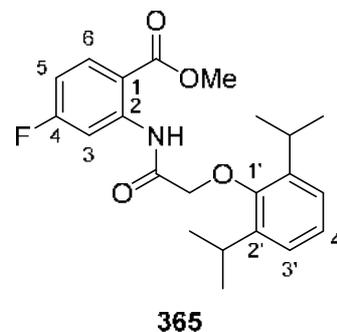
364
 $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FNO}_5$
 381.36 g/mol

(m, 4H, H-5, H-3', H-4''), 6.94-6.92 (m, 2H, H-2''), 4.75 (s, 2H, CH_2). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 168.8 (COOH), 167.8 (CONH), 165.0 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 249.4$ Hz, C-4), 157.8 (C-1''), 153.4 (C-1'), 150.4 (C-4'), 142.2 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 13.1$ Hz, C-2), 134.1 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 11.0$ Hz, C-6), 130.0 (C-3''), 122.8 (C-4''), 120.8 (C-3'), 117.5 (C-2''), 116.2 (C-2'), 112.9 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 2.2$ Hz, C-1), 110.1 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22.0$ Hz, C-5), 106.1 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 28.5$ Hz, C-3), 67.7 (CH_2). - **$^{19}\text{F-NMR}$:** δ [ppm] (565 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): -102.9 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3257, 3065, 2918, 2844, 1702, 1663, 1589, 1524, 1489, 1410, 1260, 1218, 1163, 1136, 1068, 783. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): $[\text{M-H}]^-$ ber.: 380.0940, gef.: 380.0935.

2-[(2-O-(2,6-Diisopropylphenoxy)acetyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethylester 365

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.814 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethylester **308**, 0.18 mL (0.17 g, 0.97 mmol) 2,6-Diisopropylphenol, 585 mg (1.80 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 28 mg (0.076 mmol) TBAI in 8 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel ($\text{PE}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 2:1 v/v \rightarrow CH_2Cl_2).

Ausbeute: 237 mg (0.611 mmol, 75%) eines gelblichen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.65. - **Smp.:** 101 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl_3): 12.33 (s, 1H, NH), 8.68 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 11.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz, 1H, H-3), 8.10 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 6.5$ Hz, 1H, H-6), 7.18-7.14 (m, 3H, H-3', H-4'), 6.85 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} =$



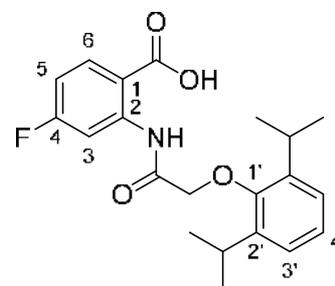
365
 $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FNO}_4$
 387.45 g/mol

2.6 Hz, 1H, H-5), 4.44 (s, 2H, CH₂), 3.87 (s, 3H, COOCH₃), 3.29 (sept, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 2H, 2xCH), 1.26 (d, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, 12H, 2xCH(CH₃)₂). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 168.3 (CONH), 167.2 (COOCH₃), 166.2 (d, ¹J_{C,F} = 253.5 Hz, C-4), 151.7 (C-1'), 142.6 (d, ³J_{C,F} = 13.2 Hz, C-2), 141.7 (C-2'), 133.3 (d, ³J_{C,F} = 10.8 Hz, C-6), 125.6 (C-4'), 124.5 (C-3'), 112.5 (d, ⁴J_{C,F} = 2.4 Hz, C-1), 110.5 (d, ²J_{C,F} = 22.2 Hz, C-5), 108.1 (d, ²J_{C,F} = 28.5 Hz, C-3), 73.2 (CH₂), 52.5 (COOCH₃), 26.9 (2xCH), 24.2 (2xCH(CH₃)₂). - ¹⁹F-NMR: δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -101.3 (m, Aryl-F). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3255, 3114, 2960, 2926, 2869, 1698, 1596, 1525, 1433, 1321, 1267, 1179, 1126, 1058, 961, 775. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 388.1919, gef.: 388.1912.

2-[(2-O-(2,6-Diisopropylphenoxy)acetyl)amino]-4-fluorbenzoesäure **366**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 190 mg (0.490 mmol) 2-[(2-O-(2,6-Diisopropylphenoxy)acetyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethylester **365** in 2 mL THF und 1.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 93 mg (0.25 mmol, 51%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.62. - **Smp.:** 176 °C. - ¹H-NMR: δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 12.48 (s, 1H, NH), 8.57 (dd, ³J_{H,F} = 12.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.6 Hz, 1H, H-3), 8.12 (dd, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ⁴J_{H,F} = 6.8 Hz, 1H, H-6), 7.17-7.13 (m, 3H, H-3', H-4'), 7.07 (ddd, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, ³J_{H,F} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.6 Hz, 1H, H-5), 4.41 (s, 2H, CH₂), 3.22 (sept, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 2H, 2xCH), 1.18 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 12H, 2xCH(CH₃)₂). - ¹³C-NMR:



366

C₂₁H₂₄FNO₄
373.42 g/mol

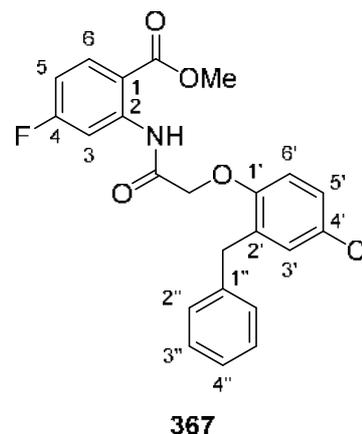
δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 168.4 (COOH), 167.7 (CONH), 164.9 (d, ¹J_{C,F} = 249.3 Hz, C-4), 151.5 (C-1'), 142.2 (d, ³J_{C,F} = 12.9 Hz, C-2), 141.1 (C-2'), 134.1 (d, ³J_{C,F} = 10.8 Hz, C-6), 125.4 (C-4'), 124.2 (C-3'), 113.1 (d, ⁴J_{C,F} = 2.2 Hz, C-1), 110.3 (d, ²J_{C,F} = 22.0 Hz, C-5), 106.4 (d, ²J_{C,F} = 28.5 Hz, C-3), 72.9 (CH₂), 26.2 (2xCH), 23.8 (2xCH(CH₃)₂). - ¹⁹F-NMR: δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -103.0 (m, Aryl-F). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3066, 2968, 2928, 2868, 1705, 1671, 1591, 1527, 1408, 1258, 1181, 1058, 875, 756. - HRMS (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 372.1616, gef.: 372.1620.

2-[(2-O-(2-Benzyl-4-chlorphenoxy)acetyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethyl- ester **367**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 196 mg (0.800 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethylester **308**, 197 mg (0.901 mmol) 2-Benzyl-4-chlorphenol, 591 mg (1.81 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 26 mg (0.070 mmol) TBAI in 9 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 280 mg (0.655 mmol, 82%) eines gelblichen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.64. - **Smp.:** 149 °C.

- **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 12.11 (s, 1H, NH), 8.61 (dd, ³J_{H,F} = 11.7 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.6 Hz, 1H, H-3), 8.05 (dd, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ⁴J_{H,F} = 6.5 Hz, 1H, H-6), 7.30-7.19 (m, 5H, H-2'', H-3'', H-4''), 7.15 (dd, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.6 Hz, 1H, H-5'), 7.01 (d, ⁴J_{H,H} = 2.5 Hz, 1H, H-3'), 6.86-6.79 (m, 2H, H-5, H-6'), 4.62 (s, 2H, C(O)CH₂), 4.25 (s, 2H, CH₂), 3.81 (s, 3H, COOCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm]



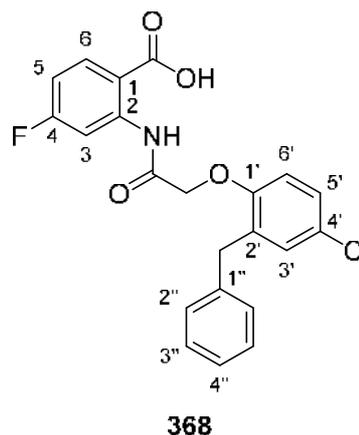
C₂₃H₁₉ClFNO₄
427.86 g/mol

(101 MHz, CDCl₃): 167.6 (C=O), 167.5 (CONH), 166.3 (d, ¹J_{C,F} = 253.5 Hz, C-4), 153.7 (C-1'), 142.6 (d, ³J_{C,F} = 13.0 Hz, C-2), 139.9 (C-1''), 133.3 (d, ³J_{C,F} = 10.6 Hz, C-6), 132.8 (C-2'), 130.7 (C-3'), 129.3 (C-2''), 128.6 (C-3''), 127.3 (C-4'), 127.2 (C-5'), 126.4 (C-4''), 113.0 (C-6'), 112.1 (d, ⁴J_{C,F} = 3.0 Hz, C-1), 110.7 (d, ²J_{C,F} = 22.5 Hz, C-5), 108.1 (d, ²J_{C,F} = 28.2 Hz, C-3), 68.5 (C(O)CH₂), 52.5 (COOCH₃), 35.4 (CH₂). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -100.8 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3251, 3112, 3033, 2955, 2912, 1699, 1685, 1600, 1490, 1424, 1274, 1232, 1126, 784. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 428.1060, gef.: 428.1072.

2-[(2-O-(2-Benzyl-4-chlorphenoxy)acetyl)amino]-4-fluorbenzoesäure **368**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 240 mg (0.561 mmol) 2-[(2-O-(2-Benzyl-4-chlorphenoxy)acetyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethylester **367** in 2 mL THF und 1.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 129 mg (0.312 mmol, 56%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 v/v): 0.58. - **Smp.:** 192 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 13.79 (brs, 1H, COOH), 12.18 (s, 1H, NH), 8.51 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 12.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz, 1H, H-3), 8.10 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 6.8$ Hz, 1H, H-6), 7.28-7.24 (m, 5H, H-5', H-2'', H-3''), 7.19-7.15 (m, 1H, H-4''), 7.13 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz, 1H, H-3'), 7.08-7.04 (m, 2H, H-5, H-6'), 4.77 (s, 2H, C(O)CH_2), 4.17 (s, 2H, CH_2). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 168.7 (COOH), 167.5 (CONH), 164.9 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 249.4$ Hz, C-4), 153.6 (C-1'), 142.2 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 13.0$ Hz, C-2), 140.0 (C-1''), 134.1 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 10.8$ Hz, C-6), 132.4 (C-2'), 129.8 (C-3'), 128.9 (C-2''), 128.4 (C-3''), 127.1 (C-5'), 126.1 (C-4''), 125.3 (C-4'), 114.2 (C-6'), 113.0 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 2.2$ Hz, C-1), 110.3 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22.0$ Hz, C-5), 106.5 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 28.4$ Hz, C-3), 68.0 (C(O)CH_2), 34.6 (CH_2). - **$^{19}\text{F-NMR}$:** δ [ppm] (565 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): -102.8 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3110, 3031, 2914, 1697, 1669, 1600, 1531, 1488, 1454, 1232, 1127, 995, 879, 700. - **HRMS** (ESI^- , m/z): $[\text{M-H}]^-$ ber.: 412.0757, gef.: 412.0760.



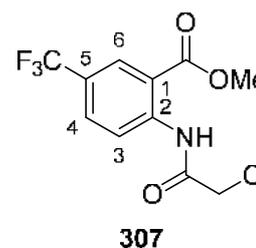
$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}_4$
413.83 g/mol

5.2.3.1.6 Synthesen der 5-Trifluormethyl-substituierten Phenoxyacetyl-Anthranilsäurederivate

2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-trifluormethylbenzoesäuremethylester 307

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 15, Variante b durchgeführt. Es wurden 1.84 g (8.38 mmol) 2-Amino-5-trifluormethylbenzoesäuremethylester **302**, 5.79 g (41.9 mmol) Kaliumcarbonat und 1.7 mL (2.4 g, 21 mmol) Chloracetylchlorid in 100 mL Aceton eingesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Kristallisation aus Ethylacetat/Petrolether gereinigt.

Ausbeute: 1.77 g (5.98 mmol, 71%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.49. - **Smp.:** 122 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 12.05 (s, 1H, NH), 8.88 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, 1H, H-3), 8.34 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 2.0$ Hz, 1H, H-6), 7.80 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, 1H, H-4), 4.23 (s, 2H, CH_2),



$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{NO}_3$
295.64 g/mol

4.00 (s, 3H, COOCH₃). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 167.5 (C=O), 165.9 (CONH), 143.2 (C-2), 131.3 (q, ³J_{C,F} = 3.6 Hz, C-4), 128.5 (q, ³J_{C,F} = 3.9 Hz, C-6), 125.2 (d, ²J_{C,F} = 47.0 Hz, C-5), 123.6 (d, ¹J_{C,F} = 272.6 Hz, CF₃), 120.8 (C-3), 115.9 (C-1), 53.1 (COOCH₃), 43.3 (CH₂). - ¹⁹F-NMR: δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -62.5 (m, Aryl-CF₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3201, 3008, 2954, 1684, 1593, 1518, 1345, 1310, 1290, 1253, 1115, 1095, 1080, 956, 919, 792. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M-OMe]⁺ ber.: 264.0039, gef.: 264.0041.

(rac)-2-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-(trifluormethyl)benzoesäuremethylester 339

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.677 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-(trifluormethyl)benzoesäuremethylester **307**, 0.11 mL (0.11 g, 0.74 mmol) (*rac*)-2-*sek*-Butylphenol, 525 mg (1.49 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 25 mg (0.068 mmol) TBAI in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 → 1:2 v/v).

Ausbeute: 248 mg (0.607 mmol, 90%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (PE/CH₂Cl₂ 1:1 v/v): 0.27. -

Smp.: 112 °C. - ¹H-NMR: δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃):

12.06 (s, 1H, NH), 8.99 (d, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, 1H, H-3), 8.32

(d, ⁴J_{H,H} = 1.9 Hz, 1H, H-6), 7.81 (dd, ³J_{H,H} = 8.9 Hz,

⁴J_{H,H} = 2.2 Hz, 1H, H-4), 7.28-7.25 (m, 1H, H-3'),

7.18-7.15 (m, 1H, H-5'), 7.05-7.02 (m, 1H, H-4'), 6.87 (dd,

³J_{H,H} = 8.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.7 Hz, 1H, H-6'), 4.71-4.65 (m,

2H, C(O)CH₂), 3.92 (s, 3H, COOCH₃), 3.56 (sext, ³J_{H,H} =

7.0 Hz, 1H, CH), 1.74-1.60 (m, 2H, CH₂), 1.27 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 3H, CHCH₃), 0.90 (t,

³J_{H,H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 168.4 (CONH),

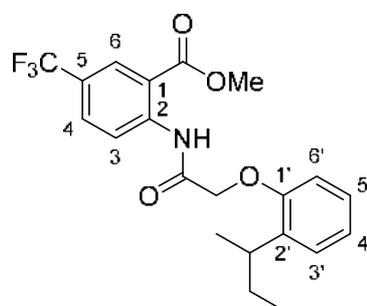
167.0 (C=O), 154.8 (C-1'), 143.2 (C-2), 136.9 (C-2'), 131.0 (q, ³J_{C,F} = 3.3 Hz, C-

4), 128.8 (q, ³J_{C,F} = 4.0 Hz, C-6), 127.2 (C-3'), 126.6 (C-5'), 125.1 (d, ²J_{C,F} = 34.1 Hz,

C-5), 123.6 (d, ¹J_{C,F} = 271.8 Hz, CF₃), 122.4 (C-4'), 121.1 (C-3), 115.8 (C-1), 112.1

(C-6'), 68.7 (COOCH₃), 52.6 (C(O)CH₂), 32.4 (CH), 30.1 (CH₂), 21.1 (CHCH₃), 12.1

(CH₂CH₃). - ¹⁹F-NMR: δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -62.5 (m, Aryl-CF₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]:



339

C₂₁H₂₂F₃NO₄
409.41 g/mol

3263, 2958, 2932, 2873, 1703, 1592, 1534, 1488, 1343, 1314, 1255, 1220, 1122, 1095, 1044, 848, 795. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 410.1576, gef.: 410.1574.

(rac)-2-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-(trifluormethyl)-benzoesäure 340

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.489 mmol) (rac)-2-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-(trifluormethyl)-benzoesäuremethylester **339** in 2 mL THF und 1.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 65 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 67 mg (0.17 mmol, 35%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v):

0.24. - **Smp.:** 115 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz,

DMSO-*d*₆): 14.13 (brs, 1H, COOH), 12.07 (s, 1H, NH),

8.88 (d, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, 1H, H-3), 8.26 (d, ⁴J_{H,H} = 2.2 Hz,

1H, H-6), 8.01 (dd, ³J_{H,H} = 9.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.3 Hz, 1H, H-

4), 7.22 (dd, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, 1H, H-3'),

7.18-7.14 (m, 1H, H-5'), 7.02-6.97 (m, 2H, H-4', H-6'),

4.81-4.73 (m, 2H, C(O)CH₂), 3.39 (sext, ³J_{H,H} = 7.0 Hz,

1H, CH), 1.66-1.50 (m, 2H, CH₂), 1.19 (d, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 3H, CHCH₃), 0.81 (t, ³J_{H,H} =

7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 168.2 (CONH),

167.9 (COOH), 154.8 (C-1'), 143.2 (C-2), 135.9 (C-1'), 130.7 (q, ³J_{C,F} = 4.0 Hz, C-4),

127.9 (q, ³J_{C,F} = 3.7 Hz, C-6), 126.7 (C-3'), 126.6 (C-5'), 123.7 (d, ¹J_{C,F} = 271.9 Hz,

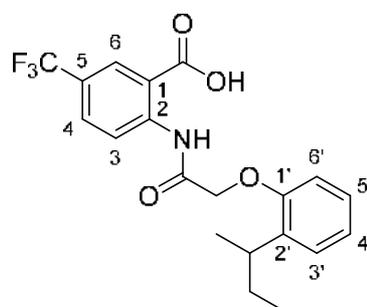
CF₃), 123.1 (d, ²J_{C,F} = 33.1 Hz, C-5), 121.9 (C-4'), 120.6 (C-3), 117.0 (C-1), 112.9 (C-

6'), 68.6 (C(O)CH₂), 32.1 (CH), 29.4 (CH₂), 20.6 (CHCH₃), 11.9 (CH₂CH₃). - **¹⁹F-**

NMR: δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -60.9 (m, Aryl-CF₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2963, 2930,

2876, 1718, 1650, 1589, 1525, 1488, 1450, 1328, 1290, 1210, 1177, 1121, 1091,

839, 749. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 394.1271, gef.: 394.1279.



340

C₂₀H₂₀F₃NO₄
395.38 g/mol

2-[(2-O-(2-Cyclopentylphenoxy)acetyl)amino]-5-(trifluormethyl)benzoesäuremethylester **341**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 205 mg (0.693 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-(trifluormethyl)benzoesäuremethylester **307**, 127 mg (0.783 mmol) 2-Cyclopentylphenol, 481 mg (1.48 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 28 mg (0.076 mmol) TBAI in 8 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 1:1).

Ausbeute: 75 mg (0.18 mmol, 26%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.75. - **Smp.:** 125 °C.

- **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 12.04 (s, 1H, NH),

8.99 (d, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, 1H, H-3), 8.33 (d, ⁴J_{H,H} = 1.9 Hz,

1H, H-6), 7.81 (dd, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.1 Hz, 1H, H-

4), 7.33 (dd, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, 1H, H-3'),

7.18-7.14 (m, 1H, H-5'), 7.04-7.01 (m, 1H, H-4'), 6.86 (dd,

³J_{H,H} = 8.3 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.1 Hz, 1H, H-6'), 4.69 (s, 2H,

C(O)CH₂), 3.92 (s, 3H, COOCH₃), 3.83-3.77 (m, 1H, CH),

2.18-2.14 (m, 2H, CHCH₂), 1.87-1.69 (m, 4H, 2xCHCH₂CH₂), 1.63-1.58 (m, 2H,

CHCH₂). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 168.5 (CONH), 167.1 (COOCH₃),

155.1 (C-1'), 143.3 (C-2), 135.8 (C-2'), 131.0 (q, ³J_{C,F} = 3.6 Hz, C-4), 128.2 (q, ³J_{C,F} =

4.0 Hz, C-6), 127.3 (C-3'), 126.8 (C-5'), 125.3 (d, ²J_{C,F} = 34.3 Hz, C-5), 123.7 (d,

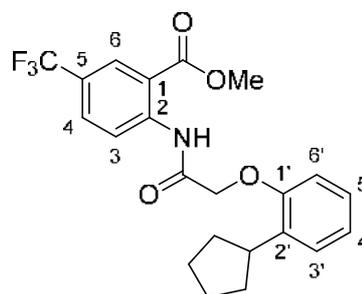
¹J_{C,F} = 271.5 Hz, CF₃), 122.5 (C-4'), 121.3 (C-3), 115.9 (C-1), 112.0 (C-6'), 68.6

(C(O)CH₂), 52.8 (COOCH₃), 37.9 (CH), 33.9 (CHCH₂), 25.8 (CHCH₂CH₂). - **¹⁹F-NMR:**

δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -32.4 (m, Aryl-CF₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3265, 2956, 2865,

1704, 1598, 1542, 1491, 1437, 1352, 1313, 1290, 1257, 1122, 974, 848, 796, 756. -

HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 422.1574, gef.: 422.1570.



341

C₂₂H₂₂F₃NO₄
421.42 g/mol

2-[(2-O-(2-Cyclopentylphenoxy)acetyl)amino]-5-(trifluormethyl)benzoesäure **342**

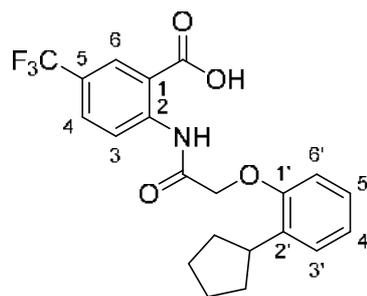
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 75 mg (0.18 mmol) 2-[(2-O-(2-Cyclopentylphenoxy)acetyl)amino]-5-(trifluormethyl)benzoesäuremethylester **341** in 1 mL THF und 1.1 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan&Methanol/Petrolether.

Ausbeute: 30 mg (0.074 mmol, 41%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.55.

- **Smp.:** 188 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆):

14.11 (brs, 1H, COOH), 12.11 (s, 1H, NH), 8.89 (d, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, 1H, H-3), 8.25 (d, ⁴J_{H,H} = 2.0 Hz, 1H, H-6), 8.01 (dd, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.2 Hz, 1H, H-4), 7.26 (dd, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.4 Hz, 1H, H-3'), 7.17-7.14 (m, 1H, H-5'), 6.98-6.95 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.78 (s, 2H, C(O)CH₂), 3.63-3.57 (m, 1H, CH), 2.06-2.01 (m, 2H, CHCH₂), 1.76-1.65 (m, 4H, 2xCHCH₂CH₂), 1.56-1.49 (m, 2H, CHCH₂). - **¹³C-NMR:**

δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 168.3 (CONH), 167.9 (COOH), 155.1 (C-1'), 143.2 (C-2), 134.5 (C-2'), 130.7 (q, ³J_{C,F} = 3.8 Hz, C-4), 128.0 (q, ³J_{C,F} = 4.0 Hz, C-6), 126.7 (C-3'), 126.6 (C-5'), 123.8 (d, ¹J_{C,F} = 271.6 Hz, CF₃), 123.1 (d, ²J_{C,F} = 32.4 Hz, C-5), 121.8 (C-4'), 120.6 (C-3), 117.0 (C-1), 112.6 (C-6'), 68.4 (C(O)CH₂), 37.8 (CH), 32.9 (CHCH₂), 24.9 (CHCH₂CH₂). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -60.9 (m, Aryl-CF₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3070, 2953, 2870, 1702, 1681, 1594, 1527, 1490, 1325, 1223, 1126, 846, 751. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 406.1274, gef.: 406.1290.

**342**

C₂₁H₂₀F₃NO₄
407.39 g/mol

2-[(2-O-(Naphthyl-1-oxy)acetyl)amino]-5-(trifluormethyl)benzoesäuremethylester 343

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 198 mg (0.670 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-(trifluormethyl)benzoesäuremethylester **307**, 113 mg (0.784 mmol) 1-Naphthol, 496 mg (1.52 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 35 mg (0.095 mmol) TBAI in 8 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 200 mg (0.496 mmol, 74%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.68. - **Smp.:**

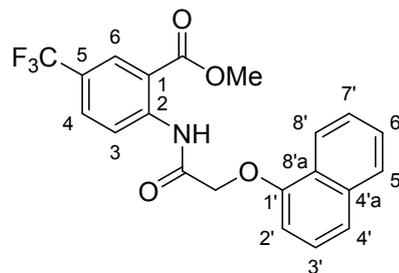
148 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 12.30 (s,

1H, NH), 9.02 (d, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, 1H, H-3), 8.79-8.78

(m, 1H, H-8'), 8.34 (d, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-6), 7.86-

7.81 (m, 2H, H-4, H-5'), 7.58-7.52 (m, 3H, H-4', H-6', H-

7'), 7.39 (t, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 1H, H-3'), 6.86 (d, ³J_{H,H} =

**343**

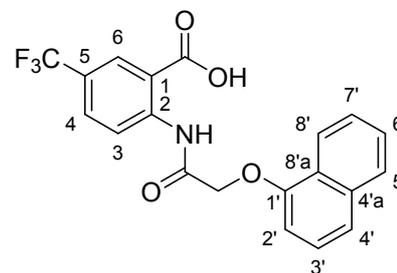
C₂₁H₁₆F₃NO₄
403.36 g/mol

7.6 Hz, 1H, H-2'), 4.85 (s, 2H, CH₂), 3.95 (s, 3H, COOCH₃). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 167.9 (CONH), 167.3 (COOCH₃), 153.1 (C-1'), 143.3 (C-2), 134.8 (C-4'a), 131.3 (q, ³J_{C,F} = 3.6 Hz, C-4), 128.4 (q, ³J_{C,F} = 3.7 Hz, C-6), 127.6 (C-5'), 126.9 (C-6'), 125.7 (C-3'), 125.6 (C-7'), 125.5 (C-8'a), 125.3 (d, ²J_{C,F} = 33.8 Hz, C-5), 123.7 (d, ¹J_{C,F} = 271.2 Hz, CF₃), 122.6 (C-8'), 122.1 (C-4'), 121.2 (C-3), 116.0 (C-1), 105.5 (C-2'), 68.1 (CH₂), 52.8 (COOCH₃). - ¹⁹F-NMR: δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -62.4 (m, Aryl-CF₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3256, 3107, 3053, 2952, 2918, 2851, 1707, 1689, 1595, 1344, 1264, 1227, 1097, 1028, 977, 843, 788, 767, 701, 598. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 404.1104, gef.: 404.1097.

2-[(2-O-(Naphthyl-1-oxyl)acetyl)amino]-5-(trifluormethyl)benzoesäure 344

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 186 mg (0.461 mmol) 2-[(2-O-(Naphthyl-1-oxyl)acetyl)amino]-5-(trifluormethyl)benzoesäuremethylester **343** in 3 mL THF und 1.6 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 90 mg (0.23 mmol, 50%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.49. - **Smp.:** 245 °C. - ¹H-NMR: δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 14.32 (s, 1H, COOH), 12.37 (s, 1H, NH), 8.95 (d, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, 1H, H-3), 8.63-8.61 (m, 1H, H-8'), 8.27 (d, ⁴J_{H,H} = 2.0 Hz, 1H, H-6), 8.03 (dd, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.2 Hz, 1H, H-4), 7.92-7.90 (m, 1H, H-5'), 7.58-7.55 (m, 3H, H-4', H-6', H-7'), 7.44 (t, ³J_{H,H} =



344

C₂₀H₁₄F₃NO₄
389.33 g/mol

8.0 Hz, 1H, H-3'), 7.07 (d, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, 1H, H-2'), 4.98 (s, 2H, CH₂). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 168.3 (COOH), 167.7 (CONH), 152.6 (C-1') 143.3 (C-2), 134.1 (C-4'a), 130.9 (q, ³J_{C,F} = 3.8 Hz, C-4), 128.0 (q, ³J_{C,F} = 3.9 Hz, C-6), 127.4 (C-5') 126.6 (C-6'), 126.0 (C-3'), 125.6 (C-7'), 124.7 (C-8'a), 123.8 (d, ¹J_{C,F} = 271.8 Hz, CF₃), 123.1 (d, ²J_{C,F} = 32.8 Hz, C-5), 122.0 (C-8'), 121.3 (C-4'), 120.6 (C-3), 116.9 (C-1), 106.1 (C-2'), 67.8 (CH₂). - ¹⁹F-NMR: δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -60.9 (m, Aryl-CF₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3209, 3064, 2917, 2850, 1702, 1676, 1600, 1532, 1384, 1330, 1194, 1112, 839, 789, 756, 665. - HRMS (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 388.0802, gef.: 388.0801.

2-[(2-O-(Naphthyl-2-oxy)acetyl)amino]-5-(trifluormethyl)benzoesäuremethylester **345**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 198 mg (0.670 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-(trifluormethyl)benzoesäuremethylester **307**, 110 mg (0.763 mmol) 2-Naphthol, 482 mg (1.48 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 32 mg (0.087 mmol) TBAI in 8 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 230 mg (0.570 mmol, 84%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.59. -

Smp.: 162 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃):

12.33 (s, 1H, NH), 8.99 (d, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, 1H, H-3),

8.33 (d, ⁴J_{H,H} = 1.9 Hz, 1H, H-6), 7.84 (d, ³J_{H,H} =

8.9 Hz, 1H, H-4'), 7.81-7.79 (m, 2H, H-4, H-5'), 7.76

(d, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 1H, H-8'), 7.49-7.46 (m, 1H, H-7'),

7.44 (dd, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.6 Hz, 1H, H-3'),

7.40-7.38 (m, 1H, H-6'), 7.21 (d, ⁴J_{H,H} = 2.5 Hz, 1H, H-1'), 4.79 (s, 2H, CH₂), 4.00 (s,

3H, COOCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 168.0 (CONH), 167.3

(COOCH₃), 155.2 (C-2'), 143.2 (C-2), 134.4 (C-8'a), 131.3 (q, ³J_{C,F} = 3.3 Hz, C-4),

130.1 (C-4'), 129.8 (C-4'a), 128.4 (q, ³J_{C,F} = 3.5 Hz, C-6), 127.9 (C-5'), 127.1 (C-8'),

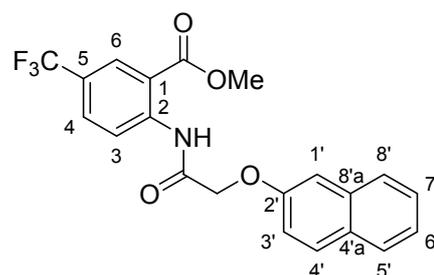
126.9 (C-7'), 125.2 (d, ²J_{C,F} = 33.5 Hz, C-5), 124.5 (C-6'), 123.7 (d, ¹J_{C,F} = 271.4 Hz,

CF₃), 120.8 (C-3), 118.7 (C-3'), 115.9 (C-1), 107.6 (C-1'), 67.8 (CH₂), 52.9

(COOCH₃). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -62.4 (m, Aryl-CF₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]:

3256, 3220, 3060, 2955, 2916, 1695, 1595, 1531, 1343, 1316, 1298, 1261, 1232,

1096, 839, 809, 743. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 404.1104, gef.: 404.1114.



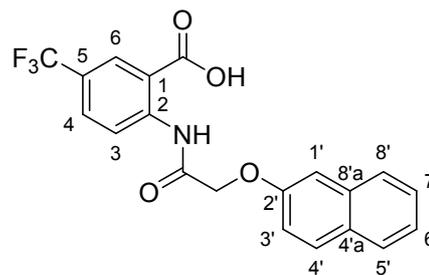
345

C₂₁H₁₆F₃NO₄
403.36 g/mol

2-[(2-O-(Naphthyl-2-oxy)acetyl)amino]-5-(trifluormethyl)benzoesäure **346**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 179 mg (0.443 mmol) 2-[(2-O-(Naphthyl-2-oxy)acetyl)amino]-5-(trifluormethyl)benzoesäuremethylester **345** in 2.5 mL THF und 1.7 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 76 mg (0.20 mmol, 44%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 v/v): 0.43. - **Smp.:** 276 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 12.50 (s, 1H, NH), 8.92 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, 1H, H-3), 8.25 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 2.0$ Hz, 1H, H-6), 8.00 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, 1H, H-4), 7.91 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.0$ Hz, 1H, H-4'), 7.86 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, 1H, H-5'), 7.82 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, 1H, H-8'), 7.50-7.47 (m, 1H, H-7'), 7.45 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz, 1H, H-1'), 7.40-7.36 (m, 2H, H-3', H-6'), 4.91 (s, 2H, CH_2). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 168.3 (COOH), 167.7 (CONH), 154.8 (C-2'), 143.3 (C-2), 134.0 (C-8'a), 130.9 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 3.2$ Hz, C-4), 129.6 (C-4'), 129.0 (C-4'a), 128.1 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 3.8$ Hz, C-6), 127.6 (C-5'), 126.9 (C-8'), 126.6 (C-7'), 124.2 (C-6'), 123.8 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 271.3$ Hz, CF_3), 123.0 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 32.8$ Hz, C-5), 120.1 (C-3), 118.4 (C-3'), 116.8 (C-1), 107.6 (C-1'), 67.2 (CH_2). - **$^{19}\text{F-NMR}$:** δ [ppm] (565 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): -60.9 (m, Aryl- CF_3). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3264, 3065, 2920, 2852, 1704, 1680, 1593, 1528, 1409, 1296, 1265, 1127, 843, 808, 796, 746, 681, 472. - **HRMS** (ESI^- , m/z): $[\text{M-H}]^-$ ber.: 388.0802, gef.: 388.0794.

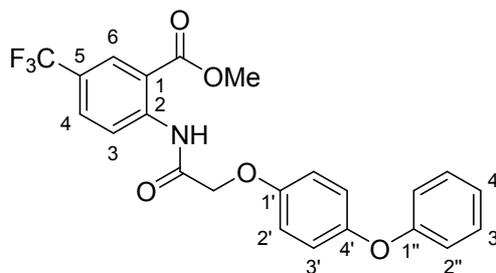
**346**

$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_4$
389.33 g/mol

2-[(2-O-(4-Phenoxyphenoxy)acetyl)amino]-5-(trifluoromethyl)benzoesäuremethylester **347**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 203 mg (0.687 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-(trifluoromethyl)benzoesäuremethylester **307**, 140 mg (0.752 mmol) 4-Phenoxyphenol, 472 mg (1.45 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 29 mg (0.079 mmol) TBAI in 8 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel ($\text{PE}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:1 v/v).

Ausbeute: 209 mg (0.469 mmol, 68%) eines beigen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.66. - **Smp.:** 96 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl_3): 12.28 (s, 1H, NH), 8.97 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, 1H, H-3), 8.34 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 1.9$ Hz, 1H, H-6), 7.80 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} =$

**347**

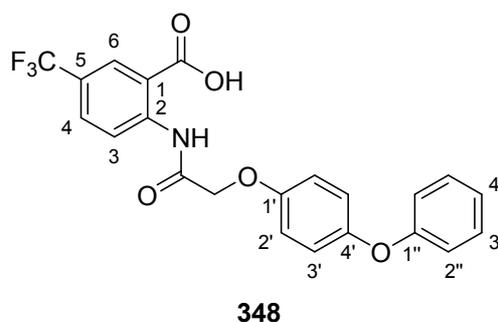
$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5$
445.39 g/mol

2.1 Hz, 1H, H-4), 7.33-7.30 (m, 2H, H-3''), 7.08-7.06 (m, 3H, H-2', H-4''), 7.04-7.02 (m, 2H, H-3'), 6.97-6.95 (m, 2H, H-2''), 4.65 (s, 2H, CH₂), 4.00 (s, 3H, COOCH₃). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 168.0 (CONH), 167.3 (COOCH₃), 158.2 (C-1''), 153.5 (C-1'), 151.8 (C-4'), 143.2 (C-2), 131.3 (q, ³J_{C,F} = 3.3 Hz, C-4), 129.8 (C-3''), 128.5 (q, ³J_{C,F} = 4.1 Hz, C-6), 125.2 (d, ²J_{C,F} = 33.5 Hz, C-5), 123.7 (d, ¹J_{C,F} = 272.0 Hz, CF₃), 123.0 (C-4''), 120.9 (C-3'), 120.8 (C-3), 118.1 (C-2''), 116.2 (C-2'), 115.9 (C-1), 68.4 (CH₂), 52.9 (COOCH₃). - ¹⁹F-NMR: δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -62.4 (m, Aryl-CF₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3257, 3074, 2956, 1702, 1593, 1529, 1503, 1343, 1295, 1217, 1123, 1097, 846, 795. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 446.1210, gef.: 446.1224.

2-[(2-O-(4-Phenoxyphenoxy)acetyl)amino]-5-(trifluormethyl)benzoesäure **348**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 163 mg (0.366 mmol) 2-[(2-O-(4-Phenoxyphenoxy)acetyl)amino]-5-(trifluormethyl)benzoesäuremethylester **347** in 1.5 mL THF und 1.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 118 mg (0.272 mmol, 74%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.49. - **Smp.:** 236 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 14.37 (brs, 1H, COOH), 12.40 (s, 1H, NH), 8.91 (d, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, 1H, H-3), 8.26 (d, ⁴J_{H,H} = 2.1 Hz, 1H, H-6), 8.01 (dd, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.2 Hz, 1H, H-4), 7.37-7.33 (m, 2H, H-3''), 7.15-7.12 (m, 2H,



348
C₂₂H₁₆F₃NO₅
431.37 g/mol

H-2'), 7.09-7.04 (m, 3H, H-3', H-4''), 6.94-6.92 (m, 2H, H-2''), 4.77 (s, 2H, CH₂). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 168.3 (COOH), 167.8 (CONH), 157.8 (C-1''), 153.3 (C-1'), 150.4 (C-4'), 143.3 (C-2), 131.0 (q, ³J_{C,F} = 3.3 Hz, C-4), 129.9 (C-3''), 128.1 (q, ³J_{C,F} = 3.1 Hz, C-6), 123.8 (d, ¹J_{C,F} = 271.8 Hz, CF₃), 123.0 (d, ²J_{C,F} = 32.5 Hz, C-5), 122.7 (C-4''), 120.8 (C-3'), 120.1 (C-3), 117.4 (C-2''), 116.7 (C-1), 116.2 (C-2'), 67.7 (CH₂). - ¹⁹F-NMR: δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -60.9 (m, Aryl-

CF₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3273, 3067, 2988, 2915, 1681, 1589, 1528, 1504, 1323, 1218, 1130, 847, 830, 692. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 430.0908, gef.: 430.0903.

2-[(2-O-(2,-Diisopropylphenoxy)acetyl)amino]-5-(trifluormethyl)benzoesäuremethylester 349

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.676 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-(trifluormethyl)benzoesäuremethylester **307**, 0.15 mL (0.14 g, 0.79 mmol) 2,6-Diisopropylphenol, 493 mg (1.51 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 27 mg (0.073 mmol) TBAI in 8 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 4 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 → 1:1 v/v).

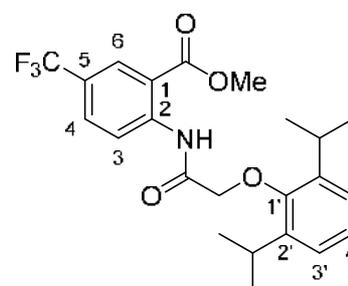
Ausbeute: 220 mg (0.503 mmol, 74%) eines gelben Feststoffes. - **DC**: R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.73. - **Smp.**: 128 °C.

- **¹H-NMR**: δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 12.36 (s, 1H, NH), 9.03 (d, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, 1H, H-3), 8.36 (d, ⁴J_{H,H} = 1.9 Hz, 1H, H-6), 7.83 (dd, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.1 Hz, 1H, H-4), 7.19-7.15 (m, 3H, H-3', H-4'), 4.46 (s, 2H, CH₂), 3.92 (s, 3H, COOCH₃), 3.28 (sept, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 2H, 2xCH), 1.27 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 12H, 2xCH(CH₃)₂).

- **¹³C-NMR**: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 168.5 (CONH), 167.0 (COOCH₃),

151.6 (C-1'), 143.2 (C-2), 141.7 (C-2'), 131.1 (q, ⁴J_{C,F} = 3.4 Hz, C-4), 128.4 (q, ³J_{C,F} = 4.1 Hz, C-6), 125.7 (C-4'), 125.2 (d, ²J_{C,F} = 33.1 Hz, C-5), 124.5 (C-3'), 123.8 (d, ¹J_{C,F} = 271.4 Hz, CF₃), 121.1 (C-3), 116.2 (C-1), 73.2 (CH₂), 52.8 (COOCH₃), 26.9 (2xCH), 24.2 (2xCH(CH₃)₂).

- **¹⁹F-NMR**: δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -62.4 (m, Aryl-CF₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3258, 2963, 2929, 2870, 1703, 1593, 1526, 1470, 1439, 1342, 1292, 1256, 1173, 1124, 1095, 1058, 847, 800, 764, 706. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 438.1887, gef.: 438.1884.



349

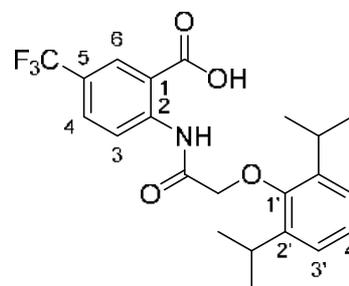
C₂₃H₂₆F₃NO₄
437.46 g/mol

2-[(2-O-(2,-Diisopropylphenoxy)acetyl)amino]-5-(trifluormethyl)benzoesäure 350

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 171 mg (0.391 mmol) 2-[(2-O-(2,6-Diisopropylphenoxy)acetyl)amino]-5-(trifluormethyl)-

benzoesäuremethylester **349** in 1.9 mL THF und 1.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Ethylacetat/Petrolether.

Ausbeute: 89 mg (0.21 mmol, 51%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.65. - **Smp.:** 201 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 14.08 (brs, 1H, COOH), 12.51 (s, 1H, NH), 8.95 (d, ³ $J_{H,H}$ = 8.8 Hz, 1H, H-3), 8.28 (d, ⁴ $J_{H,H}$ = 2.1 Hz, 1H, H-6), 8.02 (dd, ³ $J_{H,H}$ = 8.9 Hz, ⁴ $J_{H,H}$ = 2.2 Hz, 1H, H-4), 7.18-7.13 (m, 3H, H-3', H-4'), 4.44 (s, 2H, CH₂), 3.24 (sept, ³ $J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 2H, 2xCH), 1.19 (d, ³ $J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 12H, 2xCH(CH₃)₂). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz,

**350**

C₂₂H₂₄F₃NO₄
423.43 g/mol

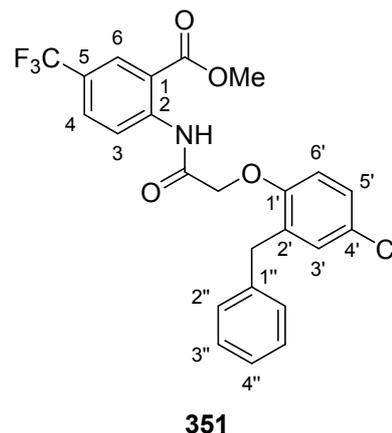
DMSO-*d*₆): 168.0 (COOH), 167.8 (CONH), 151.5 (C-1'), 143.2 (C-2), 141.1 (C-2'), 130.8 (q, ³ $J_{C,F}$ = 3.3 Hz, C-4), 128.1 (q, ³ $J_{C,F}$ = 3.8 Hz, C-6), 125.4 (C-4'), 124.2 (C-3'), 123.8 (d, ¹ $J_{C,F}$ = 271.2 Hz, CF₃), 123.1 (d, ² $J_{C,F}$ = 33.0 Hz, C-5), 120.4 (C-3), 117.1 (C-1), 73.0 (CH₂), 26.2 (2xCH), 23.8 (2xCH(CH₃)₂). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -60.9 (m, Aryl-CF₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3113, 3067, 2966, 2871, 1703, 1594, 1527, 1466, 1437, 1385, 1325, 1177, 1128, 1095, 847, 764, 669. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 422.1584, gef.: 422.1570.

2-[(2-O-(2-Benzyl-4-chlorphenoxy)acetyl)amino]-5-(trifluormethyl)benzoesäuremethylester **351**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 201 mg (0.680 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-(trifluormethyl)benzoesäuremethylester **307**, 174 mg (0.796 mmol) 2-Benzyl-4-chlorphenol, 488 mg (1.50 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 25 mg (0.068 mmol) TBAI in 8 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 1:1 v/v).

Ausbeute: 211 mg (0.442 mmol, 65%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH₂Cl₂): 0.64. - **Smp.:** 144 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 12.09 (s, 1H, NH), 8.95 (d, ³ $J_{H,H}$ = 8.9 Hz, 1H, H-3), 8.30 (d, ⁴ $J_{H,H}$ = 1.4 Hz, 1H, H-6), 7.80 (dd, ³ $J_{H,H}$ = 8.9 Hz, ⁴ $J_{H,H}$ = 1.5 Hz, 1H, H-4), 7.30-7.27 (m, 2H, H-3'), 7.24-7.20 (m, 3H, H-

2'', H-4''), 7.16 (dd, $^3J_{H,H} = 8.7$ Hz, $^4J_{H,H} = 2.5$ Hz, 1H, H-5'), 7.03 (d, $^4J_{H,H} = 2.5$ Hz, 1H, H-3'), 6.81 (d, $^3J_{H,H} = 8.8$ Hz, 1H, H-6'), 4.64 (s, 2H, C(O)CH₂), 4.25 (s, 2H, CH₂), 3.86 (s, 3H, COOCH₃). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 167.7 (CONH), 167.3 (COOCH₃), 153.7 (C-1'), 143.1 (C-2), 139.9 (C-1''), 132.8 (C-2'), 131.3 (q, $^3J_{C,F} = 3.3$ Hz, C-4), 130.7 (C-3'), 129.3 (C-2''), 128.6 (C-3''), 128.3 (q, $^3J_{C,F} = 4.0$ Hz, C-6), 127.4 (C-4'), 127.3 (C-5'), 126.4 (C-4''), 125.4 (d, $^2J_{C,F} = 33.3$ Hz, C-5), 123.7 (d, $^1J_{C,F} = 271.9$ Hz, CF₃), 121.1 (C-3), 115.9 (C-1), 113.1 (C-6'), 68.6 (C(O)CH₂), 52.9 (COOCH₃), 35.4 (CH₂). - $^{19}\text{F-NMR}$: δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -62.5 (m, Aryl-CF₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3266, 3062, 3029, 2954, 1699, 1595, 1526, 1487, 1439, 1342, 1230, 1123, 1095, 847, 795, 700. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 478.1028, gef.: 478.1018.

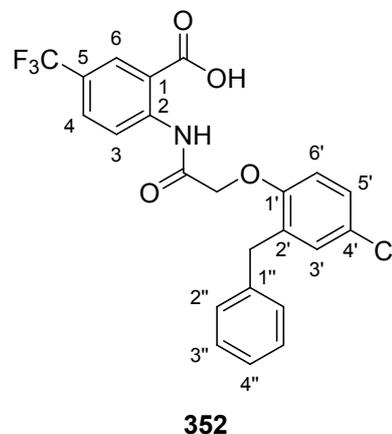


C₂₄H₁₉ClF₃NO₄
477.86 g/mol

2-[(2-O-(2-Benzyl-4-chlorophenoxy)acetyl)amino]-5-(trifluoromethyl)-benzoensäure **352**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 153 mg (0.320 mmol) 2-[(2-O-(2-Benzyl-4-chlorophenoxy)acetyl)amino]-5-(trifluoromethyl)-benzoensäuremethylester **351** in 2 mL THF und 1.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 92 mg (0.20 mmol, 62%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.57. - **Smp.:** 152 °C. - $^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 14.30 (brs, 1H, COOH), 12.15 (s, 1H, NH), 8.89 (d, $^3J_{H,H} = 8.8$ Hz, 1H, H-3), 8.26 (d, $^4J_{H,H} = 2.0$ Hz, 1H, H-6), 8.02 (dd, $^3J_{H,H} = 8.9$ Hz, $^4J_{H,H} = 2.2$ Hz, 1H, H-4), 7.28-7.24 (m, 5H, H-5', H-2'', H-3''), 7.19-7.15 (m, 1H, H-4''), 7.14 (d, $^4J_{H,H} = 2.7$ Hz, 1H, H-3'), 7.08 (d, $^3J_{H,H} = 8.8$ Hz, 1H, H-6'), 4.80 (s, 2H, C(O)CH₂), 4.17 (s, 2H, CH₂). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆):



C₂₃H₁₇ClF₃NO₄
463.84 g/mol

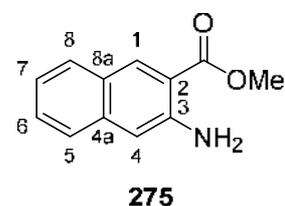
168.2 (COOH), 167.6 (CONH), 153.6 (C-1'), 143.2 (C-2), 140.0 (C-1''), 132.4 (C-2'), 130.9 (q, $^3J_{C,F} = 3.3$ Hz, C-4), 129.8 (C-3'), 128.9 (C-2''), 128.4 (C-3''), 128.0 (q, $^3J_{C,F} = 4.7$ Hz, C-6), 127.1 (C-5'), 126.1 (C-4''), 125.4 (C-4'), 123.7 (d, $^1J_{C,F} = 271.6$ Hz, CF₃), 123.2 (d, $^2J_{C,F} = 32.6$ Hz, C-5), 120.5 (C-3), 116.8 (C-1), 114.2 (C-6'), 68.0 (C(O)CH₂), 34.6 (CH₂). - **$^{19}\text{F-NMR}$** : δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -60.9 (m, Aryl-CF₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3035, 2907, 1709, 1650, 1594, 1532, 1485, 1324, 1286, 1184, 1122, 1090, 841, 794, 747, 664, 474. - **HRMS** (ESI⁺, *m/z*): [M+H]⁺ ber.: 464.0871, gef.: 464.0893.

5.2.3.1.7 Synthesen der 3-Phenoxyacetyl-amino-2-naphthoesäurederivate

3-Amino-2-naphthoesäuremethylester **275**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 12 durchgeführt. Es wurden 500 mg (2.67 mmol) 3-Amino-2-naphthoesäure **274** in 20 mL Methanol und 6 mL konz. Schwefelsäure eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h.

Ausbeute: 482 mg (2.40 mmol, 90%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.42. - **Smp.:** 91 °C. - **$^1\text{H-NMR}$** : δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8.46 (s, 1H, H-1), 7.80 (d, $^3J_{H,H} = 7.8$ Hz, 1H, H-8), 7.56 (d, $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 7.45-7.38 (m, 1H, H-6), 7.19-7.13 (m, 1H, H-7), 7.10 (s, 1H, H-4), 4.75, (brs, 2H, NH₂), 3.88 (s, 3H, CH₃). - **$^{13}\text{C-NMR}$** : δ [ppm]



C₁₂H₁₁NO₂
201.23 g/mol

(101 MHz, DMSO-*d*₆): 167.4 (C(O)OCH₃), 145.7 (C-3), 136.9 (C-4a), 132.7 (C-1), 129.2 (C-8), 128.8 (C-6), 125.1 (C-8a), 125.0 (C-5), 122.2 (C-7), 114.2 (C-2), 109.7 (C-4), 51.9 (C(O)OCH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3494, 3386, 3020, 2952, 2643, 2119, 1689, 1626, 1597, 1562, 1534, 1504, 1462, 1434, 1349, 1282, 1227, 1207, 1184, 1144, 1129, 1074, 1050, 745. - **HRMS** (ESI⁺, *m/z*): [M-OMe]⁺ ber.: 170.0606, gef.: 170.0600.

3-[(2-Chloracetyl)amino]-2-naphthoesäuremethylester **276**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 15, Variante b durchgeführt. Es wurden 462 mg (2.30 mmol) 3-Amino-2-naphthoesäuremethylester **275**, 1.58 g (11.5 mmol) Kaliumcarbonat und 0.46 mL (0.65 g, 5.8 mmol) Chloracetylchlorid in 23 mL Aceton

eingesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Kristallisation aus Ethylacetat/Petrolether gereinigt.

Ausbeute: 393 mg (1.42 mmol, 62%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.42. - **Smp.:** 146 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 11.85 (s, 1H, NH), 9.13 (s,

1H, H-4), 8.64 (s, 1H, H-1), 7.86-7.82 (m, 2H, H-5, H-8), 7.59-

7.55 (m, 1H, H-6), 7.47-7.43 (m, 1H, H-7), 4.26 (s, 2H, CH_2),

4.02 (s, 3H, COOCH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3):

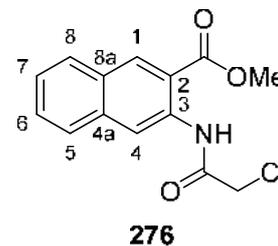
168.4 (C=O), 165.3 (CONH), 136.4 (C-4a), 135.2 (C-3),

133.5 (C-1), 129.5 (C-6), 129.0 (C-8), 129.0 (C-8a), 128.0 (C-5), 126.1 (C-7), 118.0

(C-4), 116.3 (C-2), 65.2 (COOCH_3), 43.5 (CH_2). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3182, 3121, 3055,

2959, 2902, 2866, 1663, 1596, 1531, 1514, 1406, 1362, 1323, 1267, 1248, 1109,

1017, 920, 829, 551. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber.: 300.0398, gef.: 300.0402.



$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$

277.70 g/mol

(rac)-3-[(2-O-(2-*sec*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-2-naphthoesäuremethyl- ester 277

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 170 mg (0.613 mmol) 3-[(2-Chloroacetyl)amino]-2-naphthoesäuremethylester **276**, 0.10 mL (0.10 g, 0.67 mmol) (*rac*)-2-*sec*-Butylphenol, 440 mg (1.35 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 23 mg (0.061 mmol) TBAI in 6 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/ CH_2Cl_2 2:1 v/v \rightarrow CH_2Cl_2).

Ausbeute: 198 mg (0.506 mmol, 83%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.38. - **Smp.:**

134 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 11.87 (s,

1H, NH), 9.26 (s, 1H, H-4), 8.64 (s, 1H, H-1), 7.88 (d,

$^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 1H, H-5), 7.84 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, 1H, H-

8), 7.60-7.56 (m, 1H, H-6), 7.47-7.43 (m, 1H, H-7), 7.27

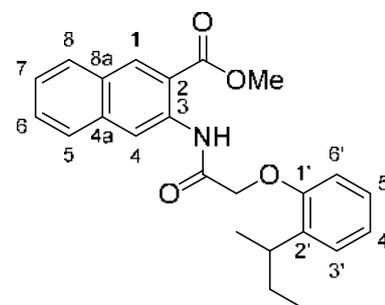
(dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, 1H, H-3'), 7.20-7.15

(m, 1H, H-5'), 7.03 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 1H, H-4'), 6.91 (d,

$^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, 1H, H-6'), 4.71 (s, 2H, C(O)CH_2), 3.95 (s,

3H, COOCH_3), 3.62 (sext, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 1H, CH), 1.78-1.60 (m, 2H, CH_2), 1.30 (d,

$^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 3H, CHCH_3), 0.93 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm]



$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_4$

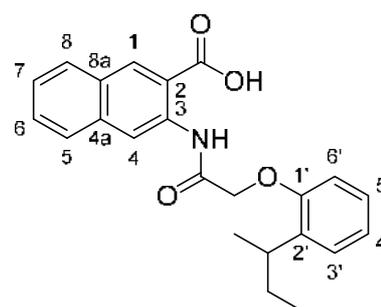
391.47 g/mol

(101 MHz, CDCl_3): 168.1 (COOCH_3), 168.0 (CONH) 155.2 (C-1'), 137.2 (C-2'), 136.5 (C-4a), 135.4 (C-8a), 133.2 (C-1), 129.3 (C-6), 129.0 (C-8), 128.9 (C-3), 127.9 (C-5), 127.2 (C-3'), 126.7 (C-5'), 125.9 (C-7), 122.3 (C-4'), 118.3 (C-4), 116.6 (C-2), 112.3 (C-6'), 69.0 (C(O)CH_2), 52.5 (COOCH_3), 32.6 (CH), 30.3 (CH_2), 21.3 (CHCH_3), 12.2 (CH_2CH_3). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3276, 2952, 2920, 2872, 2853, 1702, 1678, 1580, 1534, 1482, 1449, 1431, 1376, 1354, 1337, 1286, 1228, 1205, 1166, 1149, 1131, 1097, 743, 473. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 392.1857, gef.: 392.1857.

(rac)-3-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-2-naphthoesäure **273**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 162 mg (0.415 mmol) (rac)-3-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-2-naphthoesäuremethylester **277** in 1.7 mL THF und 1.2 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 108 mg (0.285 mmol, 69%) eines farblosen Feststoffes. - **DC**: R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.42. - **Smp.**: 186 °C. - **¹H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 13.72 (brs, 1H, COOH), 11.86 (s, 1H, NH), 9.11 (s, 1H, H-4), 8.73 (s, 1H, H-1), 8.04 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 7.92 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, 1H, H-8), 7.66-7.61 (m, 1H, H-6), 7.53-7.49 (m, 1H, H-7), 7.23 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz 1H, H-3'), 7.19-7.14 (m, 1H, H-5'), 7.03-6.97 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.81-4.72 (m, 2H, C(O)CH₂), 3.42 (sext, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 1H, CH), 1.69-1.50 (m, 2H, CH₂), 1.21 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.82 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 169.0 (COOH), 167.4 (CONH), 155.0 (C-1'), 135.8 (C-2'), 135.4 (C-4a), 135.3 (C-8a), 133.2 (C-1), 129.3 (C-6), 129.0 (C-5), 128.3 (C-3), 127.1 (C-8), 126.7 (C-5') 126.6 (C-3'), 125.7 (C-7), 121.8 (C-4'), 117.2 (C-4), 116.9 (C-2), 112.8 (C-6'), 68.7 (C(O)CH₂), 32.2 (CH), 29.5 (CH₂), 20.6 (CHCH₃), 11.9 (CH₂CH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3118, 3055, 2958, 2922, 2871, 1701, 1663, 1600, 1578, 1540, 1487, 1440, 1384, 1354, 1339, 1232, 1188, 1097, 1057, 1014, 798, 738, 474. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 378.1700, gef.: 378.1685.

**273**

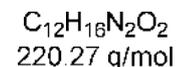
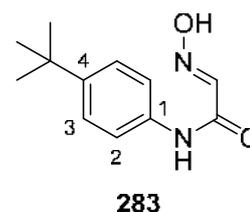
$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_4$
377.44 g/mol

5.2.3.1.8 Synthesen der 5-*tert*-Butyl-substituierten Phenoxyacetyl-Anthranilsäure-derivate

N*-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-2-(hydroxyimino)acetamid **283*

Es wurden 5.3 mL (5.0 g, 34 mmol) 4-*tert*-Butylanilin mit 3 mL konz. Salzsäure und 10 mL dest. Wasser emulgiert und auf 40 °C erwärmt. Anschließend wurden 5.98 g (36.1 mmol) Chloralhydrat mit 97 g (0.68 mol) Natriumsulfat in 100 mL dest. Wasser gelöst, ebenfalls auf 40 °C erwärmt und zu der Emulsion gegeben. Daraufhin wurden 7.36 g (106 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid in 26 mL dest. Wasser gelöst und zum Gemisch zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für zwei Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die organische Phase in Dichlormethan aufgenommen, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/CH₂Cl₂ 2:1 → CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v).

Ausbeute: 3.85 g eines roten Sirups, verunreinigt. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.42. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 8.59 (s, 1H, NH), 7.60 (s, 1H, N=CH), 7.46 (d, ³J_{H,H} = 8.3 Hz, 2H, H-2), 7.29 (d, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 2H, H-3), 1.26 (s, 9H, C(CH₃)₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 160.5 (CONH), 147.9 (C-4), 144.6 (C=N), 134.5 (C-1), 125.9 (C-3), 120.1 (C-2), 34.5 (C(CH₃)₃), 31.4 (C(CH₃)₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3052, 2958, 2903, 2866, 1666, 1597, 1531, 1513, 1461, 1407, 1363, 1267, 1249, 1109, 1017, 825, 796, 546. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 221.1285, gef.: 221.1290.



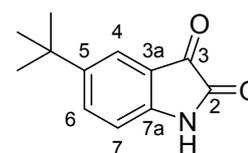
5-(*tert*-Butyl)indolin-2,3-dion **284**

Es wurden 43 mL konz. Schwefelsäure auf 60 °C erwärmt. Anschließend wurden portionsweise 3.85 g (17.5 mmol) *N*-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-2-(hydroxyimino)-acetamid **283** zur Schwefelsäure gegeben. Der Reaktionsansatz wurde für zwei Stunden bei 85 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung auf Eiswasser gegossen, filtriert und das Präzipitat getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 v/v).

Ausbeute: 286 mg (1.41 mmol, 4%) eines roten Feststoffes, leicht verunreinigt. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.39. -

Smp.: 52 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 8.51 (s, 1H, NH), 7.66 (d, ⁴J_{H,H} = 2.0 Hz, 1H, H-4), 7.61 (dd, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.2 Hz, 1H, H-6), 6.88 (d, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, 1H, H-7), 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 183.6 (C-3),

160.0 (C-2), 147.6 (C-7a), 147.1 (C-5), 136.0 (C-6), 122.8 (C-4), 118.0 (C-3a), 112.1 (C-7), 34.7 (C(CH₃)₃), 31.3 (C(CH₃)₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3283, 2985, 2904, 2868, 1721, 1617, 1531, 1484, 1440, 1394, 1363, 1325, 1295, 1265, 1198, 1092, 831, 749, 703, 655, 601. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 204.1019, gef.: 204.1014.

**284**

C₁₂H₁₃NO₂
203.24 g/mol

2-Amino-5-*tert*-butylbenzoesäure 279

Es wurden 270 mg (1.33 mmol) 5-(*tert*-Butyl)indolin-2,3-dion **284** in 2.3 mL 10%-iger Natriumhydroxid-Lösung gelöst und mit 0.5 mL Wasserstoffperoxid (30%) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung für eine Stunde bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit 1 M Salzsäure angesäuert. Daraufhin wurde mit Ethylacetat extrahiert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/EE 19:1 v/v → EE).

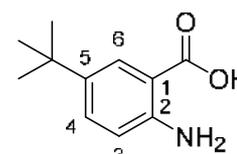
Ausbeute: 53 mg (0.27 mmol, 20%) eines farblosen Öls. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.28. - **¹H-NMR:** δ [ppm]

(400 MHz, DMSO-*d*₆): 8.41 (brs, 2H, NH₂), 7.66 (d, ⁴J_{H,H} = 2.5 Hz, 1H, H-6), 7.30 (dd, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.5 Hz, 1H, H-4), 6.69 (d, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, 1H, H-3), 1.21 (s, 9H, C(CH₃)₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm]

(101 MHz, DMSO-*d*₆): 169.7 (COOH), 149.3 (C-2), 136.6 (C-5),

131.4 (C-4), 126.5 (C-6), 116.4 (C-3), 108.9 (C-1), 33.4 (C(CH₃)₃), 31.1 (C(CH₃)₃). -

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3462, 3359, 2956, 2905, 2866, 2604, 1671, 1622, 1582, 1498, 1463, 1411, 1363, 1295, 1267, 1221, 1172, 1131, 1022, 991, 823, 777, 694. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 194.1176, gef.: 194.1178.

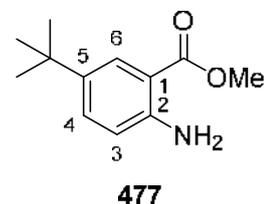
**279**

C₁₁H₁₅NO₂
193.25 g/mol

2-Amino-5-*tert*-butylbenzoesäuremethylester 477

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 12 durchgeführt. Es wurden 152 mg (0.787 mmol) 2-Amino-5-*tert*-butylbenzoesäure **279** in 10 mL Methanol und 3 mL konz. Schwefelsäure eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h.

Ausbeute: 64.0 mg (0.308 mmol, 39%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.73 - **Smp.:** 72 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 7.84 (d, ⁴ $J_{H,H}$ = 2.5 Hz, 1H, H-6), 7.34 (dd, ³ $J_{H,H}$ = 8.6 Hz, ⁴ $J_{H,H}$ = 2.5 Hz, 1H, H-4), 6.63 (d, ³ $J_{H,H}$ = 8.6 Hz, 1H, H-3), 5.61 (brs, 2H, NH₂), 3.88 (s, 3H, CH₃), 1.28 (s, 9H, C(CH₃)₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 168.9 (C=O), 148.4 (C-2), 139.2 (C-5), 131.9 (C-4), 127.2 (C-6), 116.8 (C-3), 110.4 (C-1), 51.6 (COOCH₃), 34.0 (C(CH₃)₃), 31.5 (C(CH₃)₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3497, 3387, 2954, 2863, 1686, 1621, 1581, 1557, 1499, 1438, 1361, 1314, 1295, 1231, 1125, 1086, 824, 791, 577. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 208.1332, gef.: 208.1332.

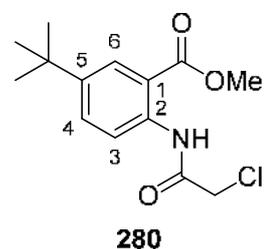


C₁₂H₁₇NO₂
207.27 g/mol

2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-*tert*-butylbenzoesäuremethylester 280

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 15, Variante b durchgeführt. Es wurden 50 mg (0.24 mmol) 2-Amino-5-*tert*-butylbenzoesäuremethylester **477**, 167 mg (1.21 mmol) Kaliumcarbonat und 0.05 mL (0.07 g, 0.6 mmol) Chloracetylchlorid in 4 mL Aceton eingesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Kristallisation aus Ethylacetat/Petrolether gereinigt.

Ausbeute: 58 mg (0.20 mmol, 85%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.87 - **Smp.:** 72 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 11.76 (s, 1H, NH), 8.60 (d, ³ $J_{H,H}$ = 8.9 Hz, 1H, H-3), 8.06 (d, ⁴ $J_{H,H}$ = 2.5 Hz, 1H, H-6), 7.61 (ddd, ³ $J_{H,H}$ = 8.9 Hz, ⁴ $J_{H,H}$ = 2.5 Hz, ⁵ $J_{H,H}$ = 0.5 Hz, 1H, H-4), 4.21 (s, 2H, CH₂), 3.97 (s, 3H, COOCH₃), 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 168.7 (C=O), 165.2 (CONH), 146.7 (C-5), 137.9 (C-2), 131.9 (C-4), 127.6 (C-6), 120.5 (C-3), 115.8 (C-1), 52.6 (COOCH₃), 43.4 (CH₂), 34.6 (C(CH₃)₃), 31.3 (C(CH₃)₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3239, 3030, 2955, 2865, 1680, 1594, 1515, 1464, 1435, 1401, 1360, 1318, 1301, 1280,



C₁₄H₁₈ClNO₃
283.75 g/mol

1249, 1229, 1189, 1156, 1123, 1082, 956, 833, 773, 568. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 284.1048, gef.: 284.1046.

(rac)-2-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-*tert*-butylbenzoesäuremethylester 478

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 50 mg (0.18 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-*tert*-butylbenzoesäuremethylester **280**, 0.03 mL (0.03 g, 0.2 mmol) (*rac*)-2-*sek*-Butylphenol, 129 mg (0.396 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 7 mg (0.02 mmol) TBAI in 2 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 48 mg (0.12 mmol, 60%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.60. - **Smp.:** 82 °C. -

¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.77 (s, 1H, NH),

8.70 (d, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, 1H, H-3), 8.04 (d, ⁴J_{H,H} = 2.4 Hz,

1H, H-6), 7.61 (dd, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.5 Hz, 1H, H-

4), 7.26-7.24 (m, 1H, H-3'), 7.18-7.12 (m, 1H, H-5'), 7.05-

6.99 (m, 1H, H-4'), 6.87 (dd, ³J_{H,H} = 8.3 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.1 Hz,

1H, H-6'), 4.65 (s, 2H, C(O)CH₂), 3.88 (s, 3H, COOCH₃),

3.58 (sext, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1H, CH), 1.77-1.62 (m, 2H,

CH₂), 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.26 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃), 0.90 (t, ³J_{H,H} =

7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 168.2 (C=O), 167.9

(CONH), 155.1 (C-1'), 146.3 (C-5), 138.0 (C-2), 137.0 (C-2'), 131.7 (C-4), 127.4 (C-

6), 127.2 (C-3'), 126.7 (C-5'), 122.3 (C-4'), 120.9 (C-3), 115.9 (C-1), 112.2 (C-6'),

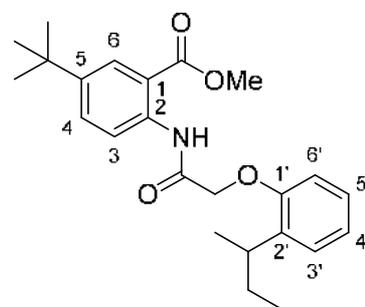
68.8 (C(O)CH₂), 52.3 (COOCH₃), 34.6 (C(CH₃)₃), 32.6 (CH), 31.4 (C(CH₃)₃), 30.3

(CH₂), 21.2 (CHCH₃), 12.2 (CH₂CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3260, 2960, 2904, 2869, 1691,

1588, 1518, 1489, 1466, 1404, 1361, 1313, 1279, 1251, 1223, 1204, 1187, 1153,

1122, 1087, 795, 740, 550. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 398.2326, gef.:

398.2311.



478

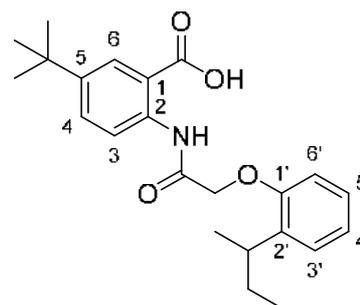
C₂₄H₃₁NO₄
397.52 g/mol

(rac)-2-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-*tert*-butylbenzoesäure 278

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 43 mg (0.11 mmol) (*rac*)-2-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-*tert*-butylbenzoesäuremethyl-ester **478** in 0.5 mL THF und 0.4 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 30 mg (0.078 mmol, 72%) eines gelblichen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.36.

- **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 13.53 (brs, 1H, COOH), 11.80 (brs, 1H, NH), 8.57 (d, ³ $J_{H,H}$ = 8.8 Hz, 1H, H-3), 7.99 (d, ⁴ $J_{H,H}$ = 2.5 Hz, 1H, H-6), 7.68 (dd, ³ $J_{H,H}$ = 8.8 Hz, ⁴ $J_{H,H}$ = 2.5 Hz, 1H, H-4), 7.22 (dd, ³ $J_{H,H}$ = 7.9 Hz, ⁴ $J_{H,H}$ = 1.7 Hz, 1H, H-3'), 7.18-7.14 (m, 1H, H-5'), 6.99-6.97 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.73-4.67 (m, 2H, C(O)CH₂), 3.39 (sext, ³ $J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 1H, CH), 1.65-1.50 (m, 2H,

**278**

C₂₃H₂₉NO₄
383.49 g/mol

CH₂), 1.29 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.19 (d, ³ $J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃), 0.80 (t, ³ $J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 169.1 (COOH), 167.3 (CONH), 154.9 (C-1'), 145.3 (C-5), 137.7 (C-2), 135.8 (C-2'), 131.1 (C-4), 127.2 (C-6), 126.7 (C-5'), 126.6 (C-3'), 121.8 (C-4'), 120.0 (C-3), 116.7 (C-1), 112.7 (C6'), 68.5 (C(O)CH₂), 34.1 (C(CH₃)₃), 32.2 (CH), 30.9 (C(CH₃)₃), 29.5 (CH₂), 20.6 (CHCH₃), 12.0 (CH₂CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2955, 2918, 2850, 1734, 1697, 1590, 1522, 1490, 1458, 1376, 1224, 745. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 384.2170, gef.: 384.2163.

5.2.3.1.9 Synthesen der 5-Nitro-substituierten Phenoxyacetyl-Anthranilsäure-derivate

2-Amino-5-nitrobenzoesäuremethylester 301

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 12 durchgeführt. Es wurden 2.00 g (11.0 mmol) 2-Amino-5-nitrobenzoesäure **298** in 80 mL Methanol und 24 mL konz. Schwefelsäure eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug 3.5 h.

Ausbeute: 2.09 g (10.6 mmol, 97%) eines gelben Feststoffes. -

DC: R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.75. - **Smp.:** 156 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm]

(400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 8.57 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 2.8$ Hz, 1H, H-6), 8.07 (dd,

$^3J_{\text{H,H}} = 9.3$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.8$ Hz, 1H, H-4), 7.81 (brs, 2H, NH_2), 6.89

(d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.3$ Hz, 1H, H-3), 3.85 (s, 3H, COOCH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:**

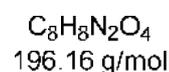
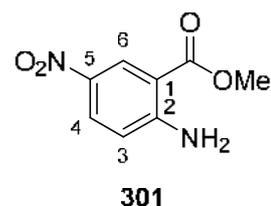
δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 166.3 ($\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$), 155.7 (C-2),

135.1 (C-5), 128.8 (C-4), 128.3 (C-6), 116.7 (C-3), 107.5 (C-1), 52.1 ($\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$). - **IR:**

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3469, 3357, 1702, 1626, 1595, 1563, 1484, 1434, 1312, 1248, 1183, 1160,

1124, 1067, 922, 903, 826, 787, 510. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 197.0557,

gef.: 197.0561.



2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-nitrobenzoesäuremethylester **306**

Synthese 1:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 15, Variante b durchgeführt. Es wurden 460 mg (2.35 mmol) 2-Amino-5-nitrobenzoesäuremethylester **301**, 1.62 g (11.8 mmol) Kaliumcarbonat und 0.5 mL (0.7 g, 6 mmol) Chloracetylchlorid in 24 mL Aceton eingesetzt. Abweichend wurden nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur weitere 0.2 mL (0.3 g, 0.3 mmol) Chloracetylchlorid hinzugegeben und für 4 d auf 70 °C erhitzt. Es wurde jedoch kein vollständiger Umsatz erhalten. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel ($\text{PE}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 2:1 v/v \rightarrow CH_2Cl_2) und durch Kristallisation aus Ethylacetat/Petrolether.

Es wurden 231 mg eines Gemisches im Verhältnis 0.2:1 aus den Verbindungen 2-[(Chloracetyl)amino]-5-nitrobenzoesäuremethylester **306** und 2-Amino-5-nitrobenzoesäuremethylester **301** erhalten, die nicht getrennt isoliert werden konnten.

Synthese 2:

Es wurden 231 mg des Gemisches aus Synthese 1 unter Stickstoffatmosphäre in 25 mL abs. Dichlormethan gelöst, auf 0 °C gekühlt und 1.1 mL (0.81 g, 8.0 mmol) abs. Triethylamin zugegeben. Anschließend wurden 0.32 mL (0.45 g, 4.0 mmol) Chloracetylchlorid in 5 mL abs. Dichlormethan gelöst, ebenfalls auf 0 °C gekühlt und innerhalb von 30 min zum Reaktionsansatz getropft. Der Reaktionsansatz wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit dest. Wasser verdünnt. Nach mehrmaliger Extraktion mit Ethylacetat wurden die vereinigten organischen Phasen

mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- sowie mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

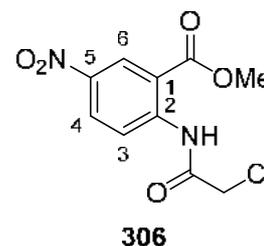
Das Verhältnis von Produkt zu Edukt verblieb bei 0.2:1.

Synthese 3:

Zu einer Lösung aus 500 mg (2.55 mmol) 2-Amino-5-nitrobenzoesäuremethylester **301** in 10 mL Tetrahydrofuran und 10 mL Dichlormethan wurden 1.76 g (12.7 mmol) Kaliumcarbonat und 0.60 mL (0.86 g, 7.6 mmol) Chloracetylchlorid bei 0 °C zugegeben. Die Lösung wurde für 4 h unter Rückfluss erhitzt, anschließend mit dest. Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden jeweils mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Kristallisation aus Ethylacetat/Petrolether gereinigt.

Ausbeute: 661 mg (2.42 mmol, 95%) eines braunen Feststoffes.

- **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.45. - **Smp.:** 132 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 8.80 (t, ⁴J_{H,H} = 2.1 Hz, 1H, H-4), 8.64-8.62 (m, 1H, H-3), 8.60 (brs, 1H, NH), 8.45-8.43 (m, 1H, H-6), 4.26 (s, 2H, CH₂), 3.99 (s, 3H, COOCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 164.6 (COOCH₃), 164.6 (CONH), 148.9 (C-2), 138.3 (C-5), 132.6 (C-1), 126.2 (C-6), 120.8 (C-3), 118.7 (C-4), 53.2 (COOCH₃), 42.9 (CH₂). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3367, 3095, 2958, 1724, 1686, 1531, 1430, 1337, 1299, 1222, 1119, 1083, 1009, 906, 737. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 273.0273, gef.: 273.0270.



C₁₀H₉ClN₂O₅
272.64 g/mol

(rac)-2-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-nitrobenzoesäuremethylester **310**

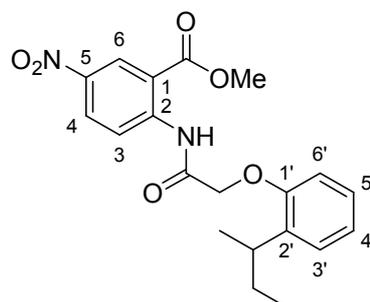
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.734 mmol) 2-[(2-Chloroacetyl)amino]-5-nitrobenzoesäuremethylester **306**, 0.12 mL (0.12 g, 0.81 mmol) (*rac*)-2-*sek*-Butylphenol, 526 mg (1.61 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 27 mg (0.073 mmol) TBAI in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C und anschließend 19 h bei Raumtemperatur

gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 200 mg (0.516 mmol, 70%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.36. - **Smp.:** 98 °C.

- **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 8.83 (t, ⁴J_{H,H} = 2.1 Hz, 1H, H-4), 8.64-8.63 (m, 1H, H-3), 8.62 (brs, 1H, NH), 8.43-8.41 (m, 1H, H-6), 7.29-7.26 (m, 1H, H-3'), 7.23-7.18 (m, 1H, H-5'), 7.10-7.05 (m, 1H, H-4'), 6.87 (dd, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.0 Hz, 1H, H-6'), 4.68 (s, 2H, C(O)CH₂), 3.99 (s, 3H, COOCH₃), 3.15 (sext, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1H, CH), 1.78-1.62 (m, 2H, CH₂), 1.33 (d, ³J_{H,H} =

7.0 Hz, 3H, CHCH₃), 0.95 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 167.3 (CONH), 164.7 (COOCH₃), 154.5 (C-1'), 149.0 (C-2), 138.4 (C-5), 136.1 (C-2'), 132.7 (C-1), 127.7 (C-5'), 127.3 (C-3'), 125.9 (C-6), 123.2 (C-4'), 120.4 (C-3), 118.5 (C-4), 112.8 (C-6'), 68.4 (C(O)CH₂), 53.1 (COOCH₃), 34.4 (CH), 30.2 (CH₂), 20.7 (CHCH₃), 12.6 (CH₂CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3394, 3119, 3077, 2960, 2922, 2873, 1726, 1711, 1536, 1492, 1304, 1222, 1014, 835, 753, 744. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 387.1551, gef.: 387.1553.

**310**

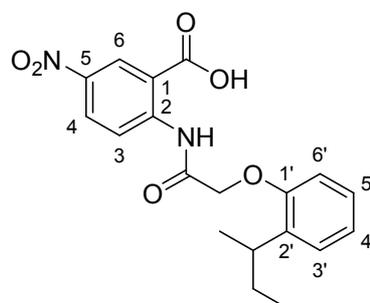
C₂₀H₂₂N₂O₆
386.40 g/mol

(rac)-2-[(2-O-(2-sec-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-nitrobenzoic acid **312**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 179 mg (0.463 mmol) (rac)-2-[(2-O-(2-sec-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-nitrobenzoic acid-methylester **310** in 1.9 mL THF und 1.4 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/CH₃OH 7:3 v/v) sowie durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 43 mg (0.12 mmol, 25%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.14.

- **Smp.:** 160 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-d₆): 10.84 (s, 1H, NH), 8.84-8.80 (m, 1H, H-4), 8.58-8.54 (m, 1H, H-3), 8.35-8.31 (m, 1H, H-6), 7.21-7.16 (m, 1H, H-3'), 7.16-7.10 (m, 1H, H-

**312**

C₁₉H₂₀N₂O₆
372.38 g/mol

5'), 6.98-6.87 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.87-4.74 (m, 2H, C(O)CH₂), 3.18 (sext, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1H, CH), 1.69-1.47 (m, 2H, CH₂), 1.18 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 3H, CHCH₃), 0.81 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-d₆): 167.8 (CONH), 165.6 (COOH), 155.4 (C-1'), 148.1 (C-2), 139.9 (C-5), 135.4 (C-2'), 134.0 (C-1), 126.7, 126.6 (C-3', C-5'), 125.5 (C-3), 121.3 (C-4'), 118.2 (C-6), 116.7 (C-4), 112.0 (C-6'), 67.5 (C(O)CH₂), 32.9 (CH), 29.2 (CH₂), 20.4 (CHCH₃), 12.1 (CH₂CH₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3386, 3098, 2965, 2924, 1703, 1532, 1488, 1347, 1275, 1215, 1184, 1087, 1057, 898, 739. - HRMS (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 371.1248, gef.: 371.1250.

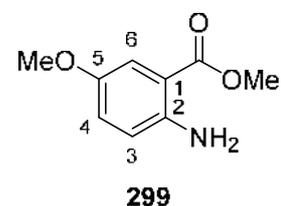
5.2.3.1.10 Synthesen der 5-Methoxy-substituierten Phenoxyacetyl-Anthranilsäure-derivate

2-Amino-5-methoxybenzoesäuremethylester 299

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 12 durchgeführt. Es wurden 2.00 g (12.0 mmol) 2-Amino-5-methoxybenzoesäure **296** in 80 mL Methanol und 24 mL konz. Schwefelsäure eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug 22 h.

Ausbeute: 1.94 g (10.7 mmol, 89%) eines violetten Feststoffes.

- **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.32. - **Smp.:** 35 °C. - ¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-d₆): 7.18 (d, ³J_{H,H} = 3.0 Hz, 1H, H-6), 6.98 (dd, ³J_{H,H} = 9.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-4), 6.76 (d, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, 1H, H-3), 6.33 (brs, 2H, NH₂), 3.79 (s, 3H, COOCH₃), 3.68 (s, 3H, OCH₃). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-d₆): 167.5



C₉H₁₁NO₃
181.19 g/mol

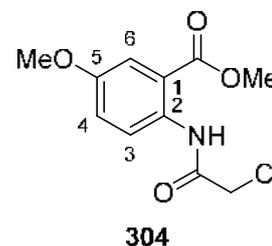
(COOCH₃), 149.2 (C-5), 145.8 (C-2), 123.3 (C-4), 118.3 (C-3), 112.1 (C-6), 108.6 (C-1), 55.4 (OCH₃), 51.4 (COOCH₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3475, 3369, 2996, 2949, 2834, 1689, 1581, 1561, 1493, 1434, 1359, 1286, 1245, 1206, 1092, 1036, 818, 786. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M-OMe]⁺ ber.: 150.0555, gef.: 150.0551.

2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester 304

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 15, Variante b durchgeführt. Es wurden 838 mg (4.62 mmol) 2-Amino-5-methoxybenzoesäuremethylester **299**, 3.20 g (23.1 mmol) Kaliumcarbonat und 0.92 mL (1.3 g, 12 mmol) Chloracetylchlorid in 50 mL Aceton

eingesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Kristallisation aus Ethylacetat/Petrolether gereinigt.

Ausbeute: 1.02 g (3.96 mmol, 86%) eines rosafarbenen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.92. - **Smp.:** 112 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 11.59 (s, 1H, NH), 8.61 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 7.54 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, 1H, H-6), 7.13 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, 1H, H-4), 4.19 (s, 2H, CH_2), 3.95 (s, 3H, COOCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3): 168.1



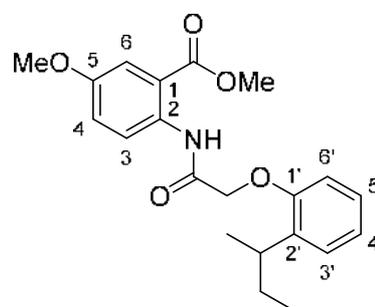
$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$
257.67 g/mol

(COOCH_3), 164.9 (CONH), 155.3 (C-5), 133.9 (C-2), 122.2 (C-3), 120.8 (C-4), 117.2 (C-1), 115.0 (C-6), 55.8 (OCH_3), 52.7 (COOCH_3), 43.4 (CH_2). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3251, 3031, 2958, 2838, 1699, 1661, 1597, 1533, 1463, 1436, 1420, 1319, 1299, 1280, 1229, 1081, 1038, 815, 771. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber.: 280.0347, gef.: 280.0346.

(rac)-2-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester 313

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 179 mg (0.695 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **304**, 0.12 mL (0.12 g, 0.77 mmol) (*rac*)-2-*sek*-Butylphenol, 499 mg (1.53 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 26 mg (0.070 mmol) TBAI in 7 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel ($\text{PE}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 2:1 v/v \rightarrow CH_2Cl_2).

Ausbeute: 221 mg (0.596 mmol, 86%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.47. - **Smp.:** 122 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 11.63 (s, 1H, NH), 8.73 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 7.53 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, 1H, H-6), 7.27-7.24 (m, 1H, H-3'), 7.18-7.13 (m, 2H, H-4, H-5'), 7.04-7.00 (m, 1H, H-4'), 6.87 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 1H, H-6'), 4.64 (s, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$), 3.88 (s, 3H, COOCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.58 (sext, $^3J_{\text{H,H}} =$



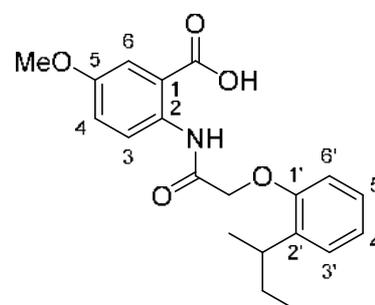
$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5$
371.43 g/mol

7.1 Hz, 1H, CH), 1.74-1.60 (m, 2H, CH₂), 1.27 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃), 0.90 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 167.7 (COOCH₃), 167.5 (CONH), 155.1 (C-5), 155.1 (C-1'), 137.0 (C-2'), 134.1 (C-2), 127.2 (C-3'), 126.7 (C-5'), 122.6 (C-3), 122.3 (C-4'), 120.7 (C-4), 117.3 (C-1), 114.9 (C-6), 112.3 (C-6'), 68.8 (C(O)CH₂), 55.8 (OCH₃), 52.4 (COOCH₃), 32.6 (CH), 30.3 (CH₂), 21.2 (CHCH₃), 12.2 (CH₂CH₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3302, 3065, 2954, 2916, 2869, 2839, 1684, 1613, 1597, 1521, 1493, 1434, 1416, 1372, 1283, 1223, 1209, 1191, 1083, 1043, 819, 787, 749, 597. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 372.1806, gef.: 372.1802.

(rac)-2-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäure **314**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 186 mg (0.505 mmol) (rac)-2-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **313** in 2 mL THF und 1.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 146 mg (0.408 mmol, 81%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.24. - **Smp.:** 150 °C. - ¹H-NMR: δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 13.61 (brs, 1H, COOH), 11.55 (s, 1H, NH), 8.57 (d, ³J_{H,H} = 9.2 Hz, 1H, H-3), 7.48 (d, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-6), 7.24 (dd, ³J_{H,H} = 9.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.2 Hz, 1H, H-4), 7.22 (dd, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-3'), 7.17-7.14 (m, 1H, H-5'), 6.99-6.97 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.72-4.66 (m, 2H, C(O)CH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.38



314

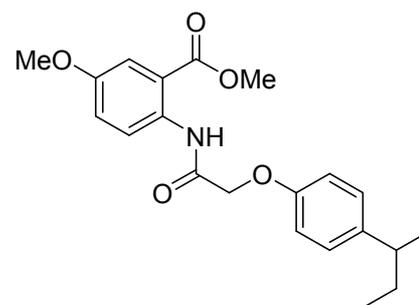
C₂₀H₂₃NO₅
357.41 g/mol

(sext, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1H, CH), 1.65-1.50 (m, 2H, CH₂), 1.19 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃), 0.80 (t, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 168.6 (COOH), 166.9 (CONH), 154.9 (C-1'), 154.4 (C-5), 135.8 (C-2'), 133.4 (C-3'), 126.7 (C-5'), 121.8 (C-4'), 120.1 (C-4), 118.0 (C-1), 114.9 (C-6), 112.8 (C-6'), 68.5 (C(O)CH₂), 55.4 (OCH₃), 32.2 (CH), 29.5 (CH₂), 20.6 (CHCH₃), 11.9 (CH₂CH₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3296, 2961, 2921, 2872, 2838, 2728, 2641, 2573, 1705, 1670, 1600,

1533, 1488, 1449, 1425, 1410, 1378, 1352, 1329, 1290, 1257, 1223, 1185, 1166, 1149, 1107, 848, 742. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 358.1649, gef.: 358.1637.

(rac)-2-[(2-O-(4-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester 315

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 290 mg (1.13 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **304**, 190 mg (1.27 mmol) (*rac*)-4-*sek*-Butylphenol, 836 mg (2.57 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 46 mg (0.13 mmol) TBAI in 13 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 4 h bei 70 °C gerührt.

**315**

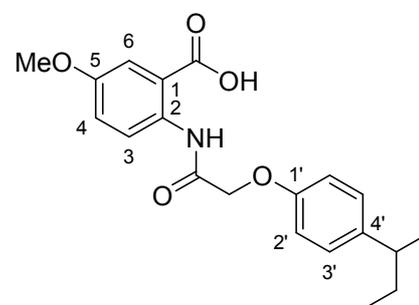
C₂₁H₂₅NO₅
371.43 g/mol

Es wurde ein gelblicher Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung basisch hydrolysiert wurde.

(rac)-2-[(2-O-(4-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäure 316

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 175 mg (0.472 mmol) (*rac*)-2-[(2-O-(4-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **315** in 2 mL THF und 1.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 68 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 100 mg (0.280 mmol, 59%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.29. - **Smp.:** 190 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.86 (brs, 1H, COOH), 11.91 (s, 1H, NH), 8.63 (d, ³J_{H,H} = 9.3 Hz, 1H, H-3), 7.49 (d, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-6), 7.24 (dd, ³J_{H,H} = 9.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-4), 7.18-7.12 (m, 2H, H-3'), 7.02-6.97 (m, 2H, H-2'), 4.66 (s, 2H, C(O)CH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.54 (sext, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 1H, CH),

**316**

C₂₀H₂₃NO₅
357.41 g/mol

1.57-1.45 (m, 2H, CH₂), 1.15 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 3H, CHCH₃), 0.75 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-d₆): 169.0 (COOH), 166.7 (CONH), 155.3 (C-1'), 154.3 (C-5), 140.3 (C-2'), 133.7 (C-2), 127.9 (C-3'), 121.1 (C-3), 120.2 (C-4), 117.6 (C-1), 115.0 (C-6), 114.6 (C-2'), 67.3 (C(O)CH₂), 55.4 (OCH₃), 40.1 (CH), 30.7 (CH₂), 21.9 (CHCH₃), 12.0 (CH₂CH₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3298, 2957, 2916, 1699, 1684, 1611, 1594, 1533, 1510, 1273, 840, 825. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 358.1649, gef.: 358.1643.

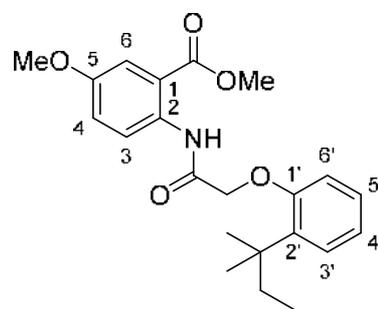
2-[(2-O-(2-*tert*-Pentylphenoxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoessäuremethylester 317

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 180 mg (0.699 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-methoxybenzoessäuremethylester **304**, 0.13 mL (0.13 g, 0.77 mmol) 2-*tert*-Pentylphenol, 501 mg (1.54 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 26 mg (0.070 mmol) TBAI in 7 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 182 mg (0.472 mmol, 68%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.52. - **Smp.:** 58 °C.

- ¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.43 (s, 1H, NH), 8.69 (d, ³J_{H,H} = 9.2 Hz, 1H, H-3), 7.50 (d, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-6), 7.29 (dd, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-3'), 7.19-7.13 (m, 2H, H-4, H-5'), 7.01-6.97 (m, 1H, H-4'), 6.88 (dd, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.2 Hz, 1H, H-6'), 4.66 (s, 2H, C(O)CH₂), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, COOCH₃), 1.93 (q, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 1.42 (s, 6H, C(CH₃)₂), 0.70 (t, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃).

- ¹³C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 168.2 (CONH), 167.5 (COOCH₃), 157.7 (C-1'), 155.2 (C-5), 138.1 (C-2'), 133.9 (C-2), 128.5 (C-3'), 127.4 (C-5'), 122.7 (C-3), 122.4 (C-4'), 120.7 (C-4), 117.5 (C-1), 115.2 (C-6'), 114.8 (C-6), 70.8 (C(O)CH₂), 55.8 (OCH₃), 52.4 (COOCH₃), 38.7 (C(CH₃)₂), 34.0 (CH₂), 28.4 (C(CH₃)₂), 9.8 (CH₂CH₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3284, 2987, 2946, 2870, 2841, 1701, 1682, 1613, 1595, 1516, 1493, 1435, 1415, 1378, 1224, 1206, 1084, 1048, 788, 748. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 386.1962, gef.: 386.1955.



317

C₂₂H₂₇NO₅
385.46 g/mol

2-[(2-O-(2-*tert*-Pentylphenoxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäure 318

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 152 mg (0.395 mmol) 2-[(2-O-(2-*tert*-Pentylphenoxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **317** in 1.6 mL THF und 1.2 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 103 mg (0.278 mmol, 70%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v):

0.28. - **Smp.:** 150 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz,

DMSO-*d*₆): 13.57 (brs, 1H, COOH), 11.41 (s, 1H, NH),

8.52 (d, ³J_{H,H} = 9.1 Hz, 1H, H-3), 7.46 (d, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz,

1H, H-6), 7.24 (dd, ³J_{H,H} = 9.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.2 Hz, 1H, H-

4), 7.21 (dd, ³J_{H,H} = 7.7 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-3'),

7.19-7.16 (m, 1H, H-5'), 6.97-6.94 (m, 2H, H-4', H-6'),

4.69 (s, 2H, C(O)CH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 1.85 (q,

³J_{H,H} = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 1.35 (s, 6H, C(CH₃)₂), 0.62 (t, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃). -

¹³C-NMR: δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 168.6 (COOH), 167.1 (CONH), 157.1 (C-1'),

154.4 (C-5), 136.7 (C-2'), 133.3 (C-2), 127.7 (C-3'), 127.3 (C-5'), 122.0 (C-3), 121.7

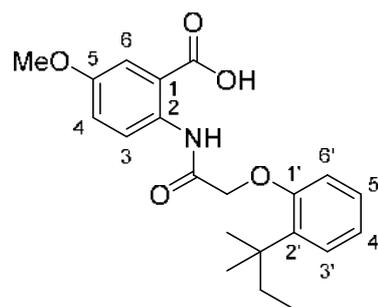
(C-4'), 120.0 (C-4), 118.2 (C-1), 114.9 (C-6), 114.7 (C-6'), 69.8 (C(O)CH₂), 55.4

(OCH₃), 38.0 (C(CH₃)₂), 33.1 (CH₂), 28.0 (C(CH₃)₂), 9.4 (CH₂CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]:

3251, 2961, 2872, 2578, 1722, 1686, 1667, 1635, 1593, 1521, 1487, 1468, 1438,

1407, 1360, 1328, 1209, 1191, 1039, 759, 738. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.:

372.1806, gef.: 372.1795.

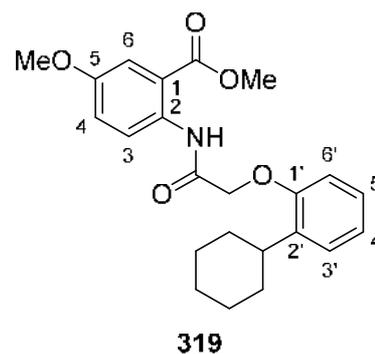
**318**

C₂₁H₂₅NO₅
371.43 g/mol

2-[(2-O-(2-Cyclohexylphenoxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester 319

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 202 mg (0.790 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **304**, 152 mg (0.862 mmol) 2-Cyclohexylphenol, 562 mg (1.72 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 29 mg (0.079 mmol) TBAI in 8 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 1:2 v/v → CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v).

Ausbeute: 164 mg (0.414 mmol, 52%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.27. - **Smp.:** 134 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 11.59 (s, 1H, NH), 8.71 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 7.54 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, 1H, H-6), 7.28 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, 1H, H-3'), 7.18-7.13 (m, 2H, H-4, H-5'), 7.03-6.99 (m, 1H, H-4'), 6.87 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.0$ Hz, 1H, H-6'), 4.65 (s, 2H, C(O)CH_2), 3.88 (s, 3H, COOCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.44-3.35 (m, 1H, CH), 1.99-1.70 (m, 5H, Cyclohexyl CH_2), 1.60-1.23 (m, 5H, Cyclohexyl CH_2). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3): 167.7 ($\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$), 167.6 (CONH), 155.1 (C-5), 154.7 (C-1'), 137.3 (C-2'), 134.1 (C-2), 127.2 (C-3'), 126.7 (C-5'), 122.7 (C-3), 122.3 (C-4'), 120.8 (C-4), 117.3 (C-1), 114.9 (C-6), 112.2 (C-6'), 68.7 ($\text{C(O)}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 55.8 (OCH_3), 52.5 ($\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 36.0 (CH), 33.8, 27.0, 26.6 (Cyclohexyl CH_2). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3276, 3005, 2914, 2851, 1696, 1683, 1518, 1493, 1436, 1416, 1282, 1214, 1082, 1063, 786, 733. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 398.1962, gef.: 398.1968.

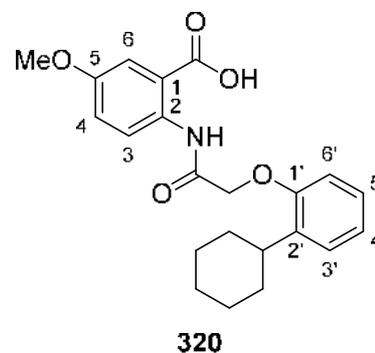


$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5$
397.47 g/mol

2-[(2-O-(2-Cyclohexylphenoxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäure 320

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 110 mg (0.277 mmol) 2-[(2-O-(2-Cyclohexylphenoxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **319** in 1.2 mL THF und 0.8 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 5 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan&Methanol/Petrolether.

Ausbeute: 44 mg (0.11 mmol, 41%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.35. - **Smp.:** 195 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 13.64 (brs, 1H, COOH), 11.61 (s, 1H, NH), 8.56 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 7.49 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 3.2$ Hz, 1H, H-6), 7.26-7.21 (m, 2H, H-4, H-3'), 7.16-7.13 (m, 1H, H-5'), 6.98-6.95 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.69 (s, 2H, C(O)CH_2), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.24-3.18 (m, 1H, CH), 1.85-1.66 (m, 5H, Cyclohexyl CH_2), 1.46-1.16 (m, 5H, Cyclohexyl CH_2). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 168.6 (COOH), 166.9



$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5$
383.44 g/mol

(CONH), 154.6 (C-1'), 154.4 (C-5), 136.2 (C-2'), 133.5 (C-2), 126.7 (C-5'), 126.5 (C-3'), 121.8 (C-3), 121.8 (C-4'), 120.1 (C-4), 118.2 (C-1), 114.9 (C-6), 112.8 (C-6'), 68.5 (C(O)CH₂), 55.4 (OCH₃), 35.6 (CH), 32.9, 26.4, 25.9 (CyclohexylCH₂). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2919, 2844, 1704, 1639, 1529, 1494, 1438, 1287, 1221, 1175, 1042, 855, 807, 747. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 384.1806, gef.: 384.1819.

2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-2-yloxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethyl-ester 321

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 180 mg (0.699 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **304**, 131 mg (0.769 mmol) Biphenol-2-ol, 502 mg (1.54 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 26 mg (0.070 mmol) TBAI in 7 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

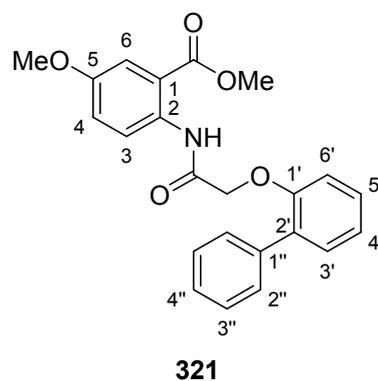
Ausbeute: 246 mg (0.632 mmol, 90%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC**: R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.40. - **Smp.**: 84 °C.

- **¹H-NMR**: δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 11.36 (s, 1H, NH), 8.61 (d, ³J_{H,H} = 9.2 Hz, 1H, H-3), 7.68-7.66 (m, 2H, H-2''), 7.50 (d, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-6), 7.41-7.38 (m, 3H, H-3'', H-3'), 7.33-7.30 (m, 2H, H-5', H-4''), 7.15-7.11 (m, 2H, H-4, H-4'), 7.06 (dd, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.0 Hz, 1H, H-6'), 4.56 (s, 2H, CH₂), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, COOCH₃).

- **¹³C-NMR**: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 167.4 (CONH), 167.3 (COOCH₃), 155.1 (C-5), 155.0 (C-1'), 138.3 (C-2'), 133.8 (C-2), 132.3 (C-1''), 131.5 (C-3'), 129.8 (C-2''), 128.9 (C-5'), 128.2 (C-3''), 127.3 (C-4''), 123.0 (C-4'), 122.7 (C-3), 120.7 (C-4), 117.4 (C-1), 114.9 (C-6), 114.8 (C-6'), 69.9 (CH₂), 55.8 (OCH₃), 52.4 (COOCH₃).

- **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3329, 3249, 3019, 3003, 2964, 2951, 2837, 1705, 1689, 1667, 1597, 1514, 1500, 1480, 1462, 1432, 1414, 1329, 1291, 1243, 1206, 1187, 1123, 1075, 828, 755. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 392.1493, gef.: 392.1489.

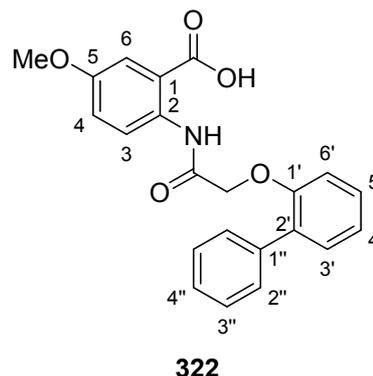


321
C₂₃H₂₁NO₅
39.42 g/mol

2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-2-yloxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäure **322**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 204 mg (0.520 mmol) 2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-2-yloxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **321** in 2 mL THF und 1.6 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 133 mg (0.353 mmol, 68%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.25. - **Smp.:** 188 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.70 (brs, 1H, COOH), 11.50 (s, 1H, NH), 8.51 (d, ³J_{H,H} = 9.1 Hz, 1H, H-3), 7.67-7.63 (m, 2H, H-2''), 7.47 (d, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-6), 7.43-7.38 (m, 2H, H-3''), 7.37-7.31 (m, 3H, H-3', H-5', H-4''), 7.23 (dd, ³J_{H,H} = 9.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-4), 7.14-7.09 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.65 (s, 2H, CH₂), 3.77 (s, 3H, OCH₃). -

**322**

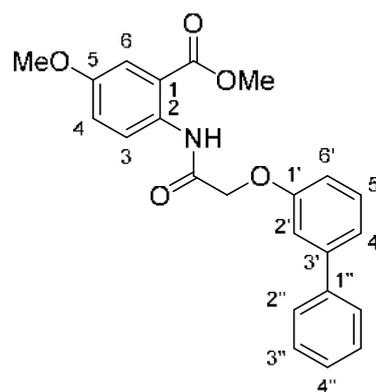
C₂₂H₁₉NO₅
377.40 g/mol

¹³C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 168.7 (COOH), 166.9 (CONH), 154.7 (C-1'), 154.5 (C-5), 137.7 (C-2'), 133.3 (C-2), 130.9 (C-1''), 130.8 (C-3'), 129.4 (C-2''), 128.9 (C-5'), 128.0 (C-3''), 127.0 (C-4''), 122.3 (C-4'), 121.8 (C-3), 120.1 (C-4), 118.1 (C-1), 114.9 (C-6), 114.2 (C-6'), 69.2 (CH₂), 55.4 (OCH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3323, 3059, 2962, 2909, 2836, 2728, 2638, 2574, 1702, 1672, 1599, 1531, 1503, 1481, 1464, 1425, 1378, 1329, 1284, 1256, 1220, 1185, 1128, 1073, 1031, 1021, 1007, 952, 848, 786. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 378.1336, gef.: 378.1337.

2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-3-yloxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **323**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 300 mg (1.16 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **304**, 220 mg (1.30 mmol) Biphenol-3-ol, 840 mg (2.60 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 35 mg (0.094 mmol) TBAI in 12 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 4 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 380 mg (0.971 mmol, 84%) eines gelben Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.66. - **Smp.:** 124 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 11.86 (s, 1H, NH), 8.72 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 7.64-7.60 (m, 2H, H-2''), 7.54 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, 1H, H-6), 7.48-7.33 (m, 5H, H-2', H-5', H-3'', H-4''), 7.29-7.26 (m, 1H, H-4'), 7.14 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, 1H, H-4), 7.06 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.7$ Hz, 1H, H-6'), 4.70 (s, 2H, CH_2), 3.94 (s, 3H, COOCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3): 167.9 (COOCH_3), 167.0 (CONH), 158.0 (C-1'), 155.1 (C-5), 143.1 (C-1''), 140.8 (C-3'), 134.2 (C-2), 130.1 (C-5'), 128.9 (C-3''), 127.7 (C-4''), 127.3 (C-2''), 122.2 (C-3), 121.1, 120.8 (C-4), 117.2 (C-1), 114.9 (C-6), 114.2 (C-2'), 113.8 (C-6'), 68.1 (C(O) CH_2), 55.8 (OCH_3), 52.6 (COOCH_3). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3255, 3062, 3001, 2947, 2839, 1685, 1601, 1523, 1478, 1420, 1282, 1207, 1082, 782. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 392.1493, gef.: 392.1484.

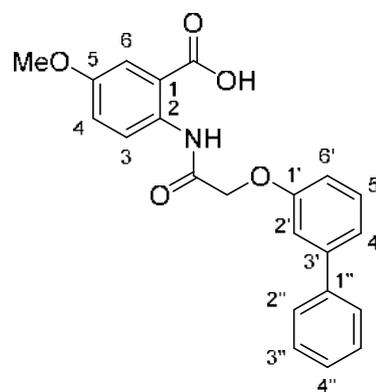
**323**

$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_5$
391.42 g/mol

2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-3-yloxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäure **324**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 240 mg (0.613 mmol) 2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-3-yloxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **323** in 2.6 mL THF und 1.9 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 20 h bei 50 °C gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 130 mg (0.344 mmol, 56%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.23. - **Smp.:** 220 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 13.72 (brs, 1H, COOH), 12.00 (s, 1H, NH), 8.64 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 7.70-7.65 (m, 2H, H-2''), 7.51-7.28 (m, 7H, H-6, H-2', H-4', H-5', H-3'', H-4''), 7.24 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, 1H, H-4), 7.09 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, 1H, H-6'), 4.80 (s, 2H, CH_2), 3.78 (s, 3H, COOCH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 169.0 (COOH), 166.5 (CONH),

**324**

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_5$
377.40 g/mol

157.6 (C-1'), 154.3 (C-5), 141.9 (C-1''), 139.9 (C-3'), 133.6 (C-2), 130.2 (C-5'), 128.9 (C-3''), 127.7 (C-4''), 126.9 (C-2''), 121.1 (C-3), 120.2 (C-4), 120.2 (C-4'), 118.1 (C-1), 115.0 (C-6), 113.9 (C-6'), 113.2 (C-2'), 67.3 (CH₂), 55.4 (OCH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2999, 2943, 2839, 1697, 1666, 1593, 1531, 1480, 1358, 1241, 1209, 764. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 378.1336, gef.: 378.1339.

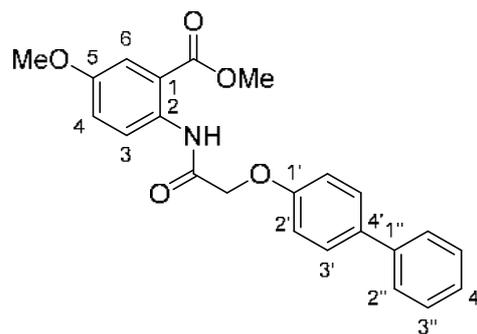
2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-4-yloxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethyl-ester **325**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 291 mg (1.13 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **304**, 216 mg (1.27 mmol) Biphenol-4-ol, 832 mg (3.23 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 43 mg (0.12 mmol) TBAI in 13 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 4 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 1:2 v/v → CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v).

Ausbeute: 255 mg (0.652 mmol, 58%) eines beigen Feststoffes. - **DC**: R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.41. - **Smp.**: 146 °C. - **¹H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.83 (s, 1H, NH), 8.73 (d, ³J_{H,H} = 9.2 Hz, 1H, H-3), 7.60-7.54 (m, 5H, H-6, H-3', H-2''), 7.45-7.40 (m, 2H, H-3''), 7.35-7.30 (m, 1H, H-4''), 7.18-7.13 (m, 3H, H-4, H-2'), 4.68 (s, 2H, CH₂), 3.95 (s, 3H, COOCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃).

- **¹³C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 167.9

(COOCH₃), 167.0 (CONH), 157.1 (C-1'), 155.1 (C-5), 140.7 (C-1''), 135.3 (C-4'), 134.1 (C-2), 128.9 (C-3''), 128.5 (C-3'), 127.0 (C-4''), 126.9 (C-2''), 122.2 (C-3), 120.8 (C-4), 117.2 (C-1), 115.4 (C-2'), 115.0 (C-6), 68.1 (CH₂), 55.8 (OCH₃), 52.6 (COOCH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3242, 3028, 2957, 2841, 1688, 1601, 1528, 1512, 1439, 1230, 1211, 1079, 1060, 738. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 392.1493, gef.: 392.1496.



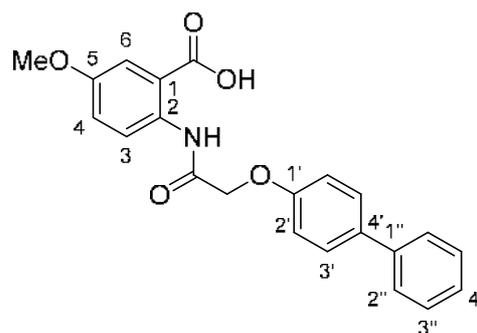
325

C₂₃H₂₁NO₅
391.42 g/mol

2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-4-yloxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäure 326

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 227 mg (0.580 mmol) 2-[(2-O-([1,1'-Biphenyl]-4-yloxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **325** in 6.5 mL THF und 1.8 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 172 mg (0.456 mmol, 79%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 v/v): 0.54. - **Smp.:** 236 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 13.93 (brs, 1H, COOH), 12.00 (s, 1H, NH), 8.64 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 7.68-7.60 (m, 4H, H-3', H-2''), 7.50 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, 1H, H-6), 7.46-7.41 (m, 2H, H-3''), 7.35-7.29 (m, 1H, H-4''), 7.25 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, 1H, H-4), 7.19-7.15

**326**

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_5$
377.40 g/mol

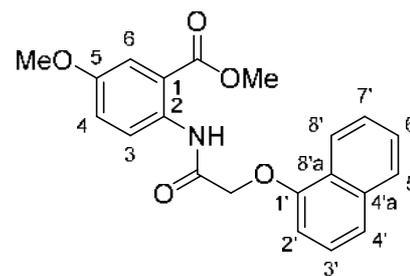
(m, 2H, H-2'), 4.75 (s, 2H, CH_2), 3.78 (s, 3H, OCH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 169.1 (COOH), 166.5 (CONH), 156.8 (C-1'), 154.3 (C-5), 139.6 (C-1''), 133.7 (C-4'), 133.6 (C-2), 128.8 (C-3''), 127.9 (C-3'), 126.9 (C-4''), 126.3 (C-2''), 121.1 (C-3), 120.2 (C-4), 117.8 (C-1), 115.3 (C-2'), 115.0 (C-6), 67.3 (CH_2), 55.4 (OCH_3). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3279, 3003, 2908, 2833, 1661, 1607, 1539, 1516, 1468, 1265, 1240, 1221, 1082, 1063, 759. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 378.1336, gef.: 378.1344.

2-[(2-O-(Naphthyl-1-oxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester 327

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 300 mg (1.16 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **304**, 188 mg (1.31 mmol) 1-Naphthol, 847 mg (2.60 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 44 mg (0.12 mmol) TBAI in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel ($\text{PE}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:2 v/v \rightarrow CH_2Cl_2).

Ausbeute: 219 mg (0.560 mmol, 52%) eines beigen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.70. - **Smp.:** 166 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 11.88 (s, 1H, NH), 8.83-8.79 (m, 1H, H-8'), 8.77 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 7.86-7.82 (m, 1H, H-

5'), 7.60-7.50 (m, 4H, H-6, H-4', H-6', H-7'), 7.39 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 1H, H-3'), 7.17 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, 1H, H-4), 6.87 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 1H, H-2'), 4.82 (s, 2H, CH₂), 3.91 (s, 3H, COOCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 167.9 (C=O), 166.9 (CONH), 155.1 (C-5), 153.3 (C-1'), 134.8 (C-4'a), 134.1 (C-2), 127.6 (C-5'), 126.8 (C-6'), 125.8 (C-3'), 125.6 (C-7'), 125.6 (C-8'a), 122.7 (C-8'), 122.5 (C-3), 121.9 (C-4'), 120.8 (C-4), 117.3 (C-1), 114.9 (C-6), 105.5 (C-2'), 68.1 (CH₂), 55.8 (OCH₃), 52.5 (COOCH₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3280, 3014, 2954, 2908, 1708, 1677, 1216, 1075, 1039, 764. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 366.1336, gef.: 366.1331.



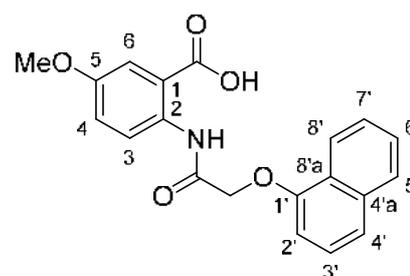
327

C₂₁H₁₉NO₅
365.39 g/mol

2-[(2-O-(Naphthyl-1-oxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäure 328

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 163 mg (0.446 mmol) 2-[(2-O-(Naphthyl-1-oxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethyl-ester **327** in 4 mL THF und 3 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 20 h bei 50 °C gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 90 mg (0.26 mmol, 58%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.38. - **Smp.:** 206 °C. - $^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12.11 (s, 1H, NH), 8.68-8.61 (m, 2H, H-3, H-8'), 7.93-7.88 (m, 1H, H-5'), 7.60-7.51 (m, 4H, H-6, H-4', H-6', H-7'), 7.44 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 1H, H-3'), 7.26 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.2$ Hz, 1H, H-4), 7.06 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 1H, H-2'), 4.90 (s, 2H, CH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 169.1 (COOH), 166.4 (CONH), 154.4 (C-5), 152.8 (C-1'), 134.1 (C-4'a), 133.6 (C-2), 127.4 (C-5'), 126.6 (C-6'), 126.0 (C-3'), 125.7 (C-7'), 124.8 (C-8'a), 122.1 (C-8'), 121.6 (C-3), 121.2 (C-4'), 120.0 (C-4), 118.4 (C-1), 115.0 (C-6), 106.1 (C-2'), 67.8 (CH₂), 55.4 (OCH₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3216, 3058, 2913, 1703, 1663, 1507, 1237, 1076, 757. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 352.1180, gef.: 352.1192.



328

C₂₀H₁₇NO₅
351.36 g/mol

2-[(2-O-(Naphthyl-2-oxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester 329

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 287 mg (1.11 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **304**, 197 mg (1.37 mmol) 2-Naphthol, 890 mg (2.73 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 55 mg (0.15 mmol) TBAI in 13 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 1:2 v/v → CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 v/v).

Ausbeute: 250 mg (0.684 mmol, 60%) eines hellrosafarbenen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert

(CH₂Cl₂): 0.55. - **Smp.:** 173 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm]

(500 MHz, CDCl₃): 11.87 (s, 1H, NH), 8.74 (d,

³J_{H,H} = 9.2 Hz, 1H, H-3), 7.83 (d, ³J_{H,H} = 9.0 Hz, 1H,

H-4'), 7.80 (d, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, 1H, H-8'), 7.76 (d,

³J_{H,H} = 8.2 Hz, 1H, H-5'), 7.54 (d, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H,

H-6), 7.48-7.44 (m, 1H, H-6'), 7.43 (dd, ³J_{H,H} =

8.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.5 Hz, 1H, H-3'), 7.40-7.36 (m, 1H, H-7'), 7.22 (d, ⁴J_{H,H} = 9.2 Hz, 1H,

H-1'), 7.14 (dd, ³J_{H,H} = 9.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-4), 4.76 (s, 2H, CH₂), 3.94 (s, 3H,

COOCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃): 167.9

(COOCH₃), 166.9 (CONH), 155.5 (C-2'), 155.1 (C-5), 134.5 (C-4'a), 134.1 (C-2),

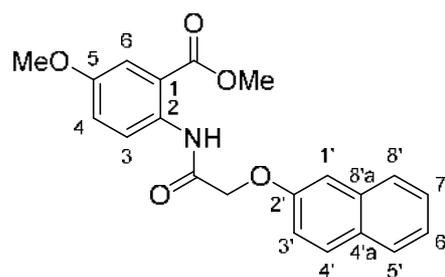
130.0 (C-4'), 129.7 (C-8'a), 127.8 (C-8'), 127.2 (C-5'), 126.7 (C-6'), 124.4 (C-7'),

122.2 (C-3), 120.8 (C-4), 118.8 (C-3'), 117.2 (C-1), 115.0 (C-6), 107.7 (C-1'), 67.9

(CH₂), 55.8 (OCH₃), 52.6 (COOCH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3252, 3044, 2950, 2936, 2837,

1696, 1678, 1627, 1592, 1510, 1331, 1294, 1213, 1180, 1141, 801, 786. - **HRMS**

(ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 366.1336, gef.: 366.1339.

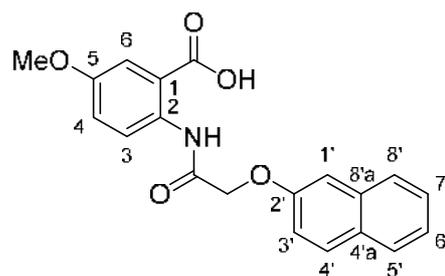
**329**

C₂₁H₁₉NO₅
365.39 g/mol

2-[(2-O-(Naphthyl-2-oxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäure 330

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 210 mg (0.575 mmol) 2-[(2-O-(Naphthyl-2-oxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **329** in 10 mL THF und 3 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 64 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Methanol/Petrolether.

Ausbeute: 199 mg (0.568 mmol, 99%) eines hellgrauen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.18. - **Smp.:** 230 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 13.74 (brs, 1H, COOH), 12.02 (s, 1H, NH), 8.65 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 7.91 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.0$ Hz, 1H, H-4'), 7.86 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 1H, H-8'), 7.82 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, 1H, H-5'), 7.51-7.46 (m, 2H, H-6, H-6'), 7.44 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, 1H, H-1'), 7.41-7.33 (m, 2H, H-3', H-7'), 7.25 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.2$ Hz, 1H, H-4), 4.83 (s, 2H, CH_2), 3.78 (s, 3H, COOCH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 169.1 (COOH), 166.4 (CONH), 154.9 (C-2'), 154.3 (C-5), 134.0 (C-4'a), 133.7 (C-2), 129.5 (C-4'), 128.9 (C-8'a), 127.5 (C-8'), 126.9 (C-5'), 126.6 (C-6'), 124.1 (C-7'), 121.1 (C-3), 120.2 (C-4), 118.4 (C-3'), 117.8 (C-1), 115.0 (C-6), 107.6 (C-1'), 67.2 (CH_2), 55.4 (OCH_3). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3269, 3250, 3051, 2999, 2923, 2833, 1691, 1663, 1629, 1595, 1511, 1332, 1292, 1214, 1180, 1137, 914, 803, 788. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 352.1180, gef.: 352.1178.



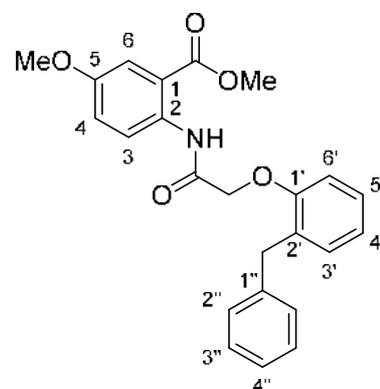
330

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_5$
351.36 g/mol

2-[(2-O-(2-Benzylphenoxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoic acid methyl ester 331

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 209 mg (0.811 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-methoxybenzoic acid methyl ester **304**, 168 mg (0.912 mmol) 2-Benzylphenol, 585 mg (1.80 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 30 mg (0.081 mmol) TBAI in 9 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98:2 v/v).

Ausbeute: 286 mg (0.705 mmol, 87%) eines gelben Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.42. - **Smp.:** 95 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 11.64 (s, 1H, NH), 8.70 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 7.52 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, 1H, H-6), 7.28-7.25 (m, 4H, H-2'', H-3''), 7.24-7.12 (m, 3H, H-4, H-5', H-4''), 7.07 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, 1H, H-3'), 6.98-6.93 (m, 1H, H-4'), 6.90 (dd,



331

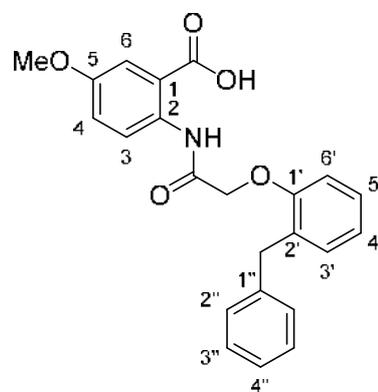
$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_5$
405.45 g/mol

$^3J_{\text{H,H}} = 8.2 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 0.9 \text{ Hz}$, 1H, H-6'), 4.63 (s, 2H, C(O)CH₂), 4.30 (s, 2H, CH₂), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, COOCH₃). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 167.8 (C=O), 167.2 (CONH), 155.3 (C-1'), 155.1 (C-5), 141.0 (C-1''), 134.0 (C-2), 130.8 (C-2'), 130.8 (C-3'), 129.3, 128.4 (C-2'', C-3''), 127.6 (C-5'), 126.0 (C-4''), 122.6 (C-3), 122.1 (C-4'), 120.7 (C-4), 117.3 (C-1), 114.8 (C-6), 112.0 (C-6'), 68.4 (C(O)CH₂), 55.8 (OCH₃), 52.5 (COOCH₃), 35.6 (CH₂). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3322, 3058, 2997, 2954, 2907, 2836, 1581, 1587, 1516, 1492, 1450, 1428, 1412, 1329, 1216, 1183, 1114, 1069, 1036, 786, 737, 725, 695, 545. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 406.1649, gef.: 406.1644.

2-[(2-O-(2-Benzylphenoxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäure **332**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 230 mg (0.567 mmol) 2-[(2-O-(2-Benzylphenoxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **331** in 2.3 mL THF und 1.7 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 66 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan&Methanol/Petrolether.

Ausbeute: 152 mg (0.388 mmol, 68%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC**: R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.21. - **Smp.**: 169 °C. - **¹H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.83 (brs, 1H, COOH), 11.74 (s, 1H, NH), 8.60 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 7.50 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 7.27-7.22 (m, 5H, H-4, H-2'', H-3''), 7.22-7.10 (m, 3H, H-3', H-5', H-4''), 7.03 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 0.7 \text{ Hz}$, 1H, H-6'), 6.96-6.91 (m, 1H, H-4'), 4.68 (s, 2H, C(O)CH₂), 4.17 (s, 2H, CH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 169.0



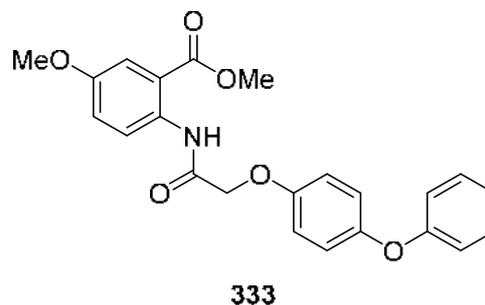
332

C₂₃H₂₁NO₅
391.42 g/mol

(COOH), 166.6 (CONH), 154.8 (C-1'), 154.4 (C-5), 140.9 (C-1''), 133.5 (C-2), 130.3 (C-2'), 129.9 (C-3'), 128.8, 128.3 (C-2'', C-3''), 127.5 (C-5'), 125.8 (C-4''), 121.6 (C-3), 121.6 (C-4'), 120.2 (C-4), 118.0 (C-1), 115.0 (C-6), 112.3 (C-6'), 67.7 (C(O)CH₂), 55.4 (OCH₃), 34.9 (CH₂). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3268, 3053, 2963, 2931, 2831, 2638, 2575, 1690, 1658, 1594, 1517, 1491, 1420, 1401, 1261, 1215, 1105, 1052, 849, 790, 754, 694, 682, 439. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 390.1347, gef.: 390.1366.

2-[(2-O-(4-Phenoxyphenoxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **333**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 280 mg (1.10 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **304**, 240 mg (1.30 mmol) 4-Phenoxyphenol, 860 mg (2.60 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 45 mg (0.12 mmol) TBAI in 12 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 4 h bei 70 °C gerührt.



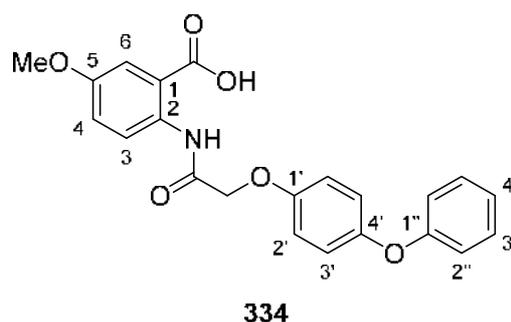
333
 $C_{23}H_{21}NO_6$
 407.42 g/mol

Es wurde ein hellbrauner Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung basisch hydrolysiert wurde.

2-[(2-O-(4-Phenoxyphenoxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäure **334**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 240 mg (0.590 mmol) 2-[(2-O-(4-Phenoxyphenoxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **333** in 5 mL THF und 3 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 65 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan&Methanol/Petrolether.

Ausbeute: 140 mg (0.360 mmol, 61%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2/CH_3OH 19:1 v/v): 0.34. - **Smp.:** 206 °C. - **1H -NMR:** δ [ppm] (500 MHz, $DMSO-d_6$): 13.89 (brs, 1H, COOH), 11.91 (s, 1H, NH), 8.62 (d, $^3J_{H,H} = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 7.50 (d, $^4J_{H,H} = 3.1$ Hz, 1H, H-6), 7.37-7.33 (m, 2H, H-3''), 7.25 (dd, $^3J_{H,H} = 9.2$ Hz, $^4J_{H,H} = 3.2$ Hz, 1H, H-4),



334
 $C_{22}H_{19}NO_6$
 393.40 g/mol

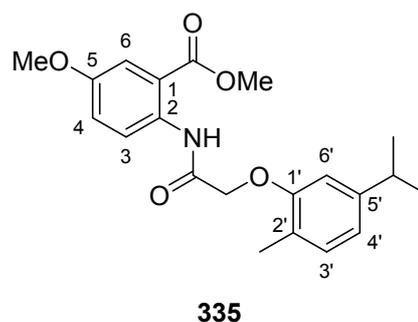
7.13-7.03 (m, 5H, H-2', H-3', H-4''), 6.95-6.92 (m, 2H, H-2''), 4.70 (s, 2H, CH_2), 3.78 (s, 3H, OCH_3). - **^{13}C -NMR:** δ [ppm] (126 MHz, $DMSO-d_6$): 169.0 (COOH), 166.5 (CONH), 157.7 (C-1''), 154.3 (C-5), 153.5 (C-1'), 150.4 (C-4'), 133.6 (C-2), 129.9 (C-3''), 122.7 (C-4''), 121.1 (C-3), 120.7 (C-3'), 120.3 (C-4), 117.6 (C-1), 117.4 (C-2''),

116.1 (C-2'), 115.0 (C-6), 67.7 (CH₂), 55.4 (OCH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3272, 2821, 2636, 1698, 1657, 1605, 1583, 1518, 1486, 1416, 1268, 1236, 1200, 1063, 921, 827, 748. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 394.1285, gef.: 394.1281.

2-[(2-O-(5-Isopropyl-2-methylphenoxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **335**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 300 mg (1.17 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **304**, 193 mg (1.28 mmol) Carvacrol, 849 mg (2.61 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 42 mg (0.10 mmol) TBAI in 12 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 1:2 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 387 mg (1.04 mmol, 89%) eines farblosen Feststoffes. - **DC**: R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.64. - **Smp.**: 112 °C. - **¹H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.61 (s, 1H, NH), 8.70 (d, ³J_{H,H} = 9.2 Hz, 1H, H-3), 7.52 (d, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-6), 7.17-7.10 (m, 2H, H-4, H-3'), 6.82 (dd, ³J_{H,H} = 7.7 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.3 Hz, 1H, H-4'), 6.73 (d, ⁴J_{H,H} = 0.9 Hz, 1H, H-6'), 4.65 (s, 2H, CH₂), 3.88 (s, 3H, COOCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 2.87 (sept, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, 1H, CH), 2.42 (s, 3H, CH₃), 1.23 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 167.7 (C=O), 167.5 (CONH), 155.6 (C-1'), 155.1 (C-5), 148.2 (C-5'), 134.0 (C-2), 131.1 (C-3'), 124.8 (C-2'), 122.6 (C-3), 120.7 (C-4), 119.6 (C-4'), 117.5 (C-1), 114.8 (C-6), 110.1 (C-6'), 68.0 (CH₂), 55.8 (OCH₃), 52.4 (COOCH₃), 34.2 (CH), 24.2 (CH(CH₃)₂), 16.2 (CH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3261, 2957, 2927, 1707, 1672, 1506, 1413, 1327, 1222, 1179, 1130, 1071, 1038, 784. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 372.1806, gef.: 372.1809.



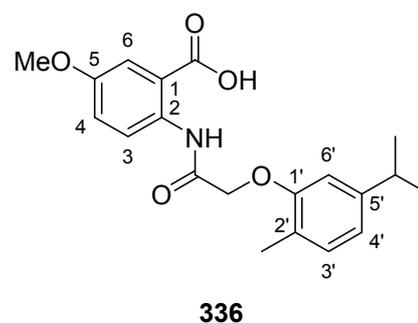
C₂₁H₂₅NO₅
371.43 g/mol

2-[(2-O-(5-Isopropyl-2-methylphenoxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäure **336**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 300 mg (0.810 mmol) 2-[(2-O-(5-Isopropyl-2-methylphenoxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoe-

säuremethylester **335** in 3 mL THF und 2 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

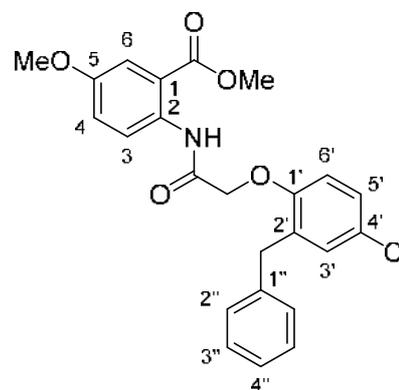
Ausbeute: 140 mg (0.390 mmol, 48%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.30. - **Smp.:** 184 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 13.76 (brs, 1H, COOH), 11.68 (s, 1H, NH), 8.62 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 7.49 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, 1H, H-6), 7.25 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, 1H, H-4), 7.08 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, 1H, H-3'), 6.85 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 1.0$ Hz, 1H, H-6'), 6.77 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.0$ Hz, 1H, H-4'), 4.71 (s, 2H, CH_2), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 2.83 (sept, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 1H, CH), 2.32 (s, 3H, CH_3), 1.17 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 168.9 (COOH), 166.9 (CONH), 155.2 (C-1'), 154.4 (C-5), 147.6 (C-5'), 133.6 (C-2), 130.5 (C-3'), 123.5 (C-2'), 121.6 (C-3), 120.1 (C-4), 118.8 (C-4'), 118.2 (C-1), 114.9 (C-6), 110.0 (C-6'), 67.4 (CH_2), 55.4 (OCH_3), 33.4 (CH), 23.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 15.9 (CH_3). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3377, 3332, 2958, 2923, 2867, 1691, 1664, 1509, 1463, 1319, 1259, 1183, 1087, 1037, 869, 768. - **HRMS** (ESI^+ , m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 358.1649, gef.: 358.1648.



$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5$
357.41 g/mol

2-[(2-O-(2-Benzyl-4-chlorphenoxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **337**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 300 mg (1.16 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **304**, 280 mg (1.28 mmol) 2-Benzyl-4-chlorphenol, 862 mg (2.65 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 43 mg (0.13 mmol) TBAI in 13 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel ($\text{PE}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:2 v/v \rightarrow CH_2Cl_2).



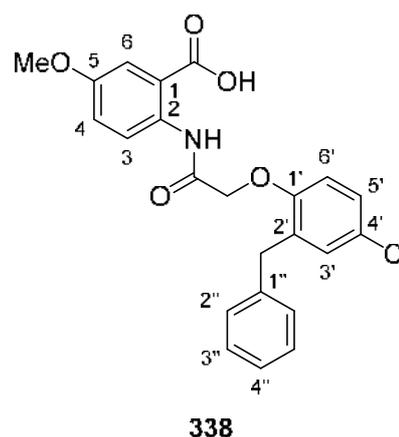
$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClNO}_5$
439.89 g/mol

Ausbeute: 445 mg (1.01 mmol, 87%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.72. - **Smp.:** 151 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 11.65 (s, 1H, NH), 8.69 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 7.51 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 3.0$ Hz, 1H, H-6), 7.31-7.18 (m, 5H, H-2'', H-3'', H-4''), 7.16-7.12 (m, 2H, H-4, H-5'), 7.01 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz, 1H, H-3'), 6.81 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz, 1H, H-6'), 4.61 (s, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$), 4.25 (s, 2H, CH_2), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, COOCH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3): 167.9 ($\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$), 166.7 (CONH), 155.2 (C-5), 153.9 (C-1'), 140.0 (C-1''), 134.0 (C-2), 132.7 (C-2'), 130.6 (C-3'), 129.4, 128.6 (C-2'', C-3''), 127.2 (C-5'), 127.1 (C-4'), 126.3 (C-4''), 122.5 (C-3), 120.8 (C-4), 117.2 (C-1), 114.9 (C-6), 113.1 (C-6'), 68.5 ($\text{C}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 55.8 (OCH_3), 52.5 ($\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 35.4 (CH_2). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3264, 2954, 2933, 2837, 1703, 1673, 1529, 1489, 1436, 1281, 1224, 1178, 1123, 1081, 1041, 828, 745. - **HRMS** (ESI^+ , m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 440.1260, gef.: 440.1273.

2-[(2-O-(2-Benzyl-4-chlorphenoxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäure 338

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 302 mg (0.687 mmol) 2-[(2-O-(2-Benzyl-4-chlorphenoxy)acetyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **337** in 3 mL THF und 2 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 16 h bei 50 °C gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 229 mg (0.535 mmol, 78%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.30. - **Smp.:** 120 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 13.81 (brs, 1H, COOH), 11.74 (s, 1H, NH), 8.58 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 7.49 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, 1H, H-6), 7.27-7.23 (m, 6H, H-4, H-5', H-2'', H-3''), 7.20-7.14 (m, 1H, H-4''), 7.14 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 2.7$ Hz, 1H, H-3'), 7.06 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, 1H, H-6'), 4.72 (s, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$), 4.17 (s, 2H, CH_2), 3.78 (s, 3H, OCH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 169.0



$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClNO}_5$
425.87 g/mol

(COOH), 166.3 (CONH), 154.5 (C-5), 153.7 (C-1'), 140.1 (C-1''), 133.5 (C-2), 132.3 (C-2'), 129.8 (C-3'), 128.9, 128.5 (C-2'', C-3''), 127.1 (C-5'), 126.1 (C-4''), 125.2 (C-4'), 121.7 (C-3), 120.3 (C-4), 117.9 (C-1), 115.0 (C-6), 114.1 (C-6'), 67.9 ($\text{C}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 55.4 (OCH_3), 34.6 (CH_2). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3264, 2954, 2933, 2837, 1703, 1674, 1528, 1490,

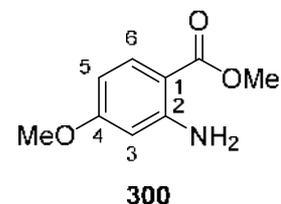
1436, 1281, 1224, 1179, 1081, 1041, 977, 828, 745. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 426.1103, gef.: 426.1102.

5.2.3.1.11 Synthesen der 4-Methoxy-substituierten Phenoxyacetyl-Anthranilsäure-derivate

2-Amino-4-methoxybenzoesäuremethylester **300**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 12 durchgeführt. Es wurden 2.00 g (11.0 mmol) 2-Amino-4-methoxybenzoesäure **297** in 80 mL Methanol und 3 mL konz. Schwefelsäure eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug 41 h. Die säulen-chromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 1:1 v/v).

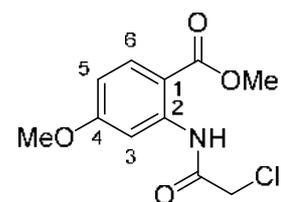
Ausbeute: 1.43 g (7.89 mmol, 72%) eines hellbeigen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.39. - **Smp.:** 177 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 7.78 (d, ³J_{H,H} = 9.0 Hz, 1H, H-6), 6.23 (dd, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.4 Hz, 1H, H-5), 6.10 (d, ⁴J_{H,H} = 2.5 Hz, 1H, H-3), 5.78 (brs, 2H, NH₂), 3.83 (s, 3H, COOCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 168.4 (C=O), 164.4 (C-4), 152.6 (C-2), 133.2 (C-6), 104.6 (C-5), 104.5 (C-1), 99.5 (C-3), 55.3 (OCH₃), 51.4 (COOCH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3444, 3350, 3006, 2835, 1662, 1593, 1440, 1314, 1242, 1219, 1189, 1023, 948, 834, 772. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M-OMe]⁺ ber.: 150.0555, gef.: 150.0551.



C₉H₁₁NO₃
181.19 g/mol

2-[(2-Chloracetyl)amino]-4-methoxybenzoesäuremethylester **305**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 15, Variante b durchgeführt. Es wurden 1.02 g (5.63 mmol) 2-Amino-4-methoxybenzoesäuremethylester **300**, 3.89 g (28.2 mmol) Kaliumcarbonat und 1.1 mL (1.6 g, 14 mmol) Chloracetylchlorid in 50 mL Aceton eingesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Kristallisation aus Ethylacetat/Petrolether gereinigt.



C₁₁H₁₂ClNO₄
257.67 g/mol

Ausbeute: 1.31 g (5.08 mmol, 90%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.52. - **Smp.:** 136 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 12.05 (s, 1H, NH), 8.36 (d, ⁴J_{H,H} = 2.5 Hz, 1H, H-3), 7.97 (d, ³J_{H,H} = 9.1 Hz, 1H, H-6), 6.65 (dd, ³J_{H,H} = 9.0 Hz,

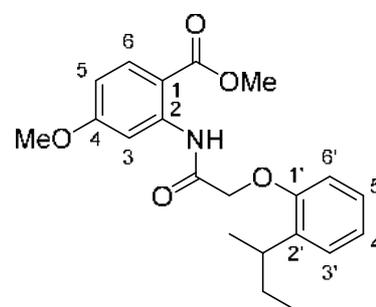
$^4J_{H,H} = 2.6$ Hz, 1H, H-5), 4.20 (s, 2H, CH₂), 3.91 (s, 3H, COOCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 168.3 (C=O), 165.6 (CONH), 164.5 (C-4), 142.5 (C-2), 132.7 (C-6), 110.5 (C-5), 108.4 (C-1), 104.5 (C-3), 55.7 (OCH₃), 52.3 (COOCH₃), 43.4 (CH₂). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3182, 3218, 3015, 2961, 1690, 1669, 1584, 1479, 1429, 1334, 1251, 1143, 1027, 954, 857, 779. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M-OMe]⁺ ber.: 226.0271., gef.: 226.0264.

(rac)-2-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-4-methoxybenzoesäuremethylester 309

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 300 mg (1.16 mmol) 2-[(2-Chloracetyl)amino]-4-methoxybenzoesäuremethylester **305**, 0.20 mL (0.20 g, 1.3 mmol) (*rac*)-2-*sek*-Butylphenol, 845 mg (2.59 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 45 mg (0.12 mmol) TBAI in 12 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei 70 °C und anschließend 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 1:2 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 370 mg (0.996 mmol, 75%) eines farblosen Feststoffes. - **DC**: R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.45. - **Smp.**: 81 °C.

- $^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 12.09 (s, 1H, NH), 8.50 (d, $^4J_{H,H} = 2.6$ Hz, 1H, H-3), 7.97 (d, $^3J_{H,H} = 8.9$ Hz, 1H, H-6), 7.27-7.24 (m, 1H, H-3'), 7.18-7.13 (m, 1H, H-5'), 7.05-7.00 (m, 1H, H-4'), 6.87 (dd, $^3J_{H,H} = 8.2$ Hz, $^4J_{H,H} = 1.0$ Hz, 1H, H-6'), 6.65 (dd, $^3J_{H,H} = 8.9$ Hz, $^4J_{H,H} = 2.6$ Hz, 1H, H-5), 4.70-4.61 (m, 2H, C(O)CH₂), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, COOCH₃), 3.59 (sext, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, 1H, CH), 1.75-1.58 (m, 2H, CH₂), 1.26 (d, $^3J_{H,H} = 6.9$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.90 (t, $^3J_{H,H} = 7.4$ Hz, 3H, CH₂CH₃). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 168.3 (CONH), 167.9 (C=O), 164.4 (C-4), 155.1 (C-1'), 142.7 (C-2), 137.1 (C-2'), 132.5 (C-6), 127.2 (C-3'), 126.7 (C-5'), 122.3 (C-4'), 112.3 (C-6'), 110.3 (C-5), 108.6 (C-1), 105.0 (C-3), 68.9 (C(O)CH₂), 55.7 (OCH₃), 52.0 (COOCH₃), 32.5 (CH), 30.3 (CH₂), 21.2 (CHCH₃), 12.2 (CH₂CH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3257, 2959, 2912, 2873, 1692, 1679, 1578, 1518, 1475, 1441, 1334, 1274, 1250, 1188, 1134, 1031, 959, 863, 738. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 372.1814, gef.: 372.1806.



309

C₂₁H₂₅NO₅
371.43 g/mol

(rac)-2-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-4-methoxybenzoesäure 311

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.560 mmol) (*rac*)-2-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-4-methoxybenzoesäuremethylester **309** in 3 mL THF und 5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 68 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 90 mg (0.25 mmol, 47%) eines leicht

gelblichen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH

19:1 v/v): 0.54. - **Smp.:** 121 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm]

(400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.14 (brs, 1H, COOH), 12.03 (s,

1H, NH), 8.33 (d, ⁴J_{H,H} = 2.6 Hz, 1H, H-3), 7.97 (d,

³J_{H,H} = 8.9 Hz, 1H, H-6), 7.21 (dd, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, ⁴J_{H,H} =

1.8 Hz, 1H, H-3'), 7.18-7.13 (m, 1H, H-5'), 7.01-6.96 (m,

2H, H-4', H-6'), 6.77 (dd, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.6 Hz,

1H, H-5), 4.76-4.67 (m, 2H, C(O)CH₂), 3.83 (s, 3H,

OCH₃), 3.39 (sext, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1H, CH), 1.67-1.47 (m, 2H, CH₂), 1.19 (d, ³J_{H,H} =

7.0 Hz, 3H, CHCH₃), 0.80 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm]

(101 MHz, DMSO-*d*₆): 168.9 (COOH), 167.8 (CONH), 163.5 (C-4), 155.0 (C-1'),

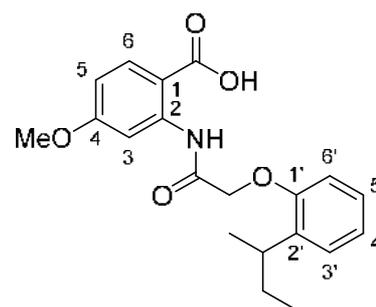
142.0 (C-2), 135.9 (C-2'), 133.1 (C-6), 126.7, 126.6 (C-3', C-5'), 121.9 (C-4'), 112.8

(C-6'), 108.9 (C-5), 108.8 (C-1), 105.0 (C-3), 68.7 (C(O)CH₂), 55.5 (OCH₃), 32.1

(CH), 29.5 (CH₂), 20.6 (CHCH₃), 12.0 (CH₂CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3270, 2962, 2930,

2872, 1694, 1656, 1613, 1576, 1531, 1489, 1448, 1404, 1262, 1211, 1158, 1099,

1034, 873, 748. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 356.1503, gef.: 356.1499.

**311**

C₂₀H₂₃NO₅
357.41 g/mol

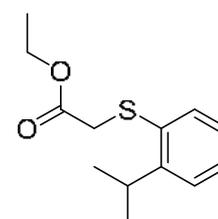
5.2.3.1.12 Synthesen der S- und N-analogen Phenoxyacetyl-Anthranilsäure-derivate

2-S-((2-Isopropylphenyl)thio)ethansäureethylester 479

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante c durchgeführt.

Es wurden 1.1 mL (1.1 g, 7.0 mmol) 2-Isopropylbenzothiol **265**,

1.94 g (14.0 mmol) Kaliumcarbonat, sowie 1.2 mL (2.2 g, 11 mmol)

**479**

C₁₃H₁₈O₂S
238.35 g/mol

Iodessigsäureethylester in 20 mL abs. DMF eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 4 d bei 100 °C gerührt.

Es wurde eine braune Flüssigkeit erhalten, die ohne weitere Reinigung basisch hydrolysiert wurde.

2-S-((2-Isopropylphenyl)thio)ethansäure **263**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 1.67 g (7.00 mmol) 2-S-((2-Isopropylphenyl)thio)ethansäureethylester **479** in 28 mL THF und 21 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulen-chromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 v/v).

Ausbeute: 1.01 g (4.80 mmol, 69%) eines farblosen Feststoffes. -

DC: R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.19. - **Smp.:** 55 °C. - **¹H-**

NMR: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12.75 (brs, 1H, COOH), 7.34-

7.27 (m, 2H, H-3, H-6), 7.22-7.15 (m, 2H, H-4, H-5), 3.74 (s, 2H,

CH₂), 3.37 (sept, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, 1H, CH), 1.19 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz,

6H, CH(CH₃)₂). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 170.6

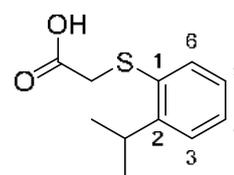
(COOH), 146.9 (C-2), 133.6 (C-1), 128.2 (C-6), 126.5 (C-5), 126.4

(C-4), 125.3 (C-3), 35.5 (CH₂), 29.7 (CH), 23.1 (CH(CH₃)₂). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2959, 2918,

2868, 1699, 1586, 1465, 1427, 1385, 1363, 1315, 1264, 1227, 1213, 1192, 1121,

1095, 1053, 1034, 907, 889, 851, 831, 814, 747, 731, 684, 658, 577, 547, 490. -

HRMS (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 209.0642, gef.: 209.0639.



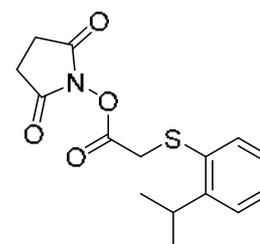
263

C₁₁H₁₄O₂S
210.29 g/mol

N-(2-S-((2-Isopropylphenyl)thio)ethansäure)succinimidester **264**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 14 durchgeführt. Es wurden 205 mg (0.975 mmol) 2-S-((2-Isopropylphenyl)thio)-ethansäure **263**, 261 mg (1.27 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 157 mg (1.36 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 30 mL abs. Acetonitril eingesetzt.

Es wurde ein farbloser Sirup erhalten, der ohne weitere Reinigung für die Synthese des Carbonsäureamids verwendet wurde.



264

C₁₅H₁₇NO₄S
307.36 g/mol

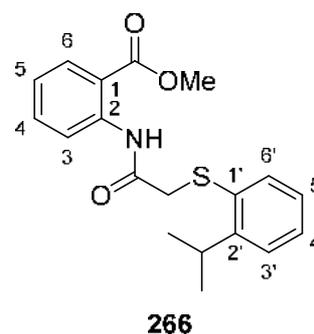
2-[(2-S-((2-Isopropylphenyl)thio)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **266**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 13 und 15, Variante c durchgeführt. Es wurden 210 mg (0.999 mmol) 2-S-((2-Isopropylphenyl)thio)ethansäure **263** und 0.1 mL (0.2 g, 1 mmol) Oxalylchlorid in 5 mL abs. Dichlormethan eingesetzt. Im zweiten Reaktionsschritt wurden 0.13 mL (0.15 g, 1.0 mmol) 2-Aminobenzoesäuremethylester und 0.15 mL (0.11 g, 1.1 mmol) abs. Triethylamin in 5 mL abs. Dichlormethan verwendet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/CH₂Cl₂ 2:1 → 1:2 v/v).

Ausbeute: 100 mg (0.290 mmol, 29%) eines gelben Öls. -

DC: R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.38. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.77 (s, 1H, NH), 8.70 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.0 Hz, 1H, H-3), 8.02-7.98 (m, 1H, H-6), 7.56-7.50 (m, 1H, H-4), 7.31 (dd, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, 1H, H-3'), 7.26 (dd, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, 1H, H-6'), 7.20-7.15 (m, 1H, H-5'), 7.14-7.06 (m, 2H, H-5, H-4'), 3.88 (s, 3H, COOCH₃), 3.80 (s, 2H, CH₂), 3.57 (sept, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 1H, CH), 1.26 (d, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, 6H, CH(CH₃)₂). - **¹³C-NMR:**

δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 168.2 (C=O), 167.9 (CONH), 148.2 (C-2'), 140.9 (C-2), 134.6 (C-4), 133.0 (C-1'), 131.0 (C-6), 128.3 (C-3'), 127.1 (C-5'), 126.8 (C-4'), 125.8 (C-6'), 123.1 (C-5), 120.6 (C-3), 115.8 (C-1), 52.4 (COOCH₃), 39.5 (CH₂), 30.3 (CH), 23.5 (CH(CH₃)₂). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3255, 3059, 2959, 2868, 1685, 1585, 1515, 1447, 1434, 1295, 1259, 1086, 751. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 344.1315, gef.: 344.1320.



266

C₁₉H₂₁NO₃S
343.44 g/mol

2-[(2-S-((2-Isopropylphenyl)thio)acetyl)amino]benzoesäure **262**

Synthese 1:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 18 durchgeführt. Es wurden 75 mg (0.36 mmol) 2-S-((2-Isopropylphenyl)thio)ethansäure **263** in 2.5 mL abs. Dichlormethan und 2.5 mL abs. N,N-Dimethylformamid, sowie 0.19 g (0.44 mmol) (Benzotriazol-1-yloxy)-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorophosphat, 0.08 mL (0.06 g, 0.4 mmol) abs. Diisopropylethylamin und 49 mg (0.36 mmol) 2-Aminobenzoesäure eingesetzt. Der Reaktionsansatz wurde für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des

Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99:1 v/v) und durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 5.3 mg (0.016 mmol, 5%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.37. -

Smp.: 135 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):

13.61 (brs, 1H, COOH), 11.75 (s, 1H, NH), 8.51 (dd, $^3J_{\text{H,H}} =$

8.5 Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.9$ Hz, 1H, H-3), 7.96 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz,

$^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, 1H, H-6), 7.59-7.53 (m, 1H, H-4), 7.35-7.32

(m, 1H, H-3'), 7.28 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, 1H, H-

6'), 7.21-7.11 (m, 3H, H-5, H-4', H-5'), 3.95 (s, 2H, CH_2), 3.45

(sept, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 1H, CH), 1.17 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 6H,

$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 169.2 (COOH), 167.5 (CONH),

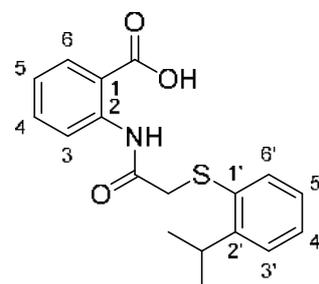
147.2 (C-2'), 140.4 (C-2), 134.0 (C-4), 132.8 (C-1'), 131.1 (C-6), 128.0 (C-3'), 126.7,

126.6 (C-4', C-5'), 125.5 (C-6'), 122.9 (C-5), 120.0 (C-3), 116.5 (C-1), 38.4 (CH_2),

29.7 (CH), 23.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2960, 2925, 2867, 1684, 1605, 1586,

1523, 1471, 1450, 1401, 1298, 1258, 1229, 1163, 1145, 1083, 1051, 1017, 796, 755,

699, 648. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 330.1159, gef.: 330.1168.



262

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$
329.41 g/mol

Synthese 2:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 75 mg (0.22 mmol) 2-[(2-S-((2-Isopropylphenyl)thio)acetyl)amino]benzoesäuremethylester **266** in 1 mL THF und 0.7 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Es wurden 57 mg (0.17 mmol, 78%) eines farblosen Feststoffes erhalten. Die analytischen Daten entsprechen den oben angegebenen.

Synthese 3:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 16 durchgeführt. Es wurden 98 mg (0.32 mmol) *N*-(2-S-((2-Isopropylphenyl)thio)ethansäure)succinimidester **264**, 37 mg (0.27 mmol) 2-Aminobenzoesäure und 0.05 mL (0.04 g, 0.3 mmol) abs. Diisopropylethylamin in 5 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte

säulenchromatographisch an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97:3 v/v) und durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

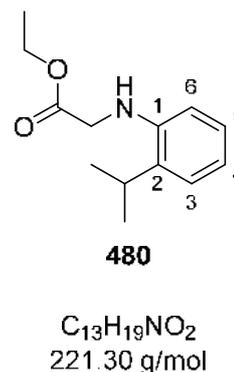
Es wurden 69 mg (0.21 mmol, 79%) eines farblosen Feststoffes erhalten. Die analytischen Daten entsprechen den oben angegebenen.

2-N-((2-Isopropylphenyl)amino)ethansäureethylester **480**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 0.50 mL (0.48 g, 3.5 mmol) 2-Isopropylanilin **254**, 1.2 mL (1.2 g, 5.6 mmol) Iodessigsäureethylester sowie 5.9 g (18 mmol) Cäsiumcarbonat in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 21 h bei 90 °C und anschließend 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/ CH_2Cl_2 4:1 \rightarrow 2:1 v/v; PE/EE 49:1 \rightarrow 24:1 v/v).

Ausbeute: 477 mg (2.16 mmol, 61%) eines bräunlichen Öls. - **DC:**

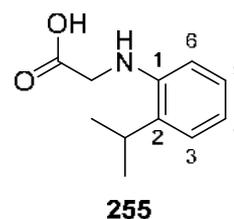
R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.57. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 7.17 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.3$ Hz, 1H, H-3), 7.13-7.10 (m, 1H, H-5), 6.80-6.76 (m, 1H, H-4), 6.51 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.6$ Hz, 1H, H-6), 4.26 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.94 (s, 2H, C(O)CH_2), 2.98 (sept, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 1H, CH), 1.31 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.29 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3): 171.5 (C=O), 144.0 (C-1), 132.9 (C-2), 126.9 (C-5), 125.3 (C-3), 118.2 (C-4), 110.7 (C-6), 61.5 (CH_2CH_3), 46.2 (C(O)CH_2), 27.4 (CH), 22.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 14.3 (CH_3). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3428, 2962, 2871, 1737, 1604, 1584, 1510, 1452, 1371, 1346, 1311, 1282, 1259, 1206, 1158, 1136, 1109, 1023, 928, 742, 602. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 222.1489, gef.: 222.1490.



2-N-((2-Isopropylphenyl)amino)ethansäure **255**

Es wurden 143 mg (0.645 mmol) 2-N-((2-Isopropylphenyl)amino)ethansäureethylester **480** mit 6.5 mL Methanol und 6.5 mL 1 M Natriumhydroxid-Lösung versetzt und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 M Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 121 mg (0.627 mmol, 97%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 v/v): 0.15. - **Smp.:** 125 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 7.06 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.4$ Hz, 1H, H-3), 7.00-6.95 (m, 1H, H-5), 6.63-6.57 (m, 1H, H-4), 6.37 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.9$ Hz, 1H, H-6), 3.83 (s, 2H, CH_2), 2.97 (sept, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 1H, CH), 1.18 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 172.8 (COOH), 144.5 (C-1), 131.7 (C-2), 126.3 (C-5), 124.5 (C-3), 116.5 (C-4), 109.7 (C-6), 45.0 (CH_2), 26.2 (CH), 22.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3434, 2966, 2884, 2564, 2143, 1714, 1601, 1580, 1509, 1429, 1412, 1363, 1346, 1313, 1282, 1265, 1243, 1157, 1137, 1038, 906, 844, 741, 677, 597, 583. - **HRMS** (ESI^+ , m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 194.1176, gef.: 194.1177.

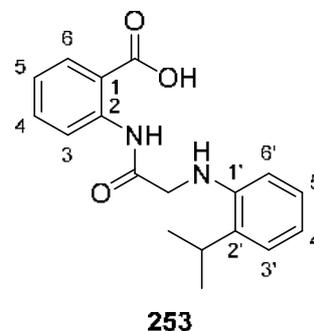


$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$
193.25 g/mol

2-[(2-N-((2-isopropylphenyl)amino)acetyl)amino]benzoic acid 253

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 18 durchgeführt. Es wurden 121 mg (0.627 mmol) 2-N-((2-isopropylphenyl)amino)ethanoic acid **255** in 4.5 mL abs. Dichlormethan und 4.5 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid, sowie 0.34 g (0.77 mmol) (Benzotriazol-1-yloxy)-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorophosphat, 0.14 mL (0.11 g, 0.44 mmol) abs. Diisopropylethylamin und 95 mg (0.69 mmol) 2-Aminobenzoic acid eingesetzt. Der Reaktionsansatz wurde für 28 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99:1 v/v) und durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 8.3 mg (0.027 mmol, 4%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.16. - **Smp.:** 178 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 13.32 (brs, 1H, COOH), 11.93 (s, 1H, CONH), 8.71 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 1H, H-3), 7.94 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, 1H, H-6), 7.61-7.54 (m, 1H, H-4), 7.15-7.07 (m, 2H, H-5, H-3'), 7.00-6.93 (m, 1H, H-5'), 6.64 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 1H, H-4'), 6.35 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, 1H, H-6'), 5.94 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.4$ Hz, 1H, NH), 3.87 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$ Hz, 2H, CH_2), 3.14 (sept, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 1H, CH), 1.24 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). - **$^{13}\text{C-NMR}$:**



$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$
312.37 g/mol

δ [ppm] (101 MHz, DMSO- d_6): 171.1 (CONH), 168.8 (COOH), 144.7 (C-1'), 140.5 (C-2), 133.9 (C-4), 132.6 (C-2'), 131.1 (C-6), 126.4 (C-5'), 124.7 (C-3'), 122.6 (C-5), 119.5 (C-3), 117.4 (C-4'), 116.5 (C-1), 109.9 (C-6'), 49.8 (CH₂), 26.1 (CH), 22.7 (CH(CH₃)₂). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3209, 2961, 2917, 1692, 1661, 1605, 1583, 1511, 1451, 1396, 1301, 1243, 1181, 1165, 1135, 1087, 1065, 838, 757, 743, 650, 558. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 313.1547, gef.: 313.1557.

5.2.3.1.13 Synthesen der AM- und POM-Prodrugs der Phenoxyacetyl-Anthranilsäurederivate

(*rac*)-2-[(2-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäureacetoxy-methylester **234**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 21 durchgeführt. Es wurden 66 mg (0.20 mmol) (*rac*)-2-[(2-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure **40**, 83 μ L (61 mg, 0.60 mmol) abs. Triethylamin sowie 59 μ L (92 mg, 0.60 mmol) Brommethylacetat in 2 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid eingesetzt.

Ausbeute: 70 mg (0.18 mmol, 88%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC**: R_F-Wert (PE/CH₂Cl₂ 1:2 v/v): 0.43. - **Smp.**:

86 °C. - **¹H-NMR**: δ [ppm] (500 MHz, CDCl₃): 11.72 (s, 1H,

NH), 8.84 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.7 Hz, 1H, H-3), 8.09

(dd, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.9 Hz, 1H, H-6), 7.64-7.60 (m,

1H, H-4), 7.26 (dd, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-3'),

7.19-7.14 (m, 2H, H-5, H-5'), 7.05-7.01 (m, 1H, H-4'), 6.87

(dd, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.6 Hz, 1H, H-6'), 5.94 (s, 2H,

C(O)OCH₂), 4.70-4.63 (m, 2H, NC(O)CH₂), 3.56 (sext,

³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1H, CH), 2.12 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.74-1.60 (m, 2H, CH₂), 1.26 (d,

³J_{H,H} = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃), 0.90 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR**: δ [ppm]

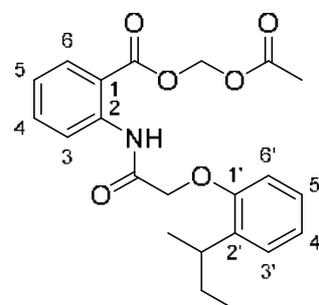
(126 MHz, CDCl₃): 169.7 (C(O)OCH₂), 168.1 (CONH), 166.3 (C(O)CH₃), 154.9 (C-1'),

141.1 (C-2), 137.0 (C-2'), 135.5 (C-4), 131.4 (C-6), 127.2 (C-3'), 126.7 (C-5'), 123.4

(C-5), 122.4 (C-4'), 121.1 (C-3), 114.9 (C-1), 112.1 (C-6'), 79.6 (C(O)OCH₂), 68.7

(NC(O)CH₂), 32.5 (CH), 30.2 (CH₂), 21.2 (CHCH₃), 20.8 (C(O)CH₃), 12.2 (CH₂CH₃). -

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3265, 2962, 2931, 2866, 1760, 1716, 1683, 1584, 1513, 1491, 1440,



234

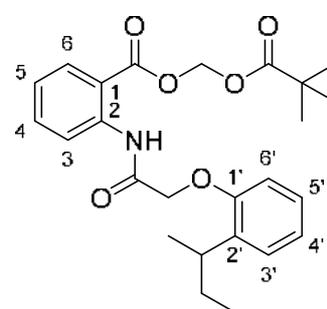
C₂₂H₂₅NO₆
399.44 g/mol

1267, 1210, 1152, 1018, 989, 972, 764, 747. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 422.1574, gef.: 422.1585.

(rac)-2-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäurepivaloyloxymethylester 238

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 21 durchgeführt. Es wurden 64 mg (0.19 mmol) (*rac*)-2-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure **40**, 81 µL (59 mg, 0.58 mmol) abs. Triethylamin sowie 84 µL (88 mg, 0.58 mmol) Chlormethylpivalat in 2 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid eingesetzt.

Ausbeute: 63 mg (0.14 mmol, 74%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (PE/CH₂Cl₂ 1:2 v/v): 0.53. - **Smp.:** 64 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (500 MHz, CDCl₃): 11.74 (s, 1H, NH), 8.84 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.8 Hz, 1H, H-3), 8.07 (dd, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.3 Hz, 1H, H-6), 7.64-7.60 (m, 1H, H-4), 7.26 (dd, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.9 Hz, 1H, H-3'), 7.18-7.13 (m, 2H, H-5, H-5'), 7.05-7.01 (m, 1H, H-4'), 6.87 (dd, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.9 Hz, 1H, H-6'), 5.95 (s, 2H, C(O)OCH₂), 4.70-4.63 (m, 2H, NC(O)CH₂), 3.57 (sext, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1H, CH), 1.75-1.60 (m, 2H, CH₂), 1.27 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃), 1.21 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.90 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃): 177.3 (COC(CH₃)₃), 168.1 (CONH), 166.3 (COOCH₂), 154.9 (C-1'), 141.1 (C-2), 137.0 (C-2'), 135.4 (C-4), 131.3 (C-6), 127.4 (C-3'), 126.7 (C-5'), 123.5 (C-5), 122.4 (C-4'), 121.1 (C-3), 115.0 (C-1), 112.1 (C-6'), 79.8 (C(O)OCH₂), 68.7 (NC(O)CH₂), 38.8 (C(CH₃)₃), 32.5 (CH), 30.2 (CH₂), 27.0 (C(CH₃)₃), 21.3 (CHCH₃), 12.2 (CH₂CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3301, 2959, 2922, 2854, 1722, 1701, 1587, 1531, 1488, 1452, 1436, 1257, 1223, 1137, 1084, 942, 758. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 464.2043, gef.: 464.2025.



238

C₂₅H₃₁NO₆
441.52 g/mol

2-[(2-O-(2-*tert*-Butyl-4-methylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäureacetoxy-methylester 235

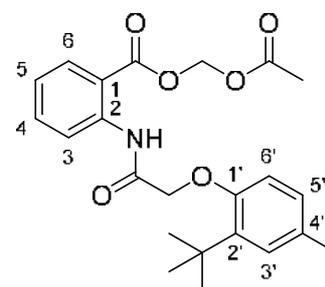
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 21 durchgeführt. Es wurden 48 mg (0.14 mmol) 2-[(2-O-(2-*tert*-Butyl-4-methylphenoxy)acetyl)amino]benzoesäure **168**, 59 µL (43 mg,

0.43 mmol) abs. Triethylamin sowie 42 μL (65 mg, 0.43 mmol) Brommethylacetat in 2 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid eingesetzt.

Ausbeute: 45 mg (0.11 mmol, 78%) eines farblosen Sirups.

- **DC:** R_f -Wert (PE/ CH_2Cl_2 1:2 v/v): 0.38. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (500 MHz, CDCl_3): 11.57 (s, 1H, NH), 8.80 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.8$ Hz, 1H, H-3), 8.05 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, 1H, H-6), 7.64-7.59 (m, 1H, H-4), 7.17-7.13 (m, 2H, H-5, H-3'), 6.96 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, 1H, H-5'), 6.78 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, 1H, H-6'), 5.86 (s, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$), 4.67 (s, 2H, $\text{NC}(\text{O})\text{CH}_2$), 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.46 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm]

(126 MHz, CDCl_3): 169.7 ($\text{C}=\text{OCH}_3$), 168.9 (CONH), 166.1 ($\text{C}=\text{OOCH}_2$), 155.4 (C-1'), 141.0 (C-2), 139.5 (C-2'), 135.4 (C-4), 131.6 (C-4'), 131.3 (C-6), 128.0 (C-3'), 127.6 (C-5'), 123.4 (C-5), 121.2 (C-3), 115.1 (C-6'), 115.1 (C-1), 79.6 ($\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$), 70.8 ($\text{NC}(\text{O})\text{CH}_2$), 34.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.0 (CH_3), 20.8 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3280, 2957, 2921, 1766, 1694, 1587, 1524, 1494, 1449, 1263, 1202, 1157, 1085, 1020, 976, 754. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 436.1730, gef.: 436.1744.



235

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_6$
413.47 g/mol

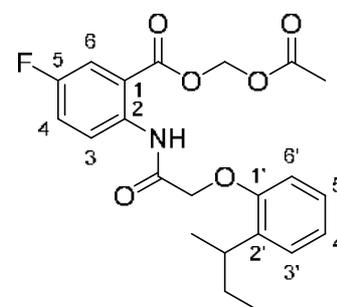
(*rac*)-2-[(2-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäureacetoxy-methylester 236

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 21 durchgeführt. Es wurden 69 mg (0.20 mmol) (*rac*)-2-[(2-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure **176**, 83 μL (61 mg, 0.60 mmol) abs. Triethylamin sowie 59 μL (92 mg, 0.60 mmol) Brommethylacetat in 2 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid eingesetzt.

Ausbeute: 75 mg (0.18 mmol, 90%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (PE/ CH_2Cl_2 1:2 v/v): 0.36. -

Smp.: 102 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl_3): 11.57 (s, 1H, NH), 8.85 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.4$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 5.0$ Hz, 1H, H-3), 7.76 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 9.0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, 1H, H-6), 7.34 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, 1H, H-4), 7.26 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, 1H, H-3'), 7.16 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, 1H, H-



236

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FNO}_6$
417.43 g/mol

5'), 7.05-7.01 (m, 1H, H-4'), 6.86 (dd, $^3J_{H,H} = 8.3$ Hz, $^4J_{H,H} = 1.3$ Hz, 1H, H-6'), 5.94 (s, 2H, C(O)OCH₂), 4.68-4.62 (m, 2H, NC(O)CH₂), 3.53 (sext, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, 1H, CH), 2.13 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.73-1.60 (m, 2H, CH₂), 1.26 (d, $^3J_{H,H} = 6.9$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.89 (t, $^3J_{H,H} = 7.4$ Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 169.6 (C(O)CH₃), 168.0 (CONH), 165.4 (d, $^4J_{C,F} = 2.0$ Hz, C(O)OCH₂), 157.8 (d, $^1J_{C,F} = 244.2$ Hz, C-5), 154.9 (C-1'), 137.5 (d, $^4J_{C,F} = 3.3$ Hz, C-2), 136.9 (C-2'), 127.3 (C-3'), 126.7 (C-5'), 123.1 (d, $^3J_{C,F} = 6.8$ Hz, C-3), 122.5 (d, $^2J_{C,F} = 22.0$ Hz, C-4), 122.5 (C-4'), 117.4 (d, $^2J_{C,F} = 25.0$ Hz, C-6), 116.3 (d, $^3J_{C,F} = 6.7$ Hz, C-1), 112.2 (C-6'), 79.8 (C(O)OCH₂), 68.6 (NC(O)CH₂), 32.6 (CH), 30.2 (CH₂), 21.2 (CHCH₃), 20.8 (C(O)CH₃), 12.2 (CH₂CH₃). - **¹⁹F-NMR**: δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -117.6 (m, Aryl-F). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3285, 2964, 2923, 2864, 1744, 1719, 1698, 1527, 1487, 1437, 1285, 1212, 1184, 1173, 1140, 1061, 1027, 783, 755. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 440.1480, gef.: 440.1466.

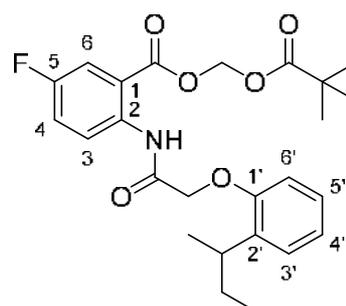
(rac)-2-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure-pivaloyloxymethylester **239**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 21 durchgeführt. Es wurden 69 mg (0.20 mmol) (*rac*)-2-[(2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure **176**, 83 μ L (61 mg, 0.60 mmol) abs. Triethylamin sowie 74 μ L (72 mg, 0.60 mmol) Chlormethylpivalat in 2 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid eingesetzt.

Ausbeute: 14 mg (0.030 mmol, 15%) eines farblosen Feststoffes. - **DC**: R_F-Wert (PE/CH₂Cl₂ 1:2 v/v): 0.63. -

Smp.: 89 °C. - **¹H-NMR**: δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 11.59 (s, 1H, NH), 8.85 (dd, $^3J_{H,H} = 9.3$ Hz, $^4J_{H,F} = 5.0$ Hz, 1H, H-3), 7.73 (dd, $^3J_{H,F} = 9.0$ Hz, $^4J_{H,H} = 3.1$ Hz, 1H, H-6), 7.33 (ddd, $^3J_{H,H} = 9.2$ Hz, $^3J_{H,F} = 7.2$ Hz, $^4J_{H,H} = 2.9$ Hz, 1H, H-4), 7.26 (dd, $^3J_{H,H} = 7.6$ Hz, $^4J_{H,H} = 1.6$ Hz, 1H, H-3'), 7.18-7.14 (m, 1H, H-5'), 7.05-7.01 (m, 1H, H-4'), 6.86 (dd, $^3J_{H,H} = 8.1$ Hz, $^4J_{H,H} = 0.7$ Hz, 1H, H-6'), 5.95 (s, 2H,

C(O)OCH₂), 4.68-4.63 (m, 2H, NC(O)CH₂), 3.54 (sext, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, 1H, CH), 1.73-1.60 (m, 2H, CH₂), 1.26 (d, $^3J_{H,H} = 7.2$ Hz, 3H, CHCH₃), 1.22 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.90 (t, $^3J_{H,H} = 7.2$ Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 177.2 (COC(CH₃)₃), 168.0 (CONH), 165.4 (d, $^4J_{C,F} = 2.5$ Hz, C(O)OCH₂), 157.8 (d, $^1J_{C,F} =$

**239**

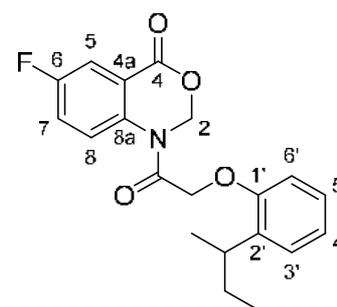
C₂₅H₃₀FNO₆
459.51 g/mol

245.5 Hz, C-5), 154.9 (C-1'), 137.5 (d, $^4J_{C,F} = 2.2$ Hz, C-2), 137.0 (C-2'), 127.3 (C-3'), 126.7 (C-5'), 123.1 (d, $^3J_{C,F} = 7.0$ Hz, C-3), 122.5 (C-4'), 122.4 (d, $^2J_{C,F} = 22.0$ Hz, C-4), 117.4 (d, $^2J_{C,F} = 24.2$ Hz, C-6), 116.4 (d, $^3J_{C,F} = 6.5$ Hz, C-1), 112.2 (C-6'), 80.1 (C(O)OCH₂), 68.6 (NC(O)CH₂), 39.0 (C(CH₃)₃), 32.6 (CH), 30.2 (CH₂), 27.0 (C(CH₃)₃), 21.3 (CHCH₃), 12.2 (CH₂CH₃). - **¹⁹F-NMR**: δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -117.6 (m, Aryl-F). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3286, 2962, 2923, 2872, 1753, 1716, 1695, 1528, 1492, 1441, 1280, 1218, 1135, 1121, 1056, 1027, 983, 752. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 482.1949, gef.: 482.1966.

Außerdem wurden 43 mg (0.12 mmol, 60%) (*rac*)-1-*N*-(2-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)acetyl)-6-fluor-1,2-dihydro-4*H*-3,1-benzoxazin-4-on **241** als farbloser Feststoff erhalten. - **DC**:

R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.42. - **Smp.**: 65 °C. - **¹H-NMR**: δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 7.85-7.68 (m, 2H, H-5, H-8), 7.36 (ddd, $^3J_{H,H} = 9.0$ Hz, $^3J_{H,F} = 7.9$ Hz, $^4J_{H,H} = 3.1$ Hz, 1H, H-7), 7.23-7.19 (m, 1H, H-3'), 7.18-7.14 (m, 1H, H-5'), 7.04-6.99 (m, 1H, H-4'), 6.89-6.82 (m, 1H, H-6'), 5.79 (s, 2H, C(O)OCH₂), 4.94 (s, 2H, NC(O)CH₂), 3.13-2.96 (m, 1H, CH), 1.64-1.50

(m, 2H, CH₂), 1.18 (d, $^3J_{H,H} = 6.7$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.83 (t, $^3J_{H,H} = 7.4$ Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 167.6 (C(O)N), 161.5 (d, $^4J_{C,F} = 2.1$ Hz, C-4), 160.4 (d, $^1J_{C,F} = 249.1$ Hz, C-6), 154.7 (C-1'), 136.7 (d, $^4J_{C,F} = 2.9$ Hz, C-8a), 136.3 (C-2'), 127.6 (C-3'), 126.9 (C-5'), 122.6 (C-4'), 122.2 (d, $^2J_{C,F} = 23.1$ Hz, C-7), 121.1 (d, $^3J_{C,F} = 8.1$ Hz, C-4a), 116.7 (m, C-5, C-8), 111.4 (C-6'), 75.3 (C(O)OCH₂), 68.1 (NC(O)CH₂), 33.5 (CH), 30.0 (CH₂), 20.8 (CHCH₃), 12.3 (CH₂CH₃). - **¹⁹F-NMR**: δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -112.5 (m, Aryl-F). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3083, 2964, 2923, 2874, 1739, 1679, 1485, 1444, 1407, 1314, 1262, 1224, 1153, 1058, 998, 887, 839, 749. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 358.1449, gef.: 358.1462.

**241**

C₂₀H₂₀FNO₄
357.38 g/mol

2-[(2-*O*-(2-*tert*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäureacetoxy-methylester **237**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 21 durchgeführt. Es wurden 69 mg (0.20 mmol) 2-[(2-*O*-(2-*tert*-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure **180**, 83 µL (61 mg, 0.60 mmol) abs. Triethylamin sowie 59 µL (92 mg, 0.60 mmol) Brommethylacetat in 2 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid eingesetzt.

Ausbeute: 35 mg (0.085 mmol, 42%) eines farblosen

Sirups. - **DC:** R_f -Wert (PE/CH₂Cl₂ 1:2 v/v): 0.33. - **¹H-NMR:**

δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 11.41 (s, 1H, NH), 8.81 (dd,

³ $J_{H,H} = 9.4$ Hz, ⁴ $J_{H,F} = 5.0$ Hz, 1H, H-3), 7.72 (dd, ³ $J_{H,F} =$

8.8 Hz, ⁴ $J_{H,H} = 2.9$ Hz, 1H, H-6), 7.37-7.31 (m, 2H, H-4, H-

3'), 7.17 (ddd, ³ $J_{H,H} = 8.1$ Hz, ³ $J_{H,H} = 7.3$ Hz, ⁴ $J_{H,H} = 1.7$ Hz,

1H, H-5'), 7.01-6.98 (m, 1H, H-4'), 6.87 (dd, ³ $J_{H,H} = 8.3$ Hz,

⁴ $J_{H,H} = 1.3$ Hz, 1H, H-6'), 5.85 (s, 2H, C(O)OCH₂), 4.71 (s,

2H, NC(O)CH₂), 2.10 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.47 (s, 9H,

C(CH₃)₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 169.5 (C=OCH₃), 168.6 (CONH),

165.1 (d, ⁴ $J_{C,F} = 2.1$ Hz, C=OCH₂), 157.9 (d, ¹ $J_{C,F} = 244.4$ Hz, C-5), 157.4 (C-1'),

139.7 (C-2'), 137.3 (d, ⁴ $J_{C,F} = 3.1$ Hz, C-2), 127.4 (C-5'), 127.3 (C-3'), 123.1 (d, ³ $J_{C,F} =$

7.6 Hz, C-3), 122.5 (C-4'), 122.4 (d, ² $J_{C,F} = 22.0$ Hz, C-4), 117.4 (d, ² $J_{C,F} = 24.2$ Hz,

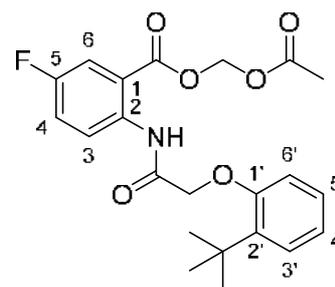
C-6), 116.5 (d, ³ $J_{C,F} = 7.8$ Hz, C-1), 114.9 (C-6'), 79.9 (C(O)OCH₂), 70.4 (NC(O)CH₂),

35.0 (C(CH₃)₃), 30.3 (C(CH₃)₃), 20.8 (C(O)CH₃). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm] (565 MHz,

CDCl₃): -117.5 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3288, 2958, 2871, 1766, 1697, 1521, 1487,

1443, 1286, 1235, 1178, 1093, 1050, 980, 750. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.:

440.1480, gef.: 440.1473.



237

C₂₂H₂₄FNO₆
417.43 g/mol

2-[(2-O-(2-tert-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäurepivaloyloxymethylester 240

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 21 durchgeführt. Es wurden 47 mg (0.14 mmol) 2-[(2-O-(2-tert-Butylphenoxy)acetyl)amino]-5-fluorbenzoesäure **180**, 57 μ L (42 mg, 0.41 mmol) abs. Triethylamin sowie 51 μ L (50 mg, 0.41 mmol) Chlormethylpivalat in 2 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid eingesetzt.

Ausbeute: 6.7 mg (0.015 mmol, 11%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (PE/CH₂Cl₂ 1:2 v/v): 0.38. -

Smp.: 78 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 11.46

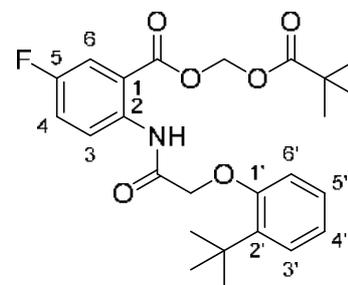
(s, 1H, NH), 8.82 (dd, ³ $J_{H,H} = 9.7$ Hz, ⁴ $J_{H,F} = 5.0$ Hz, 1H, H-

3), 7.70 (dd, ³ $J_{H,F} = 9.0$ Hz, ⁴ $J_{H,H} = 2.9$ Hz, 1H, H-6), 7.36-

7.31 (m, 2H, H-4, H-3'), 7.16 (ddd, ³ $J_{H,H} = 8.1$ Hz, ³ $J_{H,H} =$

7.3 Hz, ⁴ $J_{H,H} = 2.0$ Hz, 1H, H-5'), 7.01-6.97 (m, 1H, H-4'),

6.86 (dd, ³ $J_{H,H} = 7.9$ Hz, ⁴ $J_{H,H} = 1.3$ Hz, 1H, H-6'), 5.85 (s,



240

C₂₅H₃₀FNO₆
459.51 g/mol

2H, C(O)OCH₂), 4.71 (s, 2H, NC(O)CH₂), 1.47 (s, 9H, C(O)C(CH₃)₃), 1.81 (s, 9H, C(CH₃)₃). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 177.1 (C(O)OCH₂), 168.6 (CONH), 165.2 (d, ⁴J_{C,F} = 2.1 Hz, C(O)OCH₂), 157.9 (d, ¹J_{C,F} = 244.4 Hz, C-5), 157.4 (C-1'), 139.7 (C-2'), 137.3 (d, ⁴J_{C,F} = 3.4 Hz, C-2), 127.4 (C-5'), 127.3 (C-3'), 123.1 (d, ³J_{C,F} = 7.6 Hz, C-3), 122.6 (C-4'), 122.3 (d, ²J_{C,F} = 21.6 Hz, C-4), 117.4 (d, ²J_{C,F} = 24.3 Hz, C-6), 116.5 (d, ³J_{C,F} = 8.0 Hz, C-1), 114.9 (C-6'), 80.3 (C(O)OCH₂), 70.4 (NC(O)CH₂), 38.9 (C(CH₃)₃), 35.0 (C(O)C(CH₃)₃), 30.4 (C(O)C(CH₃)₃), 27.0 (C(CH₃)₃). - ¹⁹F-NMR: δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -117.5 (m, Aryl-F). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3283, 2955, 2921, 2871, 1754, 1721, 1691, 1528, 1491, 1436, 1281, 1212, 1191, 1136, 1054, 983, 755. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 482.1949, gef.: 482.1953.

Außerdem wurden 39 mg (0.11 mmol, 79%) 1-N-(2-O-(2-*tert*-Butylphenoxy)acetyl)-6-fluor-1,2-dihydro-4*H*-3,1-

benzoxazin-4-on **242** als farbloser Sirup erhalten. . - DC:

R_F-Wert (PE/CH₂Cl₂ 1:2 v/v): 0.22. - ¹H-NMR: δ [ppm]

(600 MHz, CDCl₃): 7.85-7.70 (m, 2H, H-5, H-8), 7.38 (ddd,

³J_{H,H} = 8.9 Hz, ³J_{H,F} = 7.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-7), 7.34

(dd, ³J_{H,H} = 7.7 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.4 Hz, 1H, H-3'), 7.22-7.18 (m,

1H, H-5'), 7.02-6.97 (m, 1H, H-4'), 6.89-6.82 (m, 1H, H-6'),

5.80 (s, 2H, C(O)OCH₂), 4.97 (s, 2H, NC(O)CH₂), 1.39 (s,

9H, C(CH₃)₃). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 167.4 (C(O)N), 161.5 (d, ⁴J_{C,F} =

2.2 Hz, C-4), 160.5 (d, ¹J_{C,F} = 249.0 Hz, C-6), 156.6 (C-1'), 138.8 (C-2'), 136.6 (d,

⁴J_{C,F} = 3.0 Hz, C-8a), 127.5 (C-3', C-5'), 122.4 (C-4'), 122.3 (d, ²J_{C,F} = 23.8 Hz, C-7),

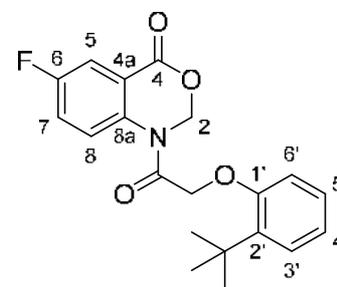
121.3 (d, ³J_{C,F} = 7.5 Hz, C-4a), 116.9 (m, C-5, C-8), 112.7 (C-6'), 75.2 (C(O)OCH₂),

68.0 (NC(O)CH₂), 35.0 (C(CH₃)₃), 30.1 (C(CH₃)₃). - ¹⁹F-NMR: δ [ppm] (565 MHz,

CDCl₃): -112.3 (m, Aryl-F). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3078, 2955, 2922, 2854, 1744, 1724, 1488,

1443, 1353, 1292, 1231, 1196, 1041, 998, 888, 751. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺

ber.: 358.1449, gef.: 358.1444.



242

C₂₀H₂₀FNO₄
357.38 g/mol

5.2.3.2 Synthesen der Phenoxypropanoyl-Anthranilsäurederivate

2-[(3-Chlorpropanoyl)amino]benzoesäuremethylester 372

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 15, Variante a durchgeführt. Es wurden 0.785 mL (910 mg, 6.02 mmol) 2-Aminobenzoesäuremethylester **114**, 556 mg (6.62 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 0.690 mL (917 mg, 7.23 mmol) Chlorpropionsäurechlorid in 20 mL Tetrahydrofuran und 10 mL dest. Wasser eingesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Kristallisation aus Ethylacetat/Petrolether gereinigt.

Ausbeute: 1.33 g (5.49 mmol, 91%) eines farblosen, kristallinen

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 v/v): 0.45. - **Smp.:**

94 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.21 (s, 1H, NH),

8.72 (d, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 1H, H-3), 8.04 (dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} =

1.5 Hz, 1H, H-6), 7.59-7.52 (m, 1H, H-4), 7.13-7.07 (m, 1H, H-5),

3.94 (s, 3H, COOCH₃), 3.89 (t, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, 2H, H-8), 2.91 (t,

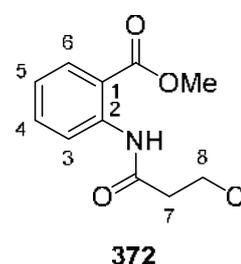
³J_{H,H} = 6.6 Hz, 2H, H-7). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃):

168.9 (C=O OCH₃), 168.4 (CONH), 141.3 (C-2), 134.9 (C-4), 131.0 (C-6), 123.0 (C-5),

120.6 (C-3), 115.1 (C-1), 52.6 (COOCH₃), 41.4 (C-7), 39.7 (C-8). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2948,

1686, 1607, 1590, 1531, 1440, 1270, 1249, 1153, 1088, 952, 754, 686, 521. - **HRMS**

(ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 264.0398, gef.: 264.0399.



C₁₁H₁₂ClNO₃
241.67 g/mol

(rac)-2-[(3-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)propanoyl)amino]benzoesäuremethylester 481

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante a

durchgeführt. Es wurden 250 mg (1.03 mmol) 2-[(3-Chlor-

propanoyl)amino]benzoesäuremethylester **372**, 0.19 mL

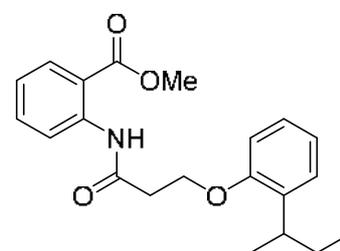
(0.19 g, 1.2 mmol) (*rac*)-2-*sek*-Butylphenol sowie 214 mg

(1.55 mmol) Kaliumcarbonat in 5 mL abs. DMF eingesetzt.

Die säulenchromatographische Reinigung des Roh-

produktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 1:1 v/v →

CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v).

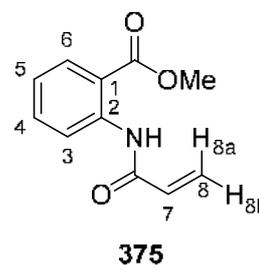


C₂₁H₂₅NO₄
355.43 g/mol

Das gewünschte Produkt **481** konnte nicht erhalten werden. Stattdessen wurde 2-(Acryloylamino)benzoesäuremethylester **375** isoliert.

Ausbeute: 190 mg (0.926 mmol, 90%) eines gelben Sirups. -

DC: R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.42. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 11.33 (s, 1H, CONH), 8.81 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, 1H, H-3), 8.05 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.2$ Hz, 1H, H-6), 7.60-7.53 (m, 1H, H-4), 7.13-7.07 (m, 1H, H-5), 6.43 (d, $^3J_{\text{H,H}}(E) = 17.0$ Hz, 1H, H-8a), 6.32 (dd, $^3J_{\text{H,H}}(E) = 17.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}(Z) = 10.1$ Hz, 1H, H-7), 5.79 (d, $^3J_{\text{H,H}}(Z) = 10.0$ Hz, 1H, H-8b), 3.94 (s, 3H, COOCH_3). -



$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$
205.21 g/mol

$^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3): 169.0 ($\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$), 164.3 (CONH), 141.7 (C-2), 134.9 (C-4), 132.6 (C-7), 131.0 (C-6), 127.4 (C-8), 122.8 (C-5), 120.7 (C-3), 115.2 (C-1), 52.5 ($\text{C}\underline{\text{O}}\text{OCH}_3$). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3269, 2954, 1682, 1587, 1520, 1448, 1434, 1311, 1254, 1184, 1162, 1088, 961, 753. - **HRMS** (ESI^+ , m/z): $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ ber.: 433.1370, gef.: 433.1372.

(rac)-3-O-(2-sek-Butylphenoxy)propansäureethylester 405

Unter Inertgasatmosphäre wurden 0.77 mL (0.77 g, 5.0 mmol) (*rac*)-2-sek-Butylphenol mit 5.4 mL (5.0 g, 50 mmol) Acrylsäureethylester, 35 mg (0.25 mmol) Kaliumcarbonat sowie 0.05 mL (0.04 g, 0.5 mmol) *tert*-Butanol versetzt und für 13 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden weitere 35 mg (0.25 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und für weitere 58 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Reaktionsansatz mit 23 μL (43 μg , 0.40 mmol) 85%-iger Phosphorsäure versetzt und für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Der Überschuss an Acrylsäureethylester wurde unter vermindertem Druck entfernt, der verbliebene Rückstand wurde daraufhin in 20 mL Toluol aufgenommen und mit 20 mL 1 M Natriumhydroxid-Lösung/DMSO 4:1 v/v gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 10 mL Toluol reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen erneut mit 20 mL 1 M Natriumhydroxid-Lösung/DMSO 4:1 v/v und anschließend mit 10 mL 10%iger Phosphorsäure gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/ CH_2Cl_2 2:1 v/v).

Ausbeute: 504 mg (2.01 mmol, 40%) eines farblosen Öls. -

DC: R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.60. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (500 MHz,

CDCl_3): 7.18-7.12 (m, 2H, H-3, H-5), 6.95-6.91 (m, 1H, H-4),

6.86 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 4.27-4.23 (m, 2H, H-7),

4.19 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2), 3.05 (sext, $^3J_{\text{H,H}} =$

7.0 Hz, 1H, CH), 2.80 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 2H, H-8), 1.66-1.50

(m, 2H, CH_2), 1.28 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.18 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H,

CHCH_3), 0.83 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl_3):

171.3 (COO), 156.1 (C-1), 136.2 (C-2), 127.1, 126.6 (C-3, C-5), 121.0 (C-4), 111.6

(C-6), 63.9 (C-7), 60.8 (OCH_2), 35.1 (C-8), 33.9 (CH), 29.9 (CH_2), 20.5 (CHCH_3), 14.3

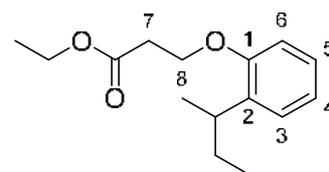
(OCH_2CH_3), 12.3 (CH_2CH_3). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2961, 2932, 2874, 1736, 1492, 1449,

1233, 1179, 1095, 1047, 1031, 749. - **MS** (EI, m/z, %): ber.: 250.16 [M^+], 221.12

[$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_3$], 175.11 [Vinyl-sek-butylphenoxy $^+$], 149.10 [sek-Butylphenoxy $^+$], 133.10

[sek-Butylphenyl $^+$], gef.: 250.21 (31), 221.17 (67), 175.14 (100), 149.14 (27), 133.14

(33).



405

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$
250.34 g/mol

(rac)-3-O-(2-sec-Butylphenoxy)propansäure 384

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 369 mg

(1.47 mmol) (rac)-3-O-(2-sec-Butylphenoxy)propansäureethylester **405** in 6.0 mL

THF und 4.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung

wurde für 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes

erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 v/v).

Ausbeute: 183 mg (0.823 mmol, 56%) eines beigefarbenen

Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.29. -

Smp.: 55 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 11.90 (brs,

1H, COOH), 7.26-7.18 (m, 2H, H-3, H-5), 7.04-6.98 (m, 1H, H-

4), 6.91 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.9$ Hz, 1H, H-6), 4.30 (t,

$^3J_{\text{H,H}} = 6.2$ Hz, 2H, H-7), 3.14 (sext, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 1H, CH),

2.91 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.2$ Hz, 2H, H-8), 1.75-1.54 (m, 2H, CH_2), 1.25

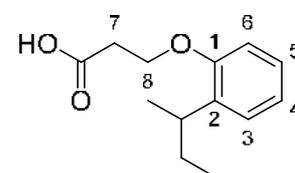
(d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, CHCH_3), 0.90 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:**

δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3): 178.0 (COOH), 156.0 (C-1), 136.3 (C-2), 127.1, 126.6 (C-

3, C-5), 121.1 (C-4), 111.6 (C-6), 63.4 (C-7), 34.8 (C-8), 33.8 (CH), 30.0 (CH_2), 20.4

(CHCH_3), 12.3 (CH_2CH_3). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3033, 2961, 2930, 2873, 1712, 1600, 1492,

360



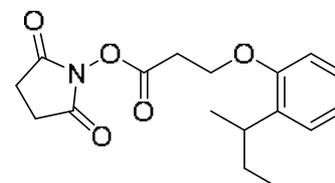
384

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$
222.28 g/mol

1449, 1288, 1231, 1095, 1048, 917, 748. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 221.1183, gef.: 221.1184.

(*rac*)-*N*-(3-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)propansäure)succinimidester **406**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 14 durchgeführt. Es wurden 46 mg (0.21 mmol) (*rac*)-3-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)propansäure **384**, 56 mg (0.27 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 33 mg (0.29 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid in 6 mL abs. Acetonitril eingesetzt.

**406**

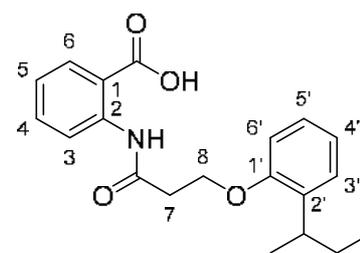
C₁₇H₂₁NO₅
319.36 g/mol

Es wurde ein farbloser Sirup erhalten, der ohne weitere Reinigung für die Synthese des Carbonsäureamids verwendet wurde.

(*rac*)-2-[(3-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)propanoyl)amino]benzoesäure **407**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 16 durchgeführt. Es wurden 54 mg (0.17 mmol) (*rac*)-*N*-(3-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)propansäure)succinimidester **406**, 19 mg (0.14 mmol) 2-Aminobenzoesäure und 0.03 mL (0.02 g, 0.2 mmol) abs. Diisopropylethylamin in 3 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v).

Ausbeute: 9.2 mg (0.027 mmol, 19%) eines wachsartigen, farblosen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.29. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.08 (s, 1H, NH), 8.78 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.9 Hz, 1H, H-3), 8.12 (dd, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, 1H, H-6), 7.64-7.59 (m, 1H, H-4), 7.17-7.11 (m, 3H, H-5, H-3', H-5'), 6.94-6.88 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.37 (t, ³J_{H,H} = 6.1 Hz, 2H, H-7), 3.03 (sext, ³J_{H,H} = 7.1 Hz,

**407**

C₂₀H₂₃NO₄
341.41 g/mol

1H, CH), 2.93 (t, ³J_{H,H} = 6.1 Hz, 2H, H-8), 1.60-1.38 (m, 2H, CH₂), 1.08 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 3H, CHCH₃), 0.69 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 171.7 (COOH), 169.8 (CONH), 156.1 (C-1'), 142.1 (C-2), 136.2 (C-2'), 135.9 (C-4), 131.9 (C-6), 127.1, 126.6 (C-3', C-5'), 123.0 (C-5), 121.2 (C-4'), 120.8 (C-3), 113.9 (C-1), 111.7 (C-6'), 64.3 (C-7), 39.2 (C-8), 33.8 (CH), 29.9 (CH₂), 20.5 (CHCH₃), 12.2 (CH₂CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2958, 2926, 2871, 2855, 1690, 1607,

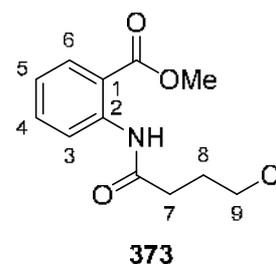
1588, 1529, 1493, 1451, 1379, 1296, 1236, 1163, 1146, 1087, 1049, 756. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 342.1700, gef.: 342.1716.

5.2.3.3 Synthesen der Phenoxybutanoyl-Anthranilsäurederivate

2-[(4-Chlorbutanoyl)amino]benzoesäuremethylester **373**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 15, Variante b durchgeführt. Es wurden 0.13 mL (0.15 g, 0.99 mmol) 2-Aminobenzoesäuremethylester **114**, 0.69 g (5.0 mmol) Kaliumcarbonat und 0.28 mL (0.35 g, 2.5 mmol) Chlorbutyrylchlorid in 10 mL Aceton eingesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂) gereinigt.

Ausbeute: 257 mg eines bräunlichen Öls, leicht verunreinigt mit 4-Chlorbutyrylchlorid. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.56. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.13 (s, 1H, NH), 8.70 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.9 Hz, 1H, H-3), 8.04 (dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-6), 7.57-7.51 (m, 1H, H-4), 7.12-7.06 (m, 1H, H-5), 3.94 (s, 3H, COOCH₃), 3.66 (t, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, 2H, H-9), 2.65 (t, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 2H, H-7), 2.21 (quin, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, 2H, H-8). -



373
C₁₂H₁₄ClNO₃
255.70 g/mol

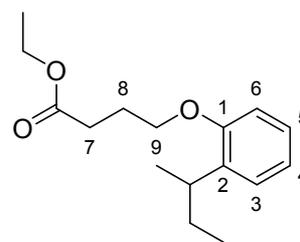
¹³C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 170.8 (CONH), 168.9 (COOCH₃), 141.6 (C-2), 134.9 (C-4), 131.0 (C-6), 122.7 (C-5), 120.5 (C-3), 115.0 (C-1), 52.5 (COOCH₃), 44.4 (C-9), 35.3 (C-7), 28.1 (C-8). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3276, 2954, 1684, 1605, 1588, 1524, 1447, 1434, 1372, 1296, 1255, 1237, 1192, 1162, 1139, 1088, 965, 878, 754, 734, 699, 670, 645, 523, 503. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 278.0554, gef.: 278.0575.

(rac)-4-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)butansäureethylester **482**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante c durchgeführt. Es wurden 0.50 mL (0.45 g, 3.0 mmol) (*rac*)-2-*sek*-Butylphenol **392**, 0.46 g (3.4 mmol) Kaliumcarbonat, sowie 0.57 mL (0.77 g, 3.3 mmol) 4-Brombutansäureethylester in 5 mL abs. DMF eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 2 d bei 65 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/CH₂Cl₂ 9:1 → 3:1 v/v).

Ausbeute: 751 mg (2.84 mmol, 95%) eines gelblichen Öls. -

DC: R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.48. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 7.18-7.10 (m, 2H, H-3, H-5), 6.94-6.89 (m, 1H, H-4), 6.82 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.6$ Hz, 1H, H-6), 4.15 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2), 4.00 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 2H, H-9), 3.10 (sext, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 1H, CH), 2.54 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 2H, H-7), 2.18-2.09 (m, 2H, H-8), 1.70-1.48 (m, 2H, CH_2), 1.26 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.20 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, CHCH_3), 0.84 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3):

**482**

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$
264.37 g/mol

173.4 (COOCH_2), 156.4 (C-1), 136.1 (C-2), 127.0 (C-3), 126.6 (C-5), 120.7 (C-4), 111.4 (C-6), 66.9 (C-9), 60.6 (OCH_2), 33.7 (CH), 31.1 (C-7), 30.0 (CH_2), 25.0 (C-8), 20.6 (CHCH_3), 14.4 (OCH_2CH_3), 12.4 (CH_2CH_3). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2961, 2932, 2873, 1733, 1599, 1585, 1492, 1449, 1375, 1288, 1235, 1175, 1093, 1050, 957, 859, 749, 605, 495. - **HRMS** (ESI^+ , m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber.: 287.1617, gef.: 287.1609.

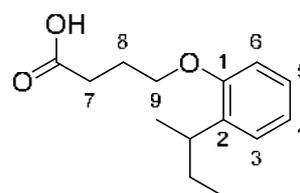
(rac)-4-O-(2-sec-Butylphenoxy)butansäure 385

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 111 mg (0.420 mmol) (rac)-4-O-(2-sec-Butylphenoxy)butansäureethylester **482** in 1.8 mL THF und 1.3 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 95 mg (0.40 mmol, 96%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.44. -

Smp.: 37 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 12.13 (brs, 1H, COOH), 7.14-7.10 (m, 2H, H-3, H-5), 6.92-6.86 (m, 2H, H-4, H-6), 3.96 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, 2H, H-9), 3.03 (sext, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 1H, CH), 2.41 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 2H, H-7), 1.95 (quin, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 2H, H-8), 1.62-1.46 (m, 2H, CH_2), 1.14 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, CHCH_3), 0.77 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:**

**385**

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$
236.31 g/mol

δ [ppm] (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 174.1 (COOH), 155.9 (C-1), 134.9 (C-2), 126.6 (C-3), 126.5 (C-5), 120.4 (C-4), 111.6 (C-6), 66.6 (C-9), 33.1 (CH), 30.2 (C-7), 29.3 (CH_2), 24.4 (C-8), 20.4 (CHCH_3), 12.1 (CH_2CH_3). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2960, 2930, 2872, 1706,

1599, 1585, 1492, 1448, 1286, 1233, 1188, 1152, 1093, 1051, 950, 826, 606, 489. -
HRMS (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 235.1339, gef.: 235.1346.

(rac)-2-[(4-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)butanoyl)amino]benzoesäuremethylester 483

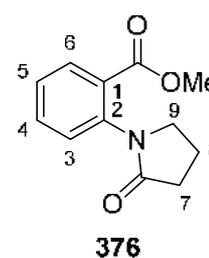
Synthese 1:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 250 mg (0.980 mmol) 2-[(4-Chlorbutanoyl)amino]benzoesäuremethylester **373**, 0.17 mL (0.16 g, 1.1 mmol) (*rac*)-2-*sek*-Butylphenol, 700 mg (2.20 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 36 mg (0.098 mmol) TBAI in 10 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 19 h auf 70 °C erhitzt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 1:1 v/v).

Das gewünschte Produkt **483** konnte nicht erhalten werden. Stattdessen wurde 2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)benzoesäuremethylester **376** isoliert.

Ausbeute: 197 mg (0.899 mmol, 92%) eines orangefarbenen Öls. -

DC: R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.46. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 7.92 (dd, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, 1H, H-6), 7.57-7.51 (m, 1H, H-4), 7.37-7.32 (m, 1H, H-5), 7.24 (dd, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.7 Hz, 1H, H-3), 3.87 (s, 3H, COOCH₃), 3.84 (t, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 2H, H-9), 2.54 (t, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, 2H, H-7), 2.23 (quin, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, 2H, H-8).



C₁₂H₁₃NO₃
219.24 g/mol

- **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 175.4 (CON), 166.5 (COOCH₃), 138.7 (C-2), 133.0 (C-4), 131.3 (C-6), 128.3 (C-1), 127.3, 127.3 (C-3, C-5), 52.4 (COOCH₃), 51.1 (C-9), 31.7 (C-7), 19.2 (C-8). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2951, 2887, 1721, 1690, 1600, 1489, 1455, 1433, 1400, 1294, 1256, 1114, 1078, 1043, 964, 844, 823, 792, 764, 734, 709, 678, 559, 498. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 242.0787, gef.: 242.0791.

Synthese 2:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 13 und 15, Variante c durchgeführt. Es wurden 190 mg (0.804 mmol) (*rac*)-4-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)butansäure **385** und 0.10 mL (0.15 g, 1.2 mmol) Oxalylchlorid in 5 mL abs. Dichlormethan eingesetzt. Im zweiten Reaktionsschritt wurden 0.10 mL (0.12 g, 0.80 mmol) 2-Aminobenzoesäuremethylester und 0.12 mL (0.088 g, 0.87 mmol) abs. Triethylamin in 5 mL abs. Dichlor-

methan verwendet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/CH₂Cl₂ 2:1 → 1:2 v/v).

Ausbeute: 292 mg (0.790 mmol, 98%) eines farblosen

Sirups. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.64. - **¹H-NMR:** δ [ppm]

(400 MHz, CDCl₃): 11.17 (s, 1H, NH), 8.74 (dd, ³J_{H,H} =

8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.8 Hz, 1H, H-3), 8.03 (dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz,

⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, 1H, H-6), 7.58-7.52 (m, 1H, H-4), 7.17-

7.06 (m, 3H, H-3, H-3', H-5'), 6.94-6.88 (m, 1H, H-4'),

6.83 (dd, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.7 Hz, 1H, H-6'), 4.06 (t,

³J_{H,H} = 6.1 Hz, 2H, H-9), 3.90 (s, 3H, COOCH₃), 3.13

(sext, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 1H, CH), 2.70 (t, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 2H,

H-7), 2.31-2.23 (m, 2H, H-8), 1.70-1.50 (m, 2H, CH₂), 1.19 (d, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 3H,

CHCH₃), 0.88 (t, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃):

171.6 (CONH), 168.8 (COOCH₃), 156.4 (C-1'), 141.7 (C-2), 136.1 (C-2'), 134.8 (C-4),

130.9 (C-6), 126.9 (C-3'), 126.5 (C-5'), 122.5 (C-5), 120.7 (C-4'), 120.5 (C-3), 114.9

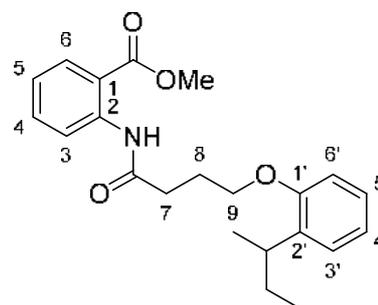
(C-1), 111.4 (C-6'), 66.9 (C-9), 52.4 (COOCH₃), 35.2 (C-7), 33.7 (CH), 30.0 (CH₂),

25.4 (C-8), 20.6 (CHCH₃), 12.3 (CH₂CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3276, 2958, 2931, 2872,

1686, 1604, 1587, 1524, 1491, 1472, 1447, 1435, 1311, 1293, 1258, 1233, 1190,

1161, 1142, 1088, 1047, 749, 700, 670. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 370.2013,

gef.: 370.2020.



483

C₂₂H₂₇NO₄
369.46 g/mol

(rac)-2-[(4-O-(2-sec-Butylphenoxy)butanoyl)amino]benzoesäure 408

Synthese 1:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 18 durchgeführt. Es wurden 150 mg (0.620 mmol) (*rac*)-4-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)butansäure **385** in 4.5 mL abs.

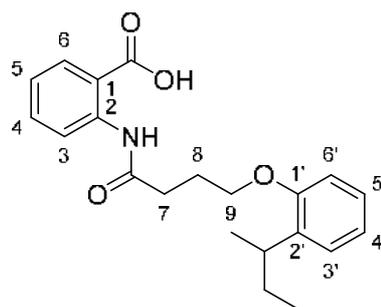
Dichlormethan und 4.5 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid, sowie 0.33 g (0.75 mmol) (Benzotriazol-1-yloxy)-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorosphat,

0.13 mL (0.098 g, 0.76 mmol) abs. Diisopropylethylamin und 85 mg (0.62 mmol) 2-Aminobenzoesäure eingesetzt. Der Reaktionsansatz wurde für 3 d bei Raum-

temperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 v/v) und durch Kristallisation

aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 21.2 mg (0.0596 mmol, 10%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.25. - **Smp.:** 133 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 13.60 (brs, 1H, COOH), 11.27 (s, 1H, NH), 8.53 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.6$ Hz, 1H, H-3), 7.98 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, 1H, H-6), 7.61-7.55 (m, 1H, H-4), 7.16-7.08 (m, 3H, H-5, H-3', H-5'), 6.92 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.0$ Hz, 1H, H-6'), 6.90-6.84 (m, 1H, H-4'), 4.02 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.1$ Hz, 2H, H-9), 3.02 (sext, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 1H, CH), 2.60 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, 2H, H-7), 2.09 (quin, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 2H, H-8), 1.60-1.40 (m, 2H, CH_2), 1.09 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, CHCH_3), 0.73 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 170.7 (CONH), 169.6 (COOH), 155.9 (C-1'), 141.0 (C-2), 134.9 (C-2'), 134.0 (C-4), 131.1 (C-6), 126.6 (C-3'), 126.4 (C-5'), 122.5 (C-5), 120.4 (C-4'), 119.8 (C-3), 116.4 (C-1), 111.6 (C-6'), 66.8 (C-9), 34.2 (C-7), 33.0 (CH), 29.3 (CH_2), 24.6 (C-8), 20.4 (CHCH_3), 12.0 (CH_2CH_3). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2959, 2925, 2871, 1689, 1606, 1587, 1527, 1492, 1450, 1394, 1379, 1292, 1235, 1163, 1083, 1052, 974, 846, 754, 651, 524. - **HRMS** (ESI^+ , m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 356.1857, gef.: 356.1859.

**408**

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$
355.43 g/mol

Synthese 2:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 243 mg (0.658 mmol) (*rac*)-2-[(4-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)butanoyl)amino]benzoesäuremethyl-ester **483** in 2.6 mL THF und 2.0 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Es wurden 171 mg (0.482 mmol, 73%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes erhalten. Die analytischen Daten entsprechen den oben angegebenen.

(*rac*)-2-[(4-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)butanoyl)amino]-5-fluorbenzoesäure-methylester **484**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 13 und 15, Variante c durchgeführt. Es wurden 201 mg (0.853 mmol) (*rac*)-4-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)butansäure **385** und 0.10 mL (0.15 g, 1.2 mmol) Oxalylchlorid in 5 mL abs. Dichlormethan eingesetzt. Im zweiten

Reaktionsschritt wurden 132 mg (0.776 mmol) 2-Amino-5-fluorbenzoesäuremethylester und 0.16 mL (0.12 g, 1.1 mmol) abs. Triethylamin in 5 mL abs. Dichlormethan verwendet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/CH₂Cl₂ 1:2 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 257 mg (0.663 mmol, 78%) eines farblosen

Sirups. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.77. - **¹H-NMR:**

δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 11.02 (s, 1H, NH), 8.76

(dd, ³J_{H,H} = 9.2 Hz, ⁴J_{H,F} = 4.1 Hz, 1H, H-3), 7.70 (dd,

³J_{H,F} = 9.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.0 Hz, 1H, H-6), 7.27 (ddd,

³J_{H,H} = 9.2 Hz, ³J_{H,F} = 7.3 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.9 Hz, 1H, H-4),

7.16 (dd, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-3'), 7.14-

7.11 (m, 1H, H-5'), 6.93-6.90 (m, 1H, H-4'), 6.83 (dd,

³J_{H,H} = 8.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.8 Hz, 1H, H-6'), 4.05 (t, ³J_{H,H} =

6.0 Hz, 2H, H-9), 3.91 (s, 3H, COOCH₃), 3.13 (sext, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1H, CH), 2.69 (t,

³J_{H,H} = 7.0 Hz, 2H, H-7), 2.29-2.23 (m, 2H, H-8), 1.68-1.50 (m, 2H, CH₂), 1.19 (d,

³J_{H,H} = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃), 0.85 (t, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm]

(151 MHz, CDCl₃): 171.4 (CONH), 167.8 (d, ⁴J_{C,F} = 2.1 Hz, COOCH₃), 157.3 (¹J_{C,F} =

243.2 Hz, C-5), 156.4 (C-1'), 138.1 (⁴J_{C,F} = 2.7 Hz, C-2), 136.1 (C-2'), 126.9 (C-3'),

126.6 (C-5'), 122.3 (³J_{C,F} = 7.6 Hz, C-3), 121.8 (²J_{C,F} = 22.4 Hz, C-4), 120.7 (C-4'),

116.9 (²J_{C,F} = 24.6 Hz, C-6), 116.2 (³J_{C,F} = 7.3 Hz, C-1), 111.4 (C-6'), 66.9 (C-9), 52.7

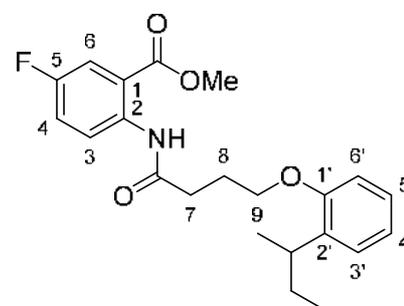
(COOCH₃), 35.1 (C-7), 33.7 (CH), 30.0 (CH₂), 25.4 (C-8), 20.6 (CHCH₃), 12.4

(CH₂CH₃). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -119.0 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]:

3286, 2959, 2931, 2872, 1690, 1599, 1521, 1491, 1438, 1411, 1318, 1279, 1262,

1227, 1194, 1169, 1092, 1072, 1049, 982, 832, 787, 749, 545, 498. - **HRMS** (ESI⁺,

m/z): [M+H]⁺ ber.: 388.1919, gef.: 388.1921.



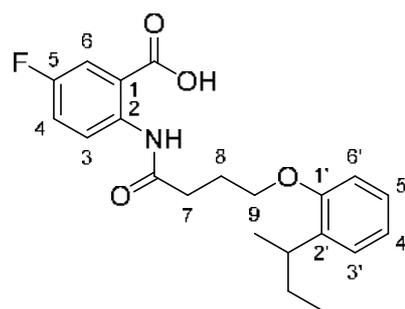
484

C₂₂H₂₆FNO₄
387.45 g/mol

(rac)-2-[(4-O-(2-sec-Butylphenoxy)butanoyl)amino]-5-fluorbenzoesäure 424

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 209 mg (0.541 mmol) (rac)-2-[(4-O-(2-sec-Butylphenoxy)butanoyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **484** in 2.2 mL THF und 1.7 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 186 mg (0.497 mmol, 92%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.08. - **Smp.:** 136 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl_3): 10.87 (s, 1H, NH), 8.79 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.1$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 4.1$ Hz, 1H, H-3), 7.78 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 8.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.0$ Hz, 1H, H-6), 7.34 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, 1H, H-4), 7.15 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, 1H, H-3'), 7.14-7.10 (m, 1H, H-5'), 6.93-6.89 (m, 1H, H-4'), 6.83 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.6$ Hz, 1H, H-6'), 4.06 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.8$ Hz, 2H, H-9), 3.10 (sext, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 1H, CH), 2.73-2.69 (m, 2H, H-7), 2.30-2.24 (m, 2H, H-8), 1.66-1.49 (m, 2H, CH_2), 1.18 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, CHCH_3), 0.83 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, 3H, CH_2CH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, CDCl_3): 171.8 (CONH), 170.9 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.2$ Hz, COOH), 157.3 ($^1J_{\text{C,F}} = 243.3$ Hz, C-5), 156.2 (C-1'), 138.3 ($^4J_{\text{C,F}} = 5.5$ Hz, C-2), 135.9 (C-2'), 126.8 (C-3'), 126.4 (C-5'), 122.7 ($^2J_{\text{C,F}} = 22.3$ Hz, C-4), 122.5 ($^3J_{\text{C,F}} = 7.6$ Hz, C-3), 120.7 (C-4'), 117.6 ($^2J_{\text{C,F}} = 24.1$ Hz, C-6), 115.2 ($^3J_{\text{C,F}} = 7.6$ Hz, C-1), 111.2 (C-6'), 66.8 (C-9), 35.6 (C-7), 33.6 (CH), 29.9 (CH_2), 25.2 (C-8), 20.5 (CHCH_3), 12.2 (CH_2CH_3). - **$^{19}\text{F-NMR}$:** δ [ppm] (565 MHz, CDCl_3): -118.3 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3335, 2958, 2876, 3620, 2547, 1694, 1669, 1592, 1524, 1470, 1451, 1394, 1242, 1139, 1098, 1021, 932, 887, 843, 828, 752, 690, 670, 542. - **HRMS** (ESI $^-$, m/z): $[\text{M-H}]^-$ ber.: 372.1616, gef.: 372.1622.



424

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FNO}_4$
373.42 g/mol

(rac)-2-[(4-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)butanoyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethylester 485

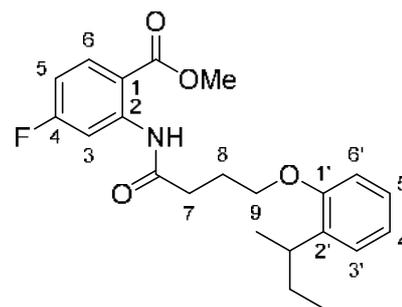
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 13 und 15, Variante c durchgeführt. Es wurden 252 mg (1.07 mmol) (*rac*)-4-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)butansäure **385** und 1.1 mL (1.6 g, 13 mmol) Oxalylchlorid in 5 mL abs. Dichlormethan eingesetzt. Im zweiten Reaktionsschritt wurden 196 mg (1.16 mmol) 2-Amino-4-fluorbenzoesäuremethylester und 1.4 mL (1.0 g, 10 mmol) abs. Triethylamin in 5 mL abs. Dichlormethan verwendet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt ($\text{PE}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:1 \rightarrow 1:2 v/v).

Ausbeute: 284 mg (0.733 mmol, 69%) eines hellbraunen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.62.

- **Smp.:** 102 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl_3):

11.32 (s, 1H, NH), 8.57 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 11.9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz, 1H, H-3), 8.04 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 6.5$ Hz, 1H, H-6), 7.16 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, 1H, H-3'), 7.14-7.11 (m, 1H, H-5'), 6.93-6.89 (m, 1H, H-4'), 6.83 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, 1H, H-6'), 6.78-6.77 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz,

1H, H-5), 4.06 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.9$ Hz, 2H, H-9), 3.90 (s, 3H, COOCH_3), 3.12 (sext, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 1H, CH), 2.70 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, 2H, H-7), 2.30-2.24 (m, 2H, H-8), 1.67-1.52 (m, 2H, CH_2), 1.19 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, CHCH_3), 0.84 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, CDCl_3): 171.8 (CONH), 168.2 (COOCH_3), 166.5 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 253.5$ Hz, C-4), 156.4 (C-1'), 143.9 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 13.2$ Hz, C-2), 136.1 (C-2'), 133.2 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 10.7$ Hz, C-6), 126.9 (C-3'), 126.5 (C-5'), 120.7 (C-4'), 111.4 (C-6'), 111.1 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 2.3$ Hz, C-1), 109.9 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22.7$ Hz, C-5), 107.6 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 28.6$ Hz, C-3), 66.9 (C-9), 52.5 (COOCH_3), 35.2 (C-7), 33.7 (CH), 30.0 (CH_2), 25.3 (C-8), 20.6 (CHCH_3), 12.3 (CH_2CH_3). - **$^{19}\text{F-NMR}$:** δ [ppm] (565 MHz, CDCl_3): -100.8 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3276, 3116, 2958, 2926, 2872, 1690, 1600, 1530, 1492, 1434, 1322, 1260, 1231, 1180, 1127, 1093, 1051, 963, 878, 777, 751. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 388.1919, gef.: 388.1927.



485

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FNO}_4$
387.45 g/mol

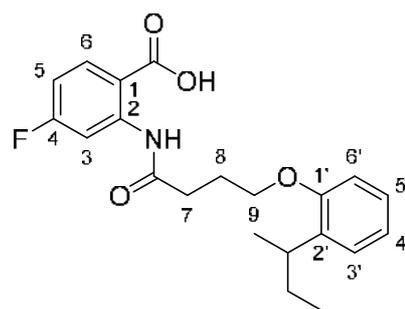
(rac)-2-[(4-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)butanoyl)amino]-4-fluorbenzoesäure 425

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 229 mg (0.591 mmol) (rac)-2-[(4-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)butanoyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethylester **485** in 3.0 mL THF und 1.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 195 mg (0.523 mmol, 89%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 v/v): 0.55. - **Smp.:** 152 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 13.74 (brs, 1H, COOH), 11.46 (s, 1H, NH), 8.42 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 12.3$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.7$ Hz, 1H, H-3), 8.06 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 6.8$ Hz, 1H, H-6), 7.12-7.10

(m, 2H, H-3', H-5'), 6.98 (ddd, $^3J_{H,H} = 8.8$ Hz, $^3J_{H,F} = 8.0$ Hz, $^4J_{H,H} = 2.7$ Hz, 1H, H-5), 6.92-6.90 (m, 1H, H-6'), 6.89-6.85 (m, 1H, H-4'), 4.01 (t, $^3J_{H,H} = 6.1$ Hz, 2H, H-9), 3.00 (sext, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, 1H, CH), 2.67-2.59 (m, 2H, H-7), 2.12-2.08 (m, 2H, H-8), 1.55-1.39 (m, 2H, CH₂), 1.06 (d, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.72 (t, $^3J_{H,H} = 7.4$ Hz, 3H, CH₂CH₃). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm]

(151 MHz, DMSO-*d*₆): 171.4 (CONH), 169.0 (COOH), 165.0 (d, $^1J_{C,F} = 249.0$ Hz, C-4), 155.9 (C-1'), 143.2 (d, $^3J_{C,F} = 13.1$ Hz, C-2), 134.8 (C-2'), 133.9 (d, $^3J_{C,F} = 10.9$ Hz, C-6), 126.6, 126.4 (C-3', C-5'), 120.4 (C-4'), 112.4 (d, $^4J_{C,F} = 2.2$ Hz, C-1), 111.6 (C-6'), 109.5 (d, $^2J_{C,F} = 22.2$ Hz, C-5), 106.2 (d, $^2J_{C,F} = 28.0$ Hz, C-3), 66.8 (C-9), 34.4 (C-7), 32.9 (CH), 29.3 (CH₂), 24.4 (C-8), 20.4 (CHCH₃), 12.0 (CH₂CH₃). - $^{19}\text{F-NMR}$: δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -103.2 (m, Aryl-F). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3123, 2962, 2931, 2873, 1692, 1598, 1530, 1493, 1449, 1378, 1234, 1132, 1093, 1052, 988, 876, 784, 751, 605. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 372.1616, gef.: 372.1615.



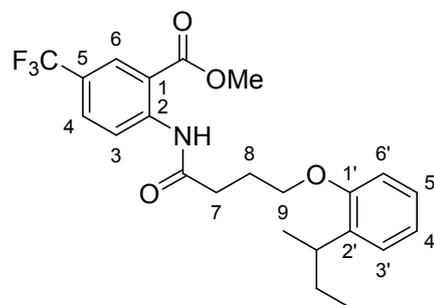
425

C₂₁H₂₄FNO₄
373.42 g/mol

(*rac*)-2-[(4-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)butanoyl)amino]-5-(trifluormethyl)benzoesäuremethylester 486

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 13 und 15, Variante c durchgeführt. Es wurden 171 mg (0.779 mmol) (*rac*)-4-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)butansäure **385** und 0.10 mL (0.15 g, 1.2 mmol) Oxalylchlorid in 6 mL abs. Dichlormethan eingesetzt. Im zweiten Reaktionsschritt wurden 171 mg (0.780 mmol) 2-Amino-5-(trifluormethyl)benzoesäuremethylester und 0.10 mL (0.073 g, 0.72 mmol) abs. Triethylamin in 6 mL abs. Dichlormethan verwendet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/CH₂Cl₂ 1:2 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 129 mg (0.296 mmol, 38%) eines braunen Öls. - **DC**: R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.67. - $^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.32 (s, 1H, NH), 8.91 (d, $^3J_{H,H} = 8.9$ Hz, 1H, H-3), 8.30 (d, $^4J_{H,H} = 1.7$ Hz, 1H, H-6), 7.77 (dd, $^3J_{H,H} = 8.9$ Hz, $^4J_{H,H} = 2.0$ Hz, 1H, H-4), 7.17-7.11 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.95-



486

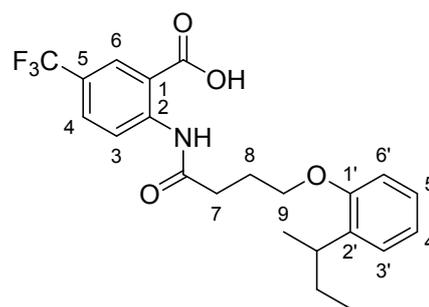
C₂₃H₂₆F₃NO₄
437.46 g/mol

6.89 (m, 1H, H-4'), 6.83 (dd, $^3J_{H,H} = 8.1$ Hz, $^4J_{H,H} = 0.8$ Hz, 1H, H-6'), 4.06 (t, $^3J_{H,H} = 5.9$ Hz, 2H, H-9), 3.94 (s, 3H, COOCH₃), 3.12 (sext, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, 1H, CH), 2.73 (t, $^3J_{H,H} = 7.3$ Hz, 2H, H-7), 2.32-2.22 (m, 2H, H-8), 1.69-1.48 (m, 2H, CH₂), 1.18 (d, $^3J_{H,H} = 6.8$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.84 (t, $^3J_{H,H} = 7.4$ Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 171.9 (CONH), 167.9 (COOCH₃), 156.3 (C-1'), 144.4 (C-2), 136.1 (C-2'), 131.3 (q, $^3J_{C,F} = 3.5$ Hz, C-4), 128.3 (q, $^3J_{C,F} = 3.8$ Hz, C-6), 126.9 (C-3'), 126.6 (C-5'), 124.5 (d, $^2J_{C,F} = 33.5$ Hz, C-5), 123.8 (d, $^1J_{C,F} = 271.1$ Hz, CF₃), 120.8 (C-4'), 120.7 (C-3), 114.7 (C-1), 111.3 (C-6'), 66.8 (C-9), 52.9 (COOCH₃), 35.2 (C-7), 33.7 (CH), 30.0 (CH₂), 25.2 (C8), 20.6 (CHCH₃), 12.3 (CH₂CH₃). - **¹⁹F-NMR**: δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -62.4 (m, Aryl-CF₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3279, 2959, 2928, 2873, 1697, 1598, 1527, 1449, 1345, 1288, 1239, 1125, 1096, 847, 795, 751. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 438.1887, gef.: 438.1867.

(rac)-2-[(4-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)butanoyl)amino]-5-(trifluormethyl)-benzoesäure 426

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 118 mg (0.270 mmol) (rac)-2-[(4-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)butanoyl)amino]-5-(trifluormethyl)-benzoesäuremethylester **486** in 2.0 mL THF und 1.0 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 31 mg (0.073 mmol, 27%) eines farblosen Feststoffes. - **DC**: R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.43. - **Smp.**: 150 °C. - **¹H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 14.08 (brs, 1H, COOH), 11.43 (s, 1H, NH), 8.74 (d, $^3J_{H,H} = 8.8$ Hz, 1H, H-3), 8.21 (d, $^4J_{H,H} = 1.8$ Hz, 1H, H-6), 7.95 (dd, $^3J_{H,H} = 8.9$ Hz, $^4J_{H,H} = 2.1$ Hz, 1H, H-4), 7.13-7.09 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.93-6.85 (m, 2H, H-4', H-6'), 4.02 (t, $^3J_{H,H} = 6.1$ Hz, 2H, H-9), 3.00 (sext, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, 1H, CH), 2.66 (t, $^3J_{H,H} = 7.1$ Hz, 2H, H-7), 2.11 (quin, $^3J_{H,H} = 6.7$ Hz, 2H, H-8), 1.58-1.38 (m, 2H, CH₂), 1.07 (d, $^3J_{H,H} = 7.1$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.72 (t, $^3J_{H,H} = 7.3$ Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 171.4 (CONH), 168.4 (COOH), 155.9 (C-1'),



426

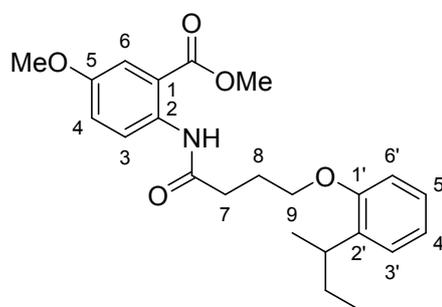
C₂₂H₂₄F₃NO₄
423.43 g/mol

144.0 (C-2), 134.8 (C-2'), 130.7-130.6 (m, C-4), 127.9-127.8 (m, C-6), 126.6 (C-3'), 126.4 (C-5'), 123.8 (d, $^1J_{C,F} = 271.3$ Hz, CF₃), 122.4 (d, $^2J_{C,F} = 33.0$ Hz, C-5), 120.4 (C-3), 120.3 (C-4'), 116.5 (C-1), 111.6 (C-6'), 66.8 (C-9), 34.3 (C-7), 32.9 (CH), 29.2 (CH₂), 24.4 (C-8), 20.4 (CHCH₃), 12.0 (CH₂CH₃). - **¹⁹F-NMR**: δ [ppm] (565 MHz, DMSO-*d*₆): -60.8 (m, Aryl-CF₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3116, 2961, 2929, 2873, 1679, 1597, 1522, 1450, 1380, 1323, 1288, 1235, 1126, 844, 751. - **HRMS** (ESI⁺, *m/z*): [M+H]⁺ ber.: 424.1730, gef.: 424.1746.

(*rac*)-2-[(4-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)butanoyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **487**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 13 und 15, Variante c durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.849 mmol) (*rac*)-4-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)butansäure **385** und 0.090 mL (0.13 g, 1.1 mmol) Oxalylchlorid in 5 mL abs. Dichlormethan eingesetzt. Im zweiten Reaktionsschritt wurden 140 mg (0.772 mmol) 2-Amino-5-methoxybenzoesäuremethylester und 0.16 mL (0.12 g, 1.1 mmol) abs. Triethylamin in 5 mL abs. Dichlormethan verwendet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/CH₂Cl₂ 1:2 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 267 mg (0.668 mmol, 79%) eines gelblichen Sirups. - **DC**: R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.34. - **¹H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 10.89 (s, 1H, NH), 8.66 (d, $^3J_{H,H} = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 8.51 (d, $^3J_{H,H} = 3.0$ Hz, 1H, H-6), 7.17-7.10 (m, 3H, H-4, H-3', H-5'), 6.94-6.88 (m, 1H, H-4'), 6.83 (dd, $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, $^4J_{H,H} = 0.8$ Hz, 1H, H-6'), 4.05 (t, $^3J_{H,H} = 6.0$ Hz, 2H, H-9), 3.90 (s, 3H, COOCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.13 (sext, $^3J_{H,H} = 7.1$ Hz, 1H, CH), 2.67

**487**

C₂₃H₂₉NO₅
399.49 g/mol

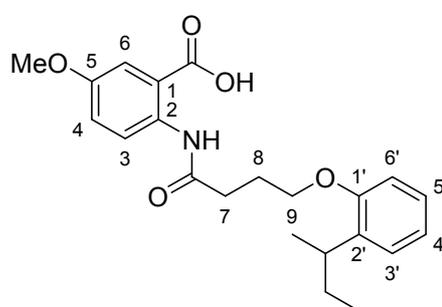
(t, $^3J_{H,H} = 7.3$ Hz, 2H, H-7), 2.30-2.22 (m, 2H, H-8), 1.70-1.49 (m, 2H, CH₂), 1.19 (d, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.85 (t, $^3J_{H,H} = 7.5$ Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 171.0 (CONH), 168.3 (COOCH₃), 156.3 (C-1'), 154.4 (C-5), 136.0 (C-2'), 135.3 (C-2), 126.7 (C-3'), 126.4 (C-5'), 122.0 (C-3), 120.9 (C-4), 120.5 (C-4'), 115.9 (C-1), 115.3 (C-6), 111.3 (C-6'), 66.9 (C-9), 55.6 (OCH₃), 52.4 (COOCH₃), 34.9 (C-7), 33.6 (CH), 39.9 (CH₂), 25.4 (C-8), 20.5 (CHCH₃), 12.2 (CH₂CH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3319, 2958, 2872, 1684, 1597, 1518, 1491, 1436, 1414, 1330, 1283, 1214, 1172,

1078, 1040, 828, 787, 749. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 400.2119, gef.: 400.2118.

(rac)-2-[(4-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)butanoyl)amino]-5-methoxybenzoesäure 427

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 221 mg (0.554 mmol) (*rac*)-2-[(4-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)butanoyl)amino]-5-methoxybenzoesäuremethylester **487** in 2.2 mL THF und 1.7 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 181 mg (0.470 mmol, 85%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.08. - **Smp.:** 90 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 10.72 (s, 1H, NH), 8.69 (d, ³J_{H,H} = 9.4 Hz, 1H, H-3), 7.59 (d, ⁴J_{H,H} = 2.7 Hz, 1H, H-6), 7.20 (dd, ³J_{H,H} = 9.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.0 Hz, 1H, H-4), 7.15 (dd, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-3'), 7.14-7.10 (m, 1H, H-5'), 6.92-6.89 (m, 1H, H-4'), 6.84 (d, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 1H, H-6'), 4.06



427

C₂₂H₂₇NO₅
385.46 g/mol

(t, ³J_{H,H} = 5.7 Hz, 2H, H-9), 3.04 (s, 3H, OCH₃), 3.12 (sext, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 1H, CH), 2.69 (t, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 2H, H-7), 2.30-2.24 (m, 2H, H-8), 1.67-1.50 (m, 2H, CH₂), 1.19 (d, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 3H, CHCH₃), 0.83 (t, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 171.9 (COOH), 171.4 (CONH), 156.4 (C-1'), 154.7 (C-5), 136.0 (C-2'), 135.9 (C-2), 126.9 (C-3'), 126.6 (C-5'), 122.4 (C-3), 122.4 (C-4), 120.8 (C-4'), 115.2 (C-6), 114.9 (C-1), 111.4 (C-6'), 67.0 (C-9), 55.8 (OCH₃), 35.1 (C-7), 33.8 (CH), 30.0 (CH₂), 25.4 (C-8), 20.6 (CHCH₃), 12.4 (CH₂CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2960, 2872, 2552, 1691, 1640, 1596, 1505, 1493, 1472, 1447, 1415, 1269, 1232, 1174, 1084, 1036, 1013, 835, 754, 735, 717, 667, 540. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 386.1962, gef.: 386.1968.

2-[(4-O-(2-*tert*-Pentylphenoxy)butanoyl)amino]benzoesäuremethylester 413

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 13 und 15, Variante c durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.800 mmol) 4-O-(2-*tert*-Pentylphenoxy)butansäure **417** und 0.082 mL (0.10 g, 0.80 mmol) Oxalylchlorid in 5 mL abs. Dichlormethan eingesetzt. Im zweiten Reaktionsschritt wurden 0.086 mL (0.10 g, 0.67 mmol) 2-Aminobenzoesäuremethylester und 0.12 mL (0.089 g, 0.88 mmol) abs. Triethylamin in 5 mL abs. Dichlormethan verwendet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/CH₂Cl₂ 2:1 → 1:1 v/v).

Ausbeute: 227 mg (0.593 mmol, 74%) eines farblosen,

kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.46. -

Smp.: 95 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃):

11.17 (s, 1H, NH), 8.74 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} =

1.1 Hz, 1H, H-3), 8.03 (dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz,

1H, H-6), 7.57-7.53 (m, 1H, H-4), 7.22 (dd, ³J_{H,H} =

7.8 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-3'), 7.17-7.13 (m, 1H, H-5'),

7.10-7.07 (m, 1H, H-5), 6.90-6.87 (m, 1H, H-4'), 6.85

(dd, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.0 Hz, 1H, H-6'), 4.08 (t,

³J_{H,H} = 6.1 Hz, 2H, H-9), 3.91 (s, 3H, COOCH₃), 2.71 (t, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 2H, H-7),

2.33-2.26 (m, 2H, H-8), 1.88 (q, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.36 (s, 6H, C(CH₃)₂),

0.64 (t, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 171.4

(CONH), 168.8 (COOCH₃), 157.7 (C-1'), 141.7 (C-2), 136.4 (C-2'), 134.8 (C-4), 130.9

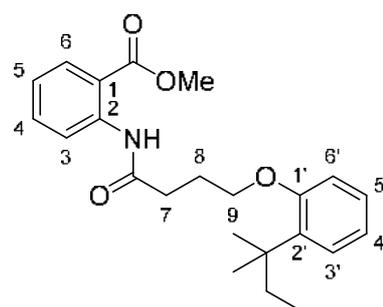
(C-6), 128.1 (C-3'), 127.1 (C-5'), 122.6 (C-5), 120.5 (C-4'), 120.3 (C-3), 115.0 (C-1),

111.9 (C-6'), 66.9 (C-9), 52.5 (COOCH₃), 38.6 (C(CH₃)₂), 35.3 (C-7), 33.6 (CH₂CH₃),

28.2 (C(CH₃)₂), 25.4 (C-8), 9.7 (CH₂CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3275, 2946, 2877, 2857,

1696, 1606, 1592, 1527, 1490, 1444, 1429, 1376, 1294, 1262, 1233, 1189, 1168,

1152, 1140, 1084, 1048, 937, 748, 697, 521. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 384.2170, gef.: 384.2174.

**413**

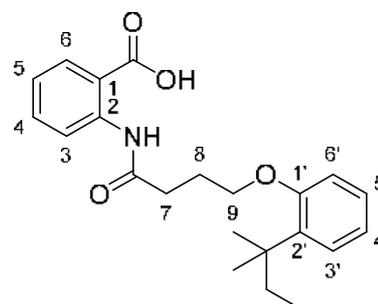
C₂₃H₂₉NO₄
383.49 g/mol

2-[(4-O-(2-*tert*-Pentylphenoxy)butanoyl)amino]benzoesäure 420

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 227 mg (0.592 mmol) 2-[(4-O-(2-*tert*-Pentylphenoxy)butanoyl)amino]benzoesäuremethylester **413** in 2.5 mL THF und 1.8 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die

Reaktionslösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 46 mg (0.12 mmol, 21%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.21. - **Smp.:** 168 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (500 MHz, DMSO-*d*₆): 13.68 (brs, 1H, COOH), 11.22 (s, 1H, NH), 8.51 (dd, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 7.98 (dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-6), 7.60-7.55 (m, 1H, H-4), 7.17-7.10 (m, 3H, H-5, H-3', H-5'), 6.97-6.91 (m, 1H, H-6'), 6.87-6.83 (m, 1H, H-4'), 4.04 (t, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, 2H, H-9), 2.62 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 2H, H-

**420**

C₂₂H₂₇NO₄
369.46 g/mol

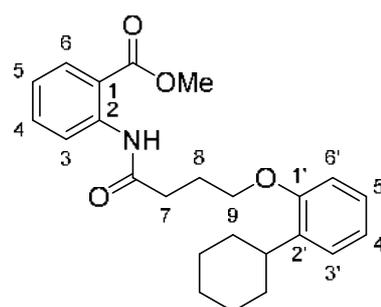
7), 2.12 (quin, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, 2H, H-8), 1.83 (q, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.30 (s, 6H, C(CH₃)₂), 0.56 (t, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, DMSO-*d*₆): 170.5 (CONH), 169.5 (COOH), 157.2 (C-1'), 140.8 (C-2), 135.1 (C-2'), 134.0 (C-4), 131.1 (C-6), 127.5 (C-3'), 127.0 (C-5'), 122.5 (C-5), 120.1 (C-4'), 119.9 (C-3), 116.4 (C-1), 112.0 (C-6'), 66.7 (C-9), 38.0 (C(CH₃)₂), 34.1 (C-7), 32.8 (CH₂CH₃), 27.8 (C(CH₃)₂), 24.6 (C-8), 9.4 (CH₂CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3332, 3113, 3077, 2965, 2942, 2874, 2857, 1698, 1662, 1586, 1526, 1491, 1468, 1441, 1378, 1293, 1237, 1212, 1191, 1169, 1158, 1131, 1096, 1063, 1048, 941, 873, 746. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 370.2013, gef.: 370.2029.

2-[(4-O-(2-Cyclohexylphenoxy)butanoyl)amino]benzoesäuremethylester 414

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 13 und 15, Variante c durchgeführt. Es wurden 167 mg (0.635 mmol) 4-O-(2-Cyclohexylphenoxy)butansäure **418** und 0.054 mL (0.081 g, 0.64 mmol) Oxalylchlorid in 5 mL abs. Dichlormethan eingesetzt. Im zweiten Reaktionsschritt wurden 0.0069 mL (0.080 g, 0.53 mmol) 2-Aminobenzoesäuremethylester und 0.10 mL (0.073 g, 0.72 mmol) abs. Triethylamin in 5 mL abs. Dichlormethan verwendet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/CH₂Cl₂ 2:1 → 1:1 v/v).

Ausbeute: 207 mg (0.523 mmol, 98%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.47. - **Smp.:** 72 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 11.18 (s, 1H, NH), 8.74 (dd, ³J_{H,H} = 6.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.2 Hz, 1H, H-3), 8.02 (dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-6), 7.57-7.53 (m, 1H, H-4), 7.18 (dd, ³J_{H,H} = 7.6 Hz,

$^4J_{H,H} = 1.7$ Hz, 1H, H-3'), 7.14-7.11 (m, 1H, H-5'), 7.10-7.06 (m, 1H, H-5), 6.93-6.89 (m, 1H, H-4'), 6.84 (dd, $^3J_{H,H} = 8.2$ Hz, $^4J_{H,H} = 1.1$ Hz, 1H, H-6'), 4.07 (t, $^3J_{H,H} = 6.0$ Hz, 2H, H-9), 3.90 (s, 3H, COOCH₃), 3.01-2.95 (m, 1H, CH), 2.70 (t, $^3J_{H,H} = 7.4$ Hz, 2H, H-7), 2.30-2.24 (m, 2H, H-8), 1.89-1.71 (m, 5H, CyclohexylCH₂), 1.51-1.22 (m, 5H, CyclohexylCH₂). - **^{13}C -NMR**: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 171.6 (CONH), 168.9 (COOCH₃), 156.1 (C-1'), 141.7 (C-2), 136.5 (C-2'), 134.8 (C-4), 130.9 (C-6), 126.6 (C-3'), 126.6 (C-5'), 122.6 (C-5), 120.8 (C-4'), 120.5 (C-3), 115.0 (C-1), 111.4 (C-6'), 66.9 (C-9), 52.4 (COOCH₃), 37.3 (CH), 35.2 (C-7), 33.4, 27.2, 26.7 (CyclohexylCH₂), 25.5 (C-8). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3306, 3279, 3028, 2956, 2922, 2848, 1698, 1593, 1528, 1492, 1445, 1428, 1293, 1262, 1231, 1188, 1166, 1155, 1140, 1086, 1051, 938, 748, 724, 697. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 396.2170, gef.: 396.2188.

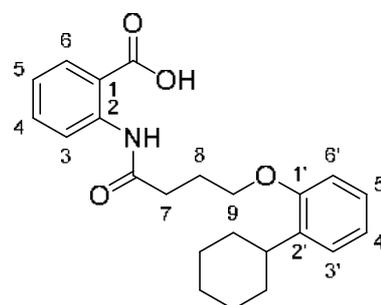
**414**

C₂₄H₂₉NO₄
395.50 g/mol

2-[(4-O-(2-Cyclohexylphenoxy)butanoyl)amino]benzoesäure **421**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 207 mg (0.523 mmol) 2-[(4-O-(2-Cyclohexylphenoxy)butanoyl)amino]benzoesäuremethyl-ester **414** in 2.6 mL THF und 1.9 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 163 mg (0.427 mmol, 82%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC**: R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.21. - **Smp.**: 174 °C. - **1H -NMR**: δ [ppm] (500 MHz, DMSO-*d*₆): 11.25 (s, 1H, NH), 8.52 (dd, $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, $^4J_{H,H} = 1.1$ Hz, 1H, H-3), 7.98 (dd, $^3J_{H,H} = 7.9$ Hz, $^4J_{H,H} = 1.7$ Hz, 1H, H-6), 7.59-7.55 (m, 1H, H-4), 7.20-7.06 (m, 3H, H-5, H-3', H-5'), 6.95-6.90 (m, 1H, H-6'), 6.89-6.82 (m, 1H, H-4'), 4.02 (t, $^3J_{H,H} = 6.2$ Hz, 2H, H-9), 2.90-2.82 (m, 1H, CH), 2.61 (t, $^3J_{H,H} = 7.3$ Hz, H-7), 2.09 (quin, $^3J_{H,H} = 6.7$ Hz, 2H, H-8), 1.84-1.56 (m, 5H, CyclohexylCH₂), 1.43-1.06 (m, 5H, CyclohexylCH₂). - **^{13}C -NMR**: δ [ppm] (126 MHz, DMSO-*d*₆): 170.7 (CONH),

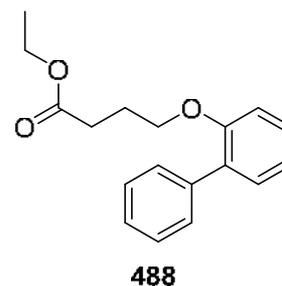
**421**

C₂₃H₂₇NO₄
381.47 g/mol

169.5 (COOH), 155.5 (C-1'), 140.9 (C-2), 135.4 (C-2'), 133.9 (C-4), 131.0 (C-6), 126.5 (C-3'), 126.1 (C-5'), 122.4 (C-5), 120.5 (C-4'), 119.8 (C-3), 116.4 (C-1), 111.7 (C-6'), 66.8 (C-9), 36.7 (CH), 33.9 (C-7), 32.6, 26.5, 25.8 (CyclohexylCH₂), 24.6 (C-8). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3334, 2921, 2846, 2637, 2554, 2485, 1701, 1662, 1584, 1527, 1492, 1445, 1404, 1390, 1293, 1238, 1188, 1168, 1158, 1138, 1101, 1054, 941, 747. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 382.2013, gef.: 382.2023.

4-O-([1,1'-Biphenyl]-2-yloxy)butansäureethylester **488**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante c durchgeführt. Es wurden 1.11 g (6.50 mmol) Biphenyl-2-ol **393**, 989 mg (7.15 mmol) Kaliumcarbonat, sowie 1.4 mL (1.9 g, 9.8 mmol) 4-Brombutansäureethylester in 10 mL abs. DMF eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 6 d bei 65 °C gerührt.



C₁₈H₂₀O₃
284.36 g/mol

Es wurde eine farblose Flüssigkeit erhalten, die ohne weitere Reinigung basisch hydrolysiert wurde.

4-O-([1,1'-Biphenyl]-2-yloxy)butansäure **386**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 1.08 g (3.80 mmol) 4-O-([1,1'-Biphenyl]-2-yloxy)butansäureethylester **488** in 16 mL THF und 11.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 964 mg (3.76 mmol, 99%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.41. -

Smp.: 87 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12.11

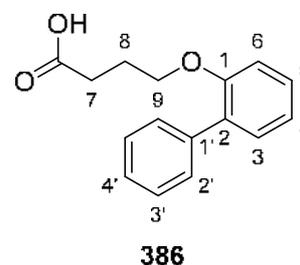
(brs, 1H, COOH), 7.51-7.47 (m, 2H, H-2'), 7.43-7.37 (m, 2H, H-3'), 7.35-7.27 (m, 3H, H-3, H-5, H-4'), 7.09 (d, ³J_{H,H} =

7.8 Hz, 1H, H-6), 7.05-6.99 (m, 1H, H-4), 3.99 (t, ³J_{H,H} =

6.3 Hz, 2H, H-9), 2.30 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 2H, H-7), 1.87 (quin,

³J_{H,H} = 6.9 Hz, 2H, H-8). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 174.1 (COOH),

155.3 (C-1), 138.1 (C-1'), 130.4 (C-3), 129.9 (C-2), 129.2 (C-2'), 128.8 (C-5), 127.9



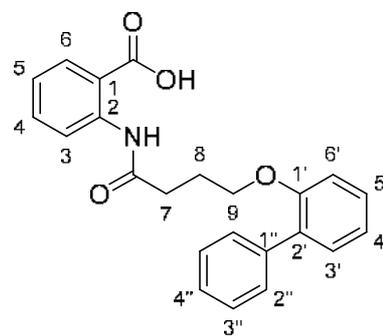
C₁₈H₁₆O₃
256.30 g/mol

(C-3'), 126.8 (C-4'), 120.9 (C-4), 112.7 (C-6), 66.9 (C-9), 30.1 (C-7), 24.3 (C-8). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3025, 2948, 2924, 2892, 1706, 1504, 1485, 1432, 1403, 1253, 1231, 1215, 1124, 1045, 937, 772, 752. - **HRMS** (ESI^- , m/z): $[\text{M}-\text{H}]^-$ ber.: 255.1026, gef.: 255.1020.

2-[(4-O-([1,1'-Biphenyl]-2-yloxy)butanoyl)amino]benzoesäure **409**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 18 durchgeführt. Es wurden 217 mg (0.846 mmol) 4-O-([1,1'-Biphenyl]-2-yloxy)butansäure **386** in 6 mL abs. Dichlormethan und 6 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid, sowie 449 mg (1.02 mmol) (Benzotriazol-1-yloxy)-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorphosphat, 0.17 mL (0.13 g, 1.0 mmol) abs. Diisopropylethylamin und 116 mg (0.846 mmol) 2-Aminobenzoessäure eingesetzt. Der Reaktionsansatz wurde für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99:1 v/v) und durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 82 mg (0.22 mmol, 26%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC**: R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.15. - **Smp.**: 131 °C. - **$^1\text{H-NMR}$** : δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 13.59 (brs, 1H, COOH), 11.17 (s, 1H, NH), 8.49 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.8$ Hz, 1H, H-3), 7.98 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, 1H, H-6), 7.60-7.54 (m, 1H, H-4), 7.53-7.48 (m, 2H, H-2''), 7.44-7.38 (m, 2H, H-3''), 7.34-7.27 (m, 3H, H-3', H-5', H-4''), 7.16-7.08 (m, 2H, H-5, H-6'), 7.04-6.99 (m, 1H, H-4'), 4.04 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.2$ Hz, 2H, H-9), 2.54-2.51 (m, 2H, H-7),



409

$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_4$
375.42 g/mol

1.99 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 2H, H-8). - **$^{13}\text{C-NMR}$** : δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 170.7 (CONH), 169.6 (COOH), 155.3 (C-1'), 140.9 (C-2), 138.1 (C-1''), 134.0 (C-4), 131.1 (C-6), 130.4 (C-3'), 130.0 (C-2'), 129.3 (C-2''), 128.8 (C-5'), 127.9 (C-3''), 126.8 (C-4''), 122.5 (C-5), 120.9 (C-4'), 120.0 (C-3), 116.4 (C-1), 112.8 (C-6'), 67.0 (C-9), 33.7 (C-7), 24.4 (C-8). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3026, 2920, 2873, 1694, 1605, 1586, 1434, 1260, 1224, 1194, 1163, 1089, 1051, 936, 749. - **HRMS** (ESI^+ , m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 376.1544, gef.: 376.1562.

2-[(4-O-(Naphthyl-1-oxy)butanoyl)amino]benzoesäuremethylester **415**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 13 und 15, Variante c durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.868 mmol) 4-O-(Naphthyl-1-oxy)butansäure **419** und 0.074 mL (0.11 g, 0.87 mmol) Oxalylchlorid in 5 mL abs. Dichlormethan eingesetzt. Im zweiten Reaktionsschritt wurden 0.094 mL (0.11 g, 0.72 mmol) 2-Aminobenzoesäuremethylester und 0.10 mL (0.073 g, 0.72 mmol) abs. Triethylamin in 5 mL abs. Dichlormethan verwendet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/CH₂Cl₂ 2:1 → 1:1 v/v).

Ausbeute: 301 mg (0.829 mmol, 95%) eines

farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert

(PE/CH₂Cl₂ 1:1 v/v): 0.38. - **Smp.:** 114 °C. - **¹H-NMR:**

δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 11.19 (s, 1H, NH), 8.77

(dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 8.27 (d,

³J_{H,H} = 8.4 Hz, 1H, H-8'), 8.00 (dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz,

⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-6), 7.78 (d, ³J_{H,H} = 8.3 Hz, 1H,

H-5'), 7.58-7.54 (m, 1H, H-4), 7.48-7.44 (m, 1H, H-6'),

7.43-7.33 (m, 3H, H-3', H-4', H-7'), 7.09-7.06 (m, 1H, H-5), 6.81 (dd, ³J_{H,H} = 7.6 Hz,

⁴J_{H,H} = 1.0 Hz, 1H, H-2'), 4.26 (t, ³J_{H,H} = 5.9 Hz, 2H, H-9), 3.84 (s, 3H, COOCH₃),

2.78 (t, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 1H, H-7), 2.43-2.38 (m, 2H, H-8). - **¹³C-NMR:** δ [ppm]

(151 MHz, CDCl₃): 171.6 (CONH), 168.8 (COOCH₃), 154.7 (C-1'), 141.7 (C-2), 134.8

(C-4), 134.6 (C-4'a), 130.9 (C-6), 127.5 (C-5'), 126.4 (C-6'), 125.9 (C-3'), 125.7 (C-

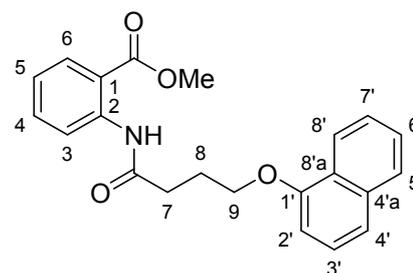
8'a), 125.2 (C-7'), 122.5 (C-5), 122.2 (C-8'), 120.5 (C-3), 120.3 (C-4'), 115.0 (C-1),

104.7 (C-2'), 67.2 (C-9), 52.4 (COOCH₃), 35.4 (C-7), 25.2 (C-8). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3256,

2945, 2912, 2883, 2858, 1689, 1591, 1580, 1526, 1507, 1491, 1474, 1460, 1446,

1430, 1402, 1387, 1292, 1263, 1235, 1192, 1173, 1155, 1140, 1096, 1085, 1051,

1022, 964, 751. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 386.1363, gef.: 386.1374.



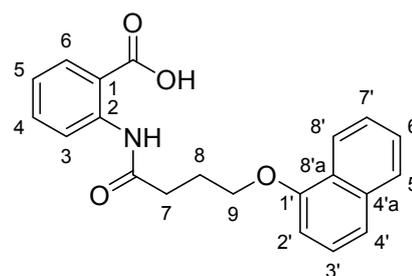
415

C₂₂H₂₁NO₄
363.41 g/mol

2-[(4-O-(Naphthyl-1-oxy)butanoyl)amino]benzoesäure **422**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 170 mg (0.469 mmol) 2-[(4-O-(Naphthyl-1-oxy)butanoyl)amino]benzoesäuremethylester **415** in 1.9 mL THF und 1.4 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 27 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 114 mg (0.325 mmol, 69%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.18. - **Smp.:** 178 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.50 (brs, 1H, COOH), 11.26 (s, 1H, NH), 8.55 (dd, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 8.13 (d, ³J_{H,H} = 8.3 Hz, 1H, H-8'), 7.97 (dd, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-6), 7.83 (d, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 7.63-7.57 (m, 1H, H-4), 7.50-7.42 (m, 2H, H-4', H-6'), 7.42-7.37 (m, 1H, H-3'), 7.35 (m, 1H, H-7'), 7.14-7.12 (m, 1H, H-5), 6.95 (d, ³J_{H,H} = 7.7 Hz, 1H, H-2'), 4.22 (t, ³J_{H,H} = 6.1 Hz, 2H, H-9), 2.69 (t, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 2H, H-7), 2.23 (quin, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 2H, H-8). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 170.9 (CONH), 169.6 (COOH), 154.0 (C-1'), 140.9 (C-2), 134.0 (C-4), 134.0 (C-4'a), 131.1 (C-6), 127.4 (C-5'), 126.4 (C-6'), 126.2 (C-3'), 125.1 (C-7'), 124.9 (C-8'a), 122.5 (C-5), 121.6 (C-8'), 120.0 (C-3), 119.9 (C-4'), 116.5 (C-1), 105.0 (C-2'), 67.2 (C-9), 34.4 (C-7), 24.5 (C-8). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2942, 2876, 2592, 1693, 1645, 1607, 1580, 1516, 1506, 1450, 1405, 1385, 1360, 1271, 1238, 1203, 1180, 1165, 1144, 1102, 1091, 1069, 1029, 1013, 954, 871, 751. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 350.1387, gef.: 350.1403.

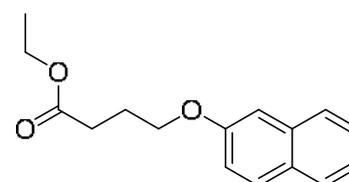


422

C₂₁H₁₉NO₄
349.39 g/mol

4-O-(Naphthyl-2-oxy)butansäureethylester 489

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante c durchgeführt. Es wurden 1.00 g (6.94 mmol) 2-Naphthol **394**, 1.92 g (13.9 mmol) Kaliumcarbonat, sowie 0.99 mL (1.4 g, 6.9 mmol) 4-Brombutansäureethylester in 20 mL abs. DMF eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 19 h bei 100 °C gerührt.



489

C₁₆H₁₈O₃
258.32 g/mol

Es wurde eine orangefarbene Flüssigkeit erhalten, die ohne weitere Reinigung basisch hydrolysiert wurde.

4-O-(Naphthyl-2-oxy)butansäure 387

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 1.86 g (7.21 mmol) 4-O-(Naphthyl-2-oxy)butansäureethylester **489** in 28 mL THF und 20 mL 1 M

wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 1.50 g (6.51 mmol, 94%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH

19:1 v/v): 0.40. - **Smp.:** 124 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12.19 (brs, 1H, COOH), 7.84-7.76

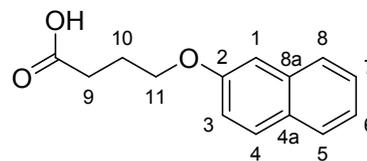
(m, 3H, H-4, H-5, H-8), 7.47-7.42 (m, 1H, H-6), 7.36-7.29 (m, 2H, H-1, H-7), 7.16 (dd, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.5 Hz,

1H, H-3), 4.10 (t, ³J_{H,H} = 6.5 Hz, 2H, H-11), 2.43 (t, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 2H, H-9), 2.01 (quin, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 2H, H-10). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 174.1

(COOH), 156.4 (C-2), 134.3 (C-4a), 129.3 (C-4), 128.5 (C-8a), 127.5 (C-8), 126.7 (C-5), 126.4 (C-6), 123.5 (C-7), 118.7 (C-3), 106.7 (C-1), 66.7 (C-11), 30.2 (C-9), 24.2

(C-10). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3053, 2946, 2919, 2883, 1701, 1624, 1600, 1468, 1441, 1360, 1292, 1260, 1215, 1182, 1141, 1028, 951, 836, 762. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻

ber.: 229.0870, gef.: 229.0864.

**387**

C₁₄H₁₄O₃
230.26 g/mol

2-[(4-O-(Naphthyl-2-oxy)butanoyl)amino]benzoesäuremethylester 416

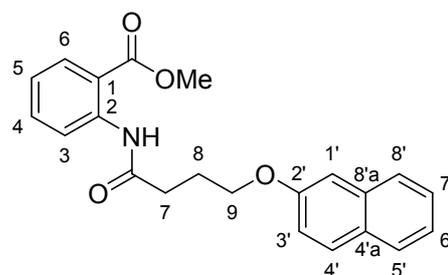
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 13 und 15, Variante c durchgeführt. Es wurden 243 mg (1.06 mmol) 4-O-(Naphthyl-2-oxy)butansäure **387** und 0.13 mL (0.19 g, 1.5 mmol) Oxalylchlorid in 6 mL abs. Tetrahydrofuran eingesetzt. Im zweiten Reaktionsschritt wurden 0.13 mL (0.15 g, 0.98 mmol) 2-Aminobenzoesäuremethylester und 0.18 mL (0.13 g, 1.3 mmol) abs. Triethylamin in 4 mL abs. Tetrahydrofuran verwendet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/CH₂Cl₂ 1:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 228 mg (0.627 mmol, 64%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert

(CH₂Cl₂): 0.40. - **Smp.:** 86 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 11.15 (s, 1H, NH), 8.75 (dd,

³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 8.01 (dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-6), 7.77-7.74

(m, 1H, H-4'), 7.73-7.69 (m, 2H, H-5', H-8'), 7.57-

**416**

C₂₂H₂₁NO₄
363.41 g/mol

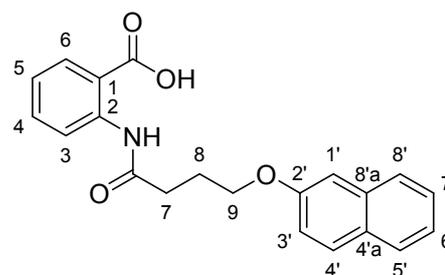
7.53 (m, 1H, H-4), 7.44-7.40 (m, 1H, H-6'), 7.34-7.31 (m, 1H, H-7'), 7.15-7.12 (m, 2H, H-1', H-3'), 7.10-7.06 (m, 1H, H-5), 4.20 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 2H, H-9), 3.87 (s, 3H, COOCH₃), 2.72 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, 2H, H-7), 2.34-2.29 (m, 2H, H-8). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 171.6 (CONH), 168.8 (COOCH₃), 156.9 (C-2'), 141.7 (C-2), 134.8 (C-4), 134.7 (C-4'a), 130.9 (C-6), 129.4 (C-4'), 129.1 (C-8'a), 127.7 (C-5'), 126.9 (C-8'), 126.4 (C-6'), 123.7 (C-7'), 122.6 (C-5), 120.5 (C-3), 119.1 (C-3'), 115.0 (C-1), 106.8 (C-1'), 67.0 (C-9), 52.4 (COOCH₃), 35.1 (C-7), 25.2 (C-8). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3250, 3108, 3054, 3025, 2999, 2953, 2910, 2846, 1696, 1678, 1588, 1527, 1509, 1490, 1467, 1448, 1434, 1418, 1400, 1294, 1261, 1216, 1180, 1158, 1139, 1121, 1106, 1086, 1053, 1032, 992, 880, 750. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 364.1544, gef.: 364.1557.

2-[(4-O-(Naphthyl-2-oxy)butanoyl)amino]benzoesäure **423**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 116 mg (0.319 mmol) 2-[(4-O-(Naphthyl-2-oxy)butanoyl)amino]benzoesäuremethylester **416** in 1.3 mL THF und 1.0 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan&Methanol/Petrolether.

Ausbeute: 66 mg (0.18 mmol, 56%) eines hellgelben Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.27. - **Smp.:** 163 °C. - $^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (500 MHz, DMSO-*d*₆): 13.57 (brs, 1H, COOH), 11.82 (s, 1H, NH), 8.51 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.6$ Hz, 1H, H-3), 7.97 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, 1H, H-6), 7.83-7.76 (m, 3H, H-4', H-5', H-8'), 7.61-7.56 (m, 1H, H-4), 7.46-7.42 (m, 1H, H-6'), 7.35-7.30 (m, 2H, H-1', H-7'), 7.16-7.12 (m, 2H, H-5, H-3'), 4.16 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.4$ Hz, 2H, H-9), 2.62 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, 2H, H-7), 2.14 (quin, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 2H, H-8).

- $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (126 MHz, DMSO-*d*₆): 170.8 (CONH), 169.5 (COOH), 156.4 (C-2'), 140.8 (C-2), 134.3 (C-4'a), 134.0 (C-4), 131.0 (C-6), 129.2 (C-4'), 128.4 (C-8'a), 127.4 (C-5'), 126.6 (C-8'), 126.3 (C-6'), 123.5 (C-7'), 122.5 (C-5), 120.0 (C-3), 118.7 (C-3'), 116.5 (C-1), 106.7 (C-1'), 66.7 (C-9), 33.9 (C-7), 24.4 (C-8). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]:

**423**

C₂₁H₁₉NO₄
349.39 g/mol

3058, 2974, 2936, 1686, 1667, 1605, 1587, 1382, 1289, 1257, 1206, 1143, 1084, 833, 755. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 348.1241, gef.: 348.1246.

2-[(4-O-(Naphthyl-2-oxy)butanoyl)amino]-5-methoxybenzoesäure **410**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 17 durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.869 mmol) 4-O-(Naphthyl-2-oxy)butansäure **387**, 179 mg (0.869 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, 145 mg (0.869 mmol) 2-Amino-5-methoxybenzoesäure sowie 0.36 mL (0.26 g, 2.6 mmol) abs. Triethylamin in 10 mL abs. Dichlormethan eingesetzt.

Ausbeute: 98 mg (0.26 mmol, 30%) eines

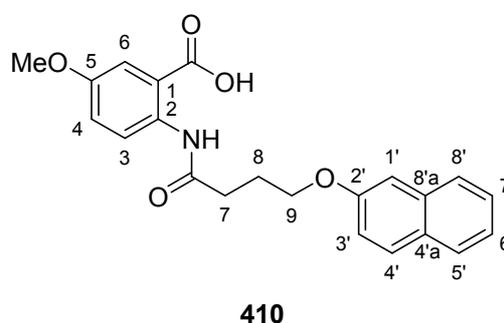
rotbraunen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.38. - **Smp.:** 144 °C. - **¹H-**

NMR: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 11.27 (s, 1H, NH), 8.35 (d, ³J_{H,H} = 9.1 Hz, 1H, H-3), 7.85-

7.76 (m, 3H, H-4', H-5', H-8'), 7.47-7.41 (m, 2H, H-6, H-6'), 7.36-7.29 (m, 2H, H-1', H-7'), 7.17-

7.12 (m, 2H, H-4, H-3'), 4.15 (t, ³J_{H,H} = 6.4 Hz,

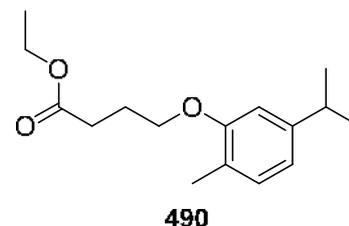
2H, H-9), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 2.57 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 2H, H-7), 2.13 (quin, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 2H, H-8). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 170.2 (CONH), 169.1 (COOH), 156.4 (C-2'), 154.1 (C-5), 134.3 (C-4'a), 134.0 (C-2), 129.2 (C-4'), 128.4 (C-8'a), 127.5 (C-5'), 126.6 (C-8'), 126.3 (C-6'), 123.5 (C-7'), 121.8 (C-3), 119.3 (C-1), 118.7 (C-4, C-3'), 114.8 (C-6), 106.7 (C-1'), 66.8 (C-9), 55.3 (OCH₃), 33.7 (C-7), 24.6 (C-8). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3332, 3054, 2991, 2921, 2852, 1694, 1661, 1595, 1521, 1508, 1391, 1247, 1215, 1178, 1029, 833, 753. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 380.1493, gef.: 380.1481.



C₂₂H₂₁NO₅
379.41 g/mol

4-O-(5-Isopropyl-2-methylphenoxy)butansäureethylester **490**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante c durchgeführt. Es wurden 1.00 mL (977 mg, 6.50 mmol) Carvacrol **395**, 989 mg (7.15 mmol) Kaliumcarbonat, sowie 0.79 mL (1.1 g, 7.2 mmol) 4-Brombutansäureethyl-



C₁₈H₂₄O₃
264.37 g/mol

ester in 10 mL abs. DMF eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 2 d bei 65 °C gerührt.

Es wurde ein gelbes Öl erhalten, das ohne weitere Reinigung basisch hydrolysiert wurde.

4-O-(5-Isopropyl-2-methylphenoxy)butansäure **388**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 1.47 g (5.57 mmol) 4-O-(5-Isopropyl-2-methylphenoxy)butansäureethylester **490** in 24 mL THF und 17 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 1.21 g (5.11 mmol, 92%) eines hellgelben Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.45.

- **Smp.:** 53 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆):

12.13 (brs, 1H, COOH), 7.01 (d, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, 1H, H-3),

6.76 (d, ⁴J_{H,H} = 0.8 Hz, 1H, H-6), 6.68 (dd, ³J_{H,H} = 7.6 Hz,

⁴J_{H,H} = 1.2 Hz, 1H, H-4), 3.97 (t, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, 2H, H-9),

2.82 (sept, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 1H, CH), 2.41 (t, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 2H, H-7), 2.09 (s, 3H,

CH₃), 1.95 (quin, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, 2H, H-8), 1.17 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 6H, CH(CH₃)₂). -

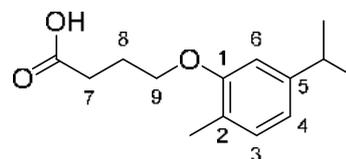
¹³C-NMR: δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 174.2 (COOH), 156.4 (C-1), 147.4 (C-5),

130.1 (C-3), 123.0 (C-2), 117.7 (C-4), 109.5 (C-6), 66.4 (C-9), 33.4 (CH), 30.2 (C-7),

24.4 (C-8), 23.9 (CH(CH₃)₂), 15.5 (CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2956, 2922, 2891, 1708,

1609, 1514, 1472, 1376, 1286, 1259, 1217, 1182, 1128, 1054, 1040, 839, 684. -

HRMS (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 235.1339, gef.: 235.1344.



388

C₁₄H₂₀O₃
236.31 g/mol

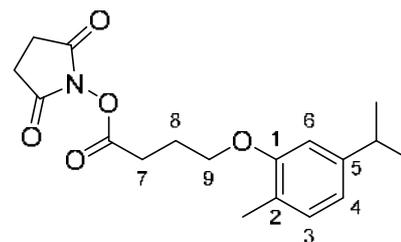
N-(4-O-(5-Isopropyl-2-methylphenoxy)butansäure)succinimidester **411**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 14 durchgeführt. Es wurden 100 mg (0.423 mmol) 4-O-(5-Isopropyl-2-methylphenoxy)butansäure **388**, 114 mg (0.550 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 68 mg (0.59 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid in 15 mL abs. Acetonitril eingesetzt.

Ausbeute: 82 mg (0.25 mmol, 58%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.29. - **Smp.:** 100 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 7.06 (d, ³J_{H,H} =

384

7.6 Hz, 1H, H-3), 6.75 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.4$ Hz, 1H, H-4), 6.69 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 1.3$ Hz, 1H, H-6), 4.07 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.9$ Hz, 2H, H-9), 2.91-2.80 (m, 7H, H-7, CH, 2xNHS-CH₂), 2.29-2.21 (m, 2H, H-8), 2.19 (s, 3H, CH₃), 1.24 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂). - ^{13}C -NMR: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 169.2 (COO), 168.6 (NC=O), 156.7 (C-1), 148.1 (C-5), 130.6 (C-3), 124.2 (C-2), 118.4 (C-4), 109.6 (C-6), 66.0 (C-9), 34.3 (CH),



411

C₁₈H₂₃NO₅
333.38 g/mol

28.0 (C-7), 25.7 (NHS-CH₂), 24.8 (C-8), 24.3 (CH(CH₃)₂), 16.0 (CH₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2965, 2928, 2875, 1815, 1783, 1736, 1578, 1411, 1379, 1257, 1203, 1181, 1073, 1054, 819, 645. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 356.1468, gef.: 356.1468.

2-[(4-O-(5-Isopropyl-2-methylphenoxy)butanoyl)amino]benzoesäure 412

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 16 durchgeführt. Es wurden 47 mg (0.14 mmol) *N*-(4-O-(5-Isopropyl-2-methylphenoxy)butansäure)succinimidester **411**, 17 mg (0.12 mmol) 2-Aminobenzoesäure und 0.02 mL (0.02 g, 0.2 mmol) abs. Diisopropylethylamin in 2 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 v/v) sowie durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 28 mg (0.079 mmol, 67%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v):

0.14. - **Smp.:** 114 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz,

DMSO-*d*₆): 13.60 (brs, 1H, COOH), 11.25 (s, 1H,

NH), 8.51 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.8$ Hz, 1H, H-

3), 7.97 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, 1H, H-6),

7.59-7.55 (m, 1H, H-4), 7.15-7.11 (m, 1H, H-5), 7.00

(d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, 1H, H-3'), 6.77 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 1.3$ Hz,

1H, H-6'), 6.68 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.4$ Hz, 1H,

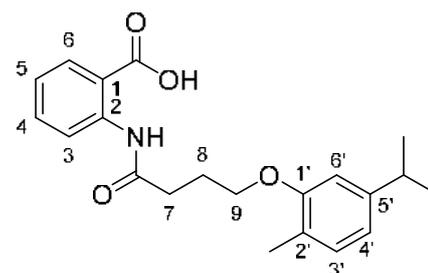
H-4'), 4.03 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.2$ Hz, 2H, H-9), 2.81 (sept, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 1H, CH), 2.60 (t,

$^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, 2H, H-7), 2.11-2.06 (m, 5H, H-8, CH₃), 1.16 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 6H,

CH(CH₃)₂). - ^{13}C -NMR: δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 170.8 (CONH), 169.6 (COOH),

156.4 (C-1'), 147.4 (C-5'), 140.9 (C-2), 133.9 (C-4), 131.1 (C-6), 130.1 (C-3'), 123.0

(C-2'), 122.5 (C-5), 119.9 (C-3), 117.7 (C-4'), 116.5 (C-1), 109.5 (C-6'), 66.5 (C-9),



412

C₂₁H₂₅NO₄
355.43 g/mol

34.0 (C-7), 33.4 (CH), 24.6 (C-8), 23.9 (CH(CH₃)₂), 15.5 (CH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3322, 2959, 2927, 2870, 1699, 1673, 1607, 1586, 1413, 1298, 1264, 1165, 1124, 1025, 814, 757. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 356.1857, gef.: 356.1860.

2-[N-Methyl-(4-chlorbutanoyl)amino]benzoesäuremethylester 379

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 15, Variante b durchgeführt. Es wurden 1.5 mL (1.7 g, 10 mmol) 2-N-Methylaminobenzoesäuremethylester **222**, 6.9 g (50 mmol) Kaliumcarbonat und 2.8 mL (3.5 g, 25 mmol) Chlorbutyrylchlorid in 100 mL Aceton eingesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 → CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 v/v) gereinigt.

Ausbeute: 2.0 g (7.6 mmol, 76%) eines gelben Öls. - **DC**: R_F-

Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.14. - **¹H-NMR**: δ [ppm]

(600 MHz, CDCl₃): 8.02 (dd, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.4 Hz, 1H,

H-6), 7.63-7.58 (m, 1H, H-4), 7.48-7.44 (m, 1H, H-5), 7.26 (d,

³J_{H,H} = 7.8 Hz, 1H, H-3), 3.88 (s, 3H, COOCH₃), 3.58-3.48 (m,

2H, H-9), 3.18 (s, 3H, NCH₃), 2.19-2.03 (m, 2H, H-7), 2.09-1.96

(m, 2H, H-8). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 171.6

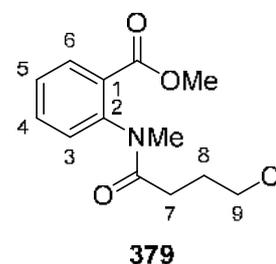
(CONH), 165.9 (COOCH₃), 143.6 (C-2), 134.0 (C-4), 132.2 (C-6), 130.1 (C-3), 128.6

(C-1, C-5), 52.8 (COOCH₃), 44.8 (C-9), 37.0 (NCH₃), 30.8 (C-7), 28.0 (C-8). - **IR**:

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2952, 1722, 1655, 1598, 1490, 1432, 1386, 1289, 1254, 1190, 1124, 1075,

1044, 963, 773, 711, 648, 568. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 292.0711, gef.:

292.0716.



C₁₃H₁₆ClNO₃
269.73 g/mol

(rac)-2-[N-Methyl-(4-O-(2-*sek*-butylphenoxy)butanoyl)amino]benzoesäuremethylester 491

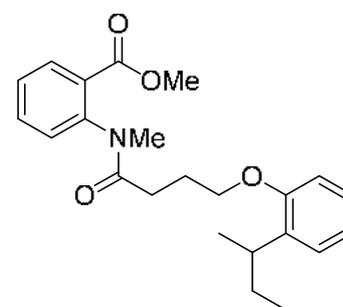
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante b durchgeführt. Es wurden 250 mg (0.940 mmol) 2-[N-Methyl-(4-chlorbutanoyl)amino]benzoesäuremethylester **379**,

0.16 mL (0.15 g, 1.0 mmol) (*rac*)-2-*sek*-

Butylphenol, 670 mg (2.00 mmol) Cäsiumcarbonat sowie

35 mg (0.094 mmol) TBAI in 10 mL abs. Acetonitril

eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 22 h auf 70 °C



C₂₃H₂₉NO₄
383.49 g/mol

erhitzt. Das Reinigen des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE 4:1 v/v) sowie durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Das gewünschte Produkt **491** konnte nicht erhalten werden. Stattdessen wurde (*rac*)-3-[2-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)ethyl]-4-hydroxy-1-*N*-methyl-chinolin-2(1*H*)-on **380** isoliert.

Ausbeute: 71 mg (0.18 mmol, 20%) eines farblosen

Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v):

0.76. - **Smp.:** 143 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz,

DMSO-*d*₆): 10.34 (brs, 1H, OH), 8.02 (dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz,

⁴J_{H,H} = 1.2 Hz, 1H, H-5), 7.62-7.56 (m, 1H, H-7), 7.48 (d,

³J_{H,H} = 8.4 Hz, 1H, H-8), 7.28-7.23 (m, 1H, H-6), 7.13-

7.07 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.98 (d, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, 1H, H-

6'), 6.87-6.81 (m, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 1H, H-4'), 4.05 (t, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 2H, H-10), 3.59 (s,

3H, NCH₃), 3.14 (t, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 2H, H-9), 3.01 (sext, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1H, CH), 1.55-

1.32 (m, 2H, CH₂), 1.01 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 3H, CHCH₃), 0.66 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 3H,

CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 162.7 (C-2), 157.4 (C-4), 156.0

(C-1'), 138.5 (C-8a), 135.0 (C-2'), 130.5 (C-7), 126.5 (C-5'), 126.3 (C-3'), 123.1 (C-5),

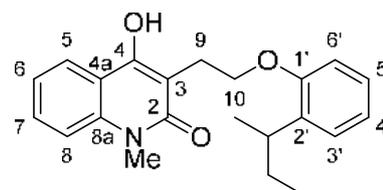
121.2 (C-6), 120.2 (C-4'), 116.2 (C-4a), 114.2 (C-8), 111.6 (C-6'), 106.7 (C-3), 65.7

(C-10), 32.8 (CH), 29.1 (NCH₃), 29.0 (CH₂), 24.3 (C-9), 20.3 (CHCH₃), 11.9

(CH₂CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2962, 2924, 2872, 1634, 1606, 1583, 1492, 1470, 1450,

1393, 1379, 1230, 1160, 1120, 1095, 1078, 1066, 1047, 753. - **HRMS** (ESI⁺, m/z):

[M+H]⁺ ber.: 352.1907, gef.: 352.1900.

**380**

C₂₂H₂₅NO₃
351.45 g/mol

(*E*)-(*rac*)-4-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)but-2-ensäureethylester **492** und (*Z*)-(*rac*)-4-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)but-2-ensäureethylester **493**

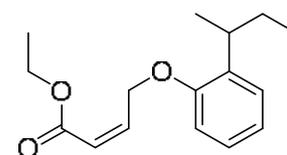
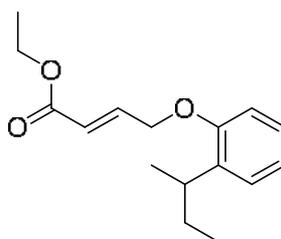
Synthese 1:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante c durchgeführt.

Es wurden 1.00 mL (982 mg, 6.54 mmol) (*rac*)-2-*sek*-Butylphenol **392**,

994 mg (7.19 mmol)

Kaliumcarbonat, sowie 0.99 mL

**492 / 493**

C₁₆H₂₂O₃
262.35 g/mol

(1.4 g, 7.2 mmol) (*E*)-4-Brombut-2-ensäureethylester in 10 mL abs. DMF eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 2.5 d bei 65 °C gerührt.

Es wurde ein braunes Öl erhalten, das ohne weitere Reinigung basisch hydrolysiert wurde.

Synthese 2:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante c durchgeführt. Es wurden 0.50 mL (0.49 g, 3.3 mmol) (*rac*)-2-*sek*-Butylphenol **392**, 497 mg (3.60 mmol) Kaliumcarbonat, sowie 0.50 mL (0.70 g, 3.6 mmol) (*E*)-4-Brombut-2-ensäureethylester in 5 mL abs. DMF eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 14 h bei Raumtemperatur gerührt.

Es wurde ein orangefarbenes Öl erhalten, das ohne weitere Reinigung basisch hydrolysiert wurde.

Synthese 3:

In einer Stickstoffatmosphäre wurden 0.50 mL (0.49 g, 3.3 mmol) (*rac*)-2-*sek*-Butylphenol **392**, 547 mg (3.60 mmol) Kaliumcarbonat, 54 mg (0.33 mmol) Kaliumiodid sowie 0.59 mL (0.60 g, 7.0 mmol) (*E*)-4-Brombut-2-ensäureethylester in 5 mL abs. Aceton suspendiert und für 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wurde filtriert und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Es wurde ein hellgelbes Öl erhalten, das ohne weitere Reinigung basisch hydrolysiert wurde.

(*E*)-(*rac*)-4-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)but-2-ensäure 402 und (*Z*)-(*rac*)-4-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)but-2-ensäure 401

Synthese 1:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 1.72 g (6.54 mmol) (*rac*)-4-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)but-2-ensäureethylester **492/493** (aus Synthese 1) in 28 mL THF und 20 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v).

Ausbeute: 375 mg (1.60 mmol, 24%) (*Z*)-(*rac*)-4-*O*-(2-*sek*-

Butylphenoxy)but-2-ensäure **401** als hellgelbes Öl. - **DC:** R_f

Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.23. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm]

(400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 12.27 (brs, 1H, COOH), 7.23 (dd, $^3J_{\text{H,H}} =$

7.6 Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, 1H, H-3), 7.21-7.15 (m, 1H, H-5), 7.07-

7.02 (m, 1H, H-4), 6.99 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.1$ Hz, 1H,

H-6), 6.63 (dt, $^3J_{\text{H,H}}(\text{Z}) = 6.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, 1H, H-7), 4.95 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz,

$^3J_{\text{H,H}}(\text{Z}) = 6.1$ Hz, 1H, H-8), 3.15 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, 2H, H-9), 3.02

(sext, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 1H, CH), 1.62-1.49 (m, 2H, CH_2), 1.18 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3H,

CHCH_3), 0.78 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO-

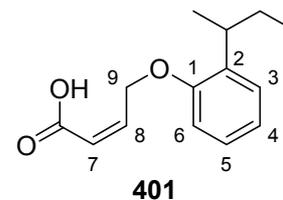
d_6): 172.4 (COOH), 154.2 (C-1), 142.6 (C-7), 135.8 (C-2), 127.2 (C-3), 126.9 (C-5),

123.0 (C-4), 115.2 (C-6), 103.7 (C-8), 33.7 (CH), 29.6 (C-9), 29.4 (CH_2), 20.4

(CHCH_3), 12.1 (CH_2CH_3). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3032, 2961, 2930, 2873, 1708, 1668, 1582,

1487, 1449, 1381, 1246, 1221, 1186, 1100, 1003, 944, 747. - **HRMS** (ESI^- , m/z):

$[\text{M-H}]^-$ ber.: 233.1183, gef.: 233.1174.



401

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$
234.30 g/mol

Synthese 2:

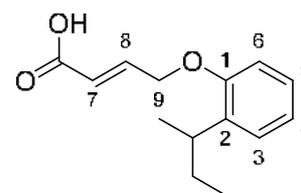
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 585 mg (3.27 mmol) (*rac*)-4-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)but-2-ensäureethylester **492/493** (aus Synthese 2) in 14 mL THF und 10 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 13 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v).

Es wurden 412 mg (1.76 mmol, 54%) (*E*)-(*rac*)-4-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)but-2-ensäure **402** und (*Z*)-(*rac*)-4-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)but-2-ensäure **401** im Verhältnis 2:1 erhalten.

Synthese 3:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 585 mg (3.27 mmol) (*rac*)-4-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)but-2-ensäureethylester **492/493** (aus Synthese 3) in 14 mL THF und 10 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 13 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v).

Ausbeute: 352 mg (1.50 mmol, 46%) (*E*)-(*rac*)-4-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)but-2-ensäure **402** als farbloser Feststoff. - **DC:** R_f -Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.13. - **Smp.:** 92 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 7.29-7.19 (m, 2H, H-3, H-7), 7.18-7.12 (m, 1H, H-5), 7.00-6.95 (m, 1H, H-4), 6.81 (dd, ³ $J_{H,H}$ = 8.2 Hz, ⁴ $J_{H,H}$ = 0.7 Hz, 1H, H-6), 6.27 (dt, ³ $J_{H,H}(E)$ = 15.9 Hz, ³ $J_{H,H}$ = 2.1 Hz, 1H, H-8), 4.76-4.71 (m, 2H, H-9), 3.17 (sext, ³ $J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 1H, CH), 1.72-1.53 (m, 2H, CH₂), 1.23 (d, ³ $J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 3H, CHCH₃), 0.86 (t, ³ $J_{H,H}$ = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 171.5 (COOH), 155.5 (C-1), 146.0 (C-7), 136.4 (C-2), 127.3 (C-3), 126.7 (C-5), 121.6 (C-4), 120.8 (C-8), 111.7 (C-6), 66.7 (C-9), 33.8 (CH), 30.0 (CH₂), 20.6 (CHCH₃), 12.3 (CH₂CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2959, 2917, 2871, 2849, 2651, 1689, 1653, 1493, 1418, 1387, 1306, 1291, 1229, 1203, 1191, 1108, 1021, 961, 924, 747. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 233.1183, gef.: 233.1181.

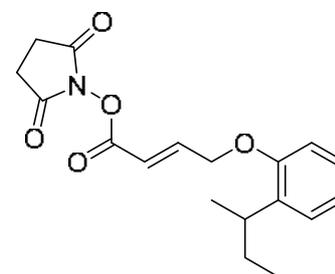
**402**

C₁₄H₁₈O₃
234.30 g/mol

(*E*)-(*rac*)-*N*-(4-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)but-2-ensäure)-succinimidester **428**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 14 durchgeführt. Es wurden 177 mg (0.755 mmol) (*E*)-(*rac*)-4-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)but-2-ensäure **402**, 203 mg (0.982 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 122 mg (1.06 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid in 30 mL abs. Acetonitril eingesetzt.

Es wurden 228 mg (0.687 mmol, 91%) (*E*)-(*rac*)-*N*-(4-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)but-2-ensäure)succinimidester **428** und (*Z*)-(*rac*)-*N*-(4-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)but-2-ensäure)-succinimidester **430** im Verhältnis 1:0.4 erhalten.

**428**

C₁₈H₂₁NO₅
331.37 g/mol

(*Z*)-(*rac*)-*N*-(4-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)but-2-ensäure)succinimidester **430**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 14 durchgeführt. Es wurden 206 mg (0.879 mmol) (*Z*)-(*rac*)-4-*O*-(2-*sek*-Butylphenoxy)but-2-ensäure **401**, 236 mg (1.14 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 142 mg (1.23 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid in 30 mL abs. Acetonitril eingesetzt.

Ausbeute: 225 mg (0.679 mmol, 77%) eines farblosen

Sirups. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.30. - **¹H-NMR:** δ [ppm]

(400 MHz, CDCl₃): 7.21 (dd, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz,

1H, H-3), 7.19-7.13 (m, 1H, H-5), 7.09-7.04 (m, 1H, H-4),

6.92 (dd, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.3 Hz, 1H, H-6), 6.54 (dt,

³J_{H,H}(Z) = 5.8 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-7), 4.97 (dt, ³J_{H,H} =

7.0 Hz, ³J_{H,H}(Z) = 5.8 Hz, 1H, H-8), 3.62 (dd, ³J_{H,H} = 6.8 Hz,

⁴J_{H,H} = 1.8 Hz, 2H, H-9), 3.08 (sext, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 1H, CH), 2.89-2.80 (m, 4H,

2xNHS-CH₂), 1.67-1.54 (m, 2H, CH₂), 1.22 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 3H, CHCH₃), 0.84 (t,

³J_{H,H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 169.2 (NC=O),

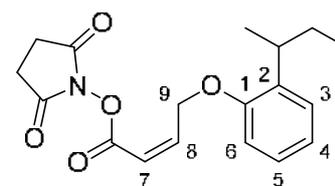
167.2 (COO), 154.8 (C-1), 145.3 (C-7), 137.3 (C-2), 127.6 (C-3), 126.9 (C-5), 123.8

(C-4), 116.2 (C-6), 99.8 (C-8), 34.2 (CH), 30.2 (CH₂), 27.0 (C-9), 25.7 (NHS-CH₂),

20.8 (CHCH₃), 12.3 (CH₂CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2962, 2931, 2873, 1816, 1784, 1735,

1667, 1582, 1487, 1449, 1358, 1295, 1200, 1151, 1062, 995, 753. - **HRMS** (ESI⁺,

m/z): [M+Na]⁺ ber.: 354.1312, gef.: 354.1300.

**430**

C₁₈H₂₁NO₅
331.37 g/mol

(E)-(rac)-2-[(4-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)but-2-enoyl)amino]benzoesäure 429

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 17 durchgeführt. Es

wurden 380 mg (1.62 mmol) (*E*)-(rac)-4-O-(2-*sek*-Butyl-

phenoxy)but-2-ensäure **402**, 335 mg (1.62 mmol) Dicyclo-

hexylcarbodiimid, 185 mg (1.35 mmol) 2-Aminobenzoe-

säure sowie 0.67 mL (0.49 g, 4.9 mmol) abs. Triethylamin

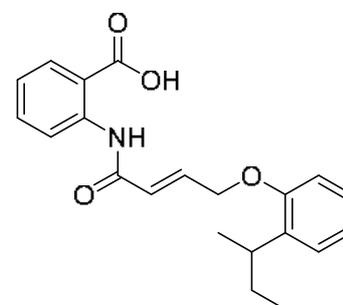
in 20 mL abs. Dichlormethan eingesetzt.

Es wurde ein Gemisch aus (*E*)-(rac)-2-[(4-O-(2-*sek*-

Butylphenoxy)but-2-enoyl)amino]benzoesäure **429** und (*Z*-

(rac)-2-[(4-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)but-2-enoyl)amino]-

benzoesäure **431** erhalten.

**429**

C₂₁H₂₃NO₄
353.42 g/mol

(Z)-(rac)-2-[(4-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)but-2-enoyl)amino]benzoesäure 431

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 16 durchgeführt. Es wurden 199 mg

(0.601 mmol) (*Z*)-(rac)-*N*-(4-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)but-2-ensäure)succinimid-

ester **430**, 69 mg (0.50 mmol) 2-Aminobenzoesäure und 0.1 mL (0.08 g, 0.6 mmol)

abs. Diisopropylethylamin in 8 mL abs. Acetonitril eingesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 v/v) sowie durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 95 mg (0.27 mmol, 54%) eines gelben Sirups.

- **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.20. - **$^1\text{H-NMR}$:**

δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 11.21 (s, 1H, NH), 8.80 (dd,

$^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.7$ Hz, 1H, H-3), 8.00 (dd, $^3J_{\text{H,H}} =$

8.0 Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, 1H, H-6), 7.63-7.57 (m, 1H, H-4),

7.18 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, 1H, H-3'), 7.15-

7.07 (m, 2H, H-5, H-5'), 7.05-7.00 (m, 1H, H-4'), 6.99 (dd,

$^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.2$ Hz, 1H, H-6'), 6.69 (dt, $^3J_{\text{H,H}}(\text{Z}) = 6.0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.1$ Hz, 1H,

H-7), 5.06 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}(\text{Z}) = 6.0$ Hz, 1H, H-8), 3.48 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz,

$^4J_{\text{H,H}} = 0.7$ Hz, 2H, H-9), 3.05 (sext, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 1H, CH), 1.65-1.46 (m, 2H, CH_2),

1.16 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, CHCH_3), 0.77 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:**

δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3): 172.7 (COOH), 171.0 (CONH), 154.9 (C-1'), 145.6 (C-7),

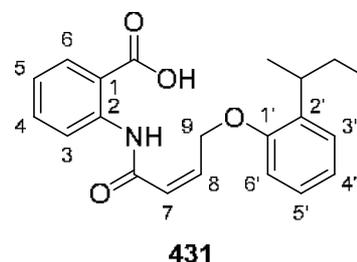
142.0 (C-2), 137.2 (C-2'), 135.7 (C-4), 131.9 (C-6), 127.5 (C-3'), 126.8 (C-5'), 123.6

(C-4'), 122.9 (C-5), 120.8 (C-3), 115.9 (C-6'), 114.3 (C-1), 101.9 (C-8), 34.2 (CH),

34.1 (C-9), 30.1 (CH_2), 20.6 (CHCH_3), 12.2 (CH_2CH_3). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3231, 2958,

2915, 2849, 1729, 1692, 1668, 1585, 1524, 1450, 1390, 1221, 1178, 1098, 1046,

754. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 354.1700, gef.: 354.1690.



431

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4$
353.42 g/mol

5.2.3.4 Synthesen der Phenoxy-pentanoyl-Anthranilsäurederivate

2-[(5-Chlor-pentanoyl)amino]benzoesäuremethylester 374

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 15, Variante a durchgeführt. Es wurden 0.785 mL (910 mg, 6.02 mmol) 2-Aminobenzoesäuremethylester **114**, 556 mg (6.62 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 0.934 mL (1.12 g, 7.23 mmol) 5-Chlorvaleroylchlorid in 20 mL Tetrahydrofuran und 10 mL dest. Wasser eingesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt ($\text{PE}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 2:1 v/v $\rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 v/v).

Ausbeute: 1.48 g (5.50 mmol, 91%) eines hellorangenen

Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 v/v): 0.45. -

Smp.: 52 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.10 (s,

1H, NH), 8.71 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.8 Hz, 1H, H-3),

8.03 (dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-6), 7.57-7.51

(m, 1H, H-4), 7.11-7.05 (m, 1H, H-5), 3.93 (s, 3H, COOCH₃),

3.59 (t, ³J_{H,H} = 6.2 Hz, 2H, H-10), 2.49 (t, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 2H,

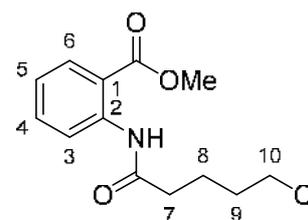
H-7), 1.96-1.85 (m, 4H, H-8, H-9). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 171.5

(CONH), 169.0 (C=O), 141.7 (C-2), 134.9 (C-4), 131.0 (C-6), 122.6 (C-5), 120.5

(C-3), 115.0 (C-1), 52.5 (COOCH₃), 44.6 (C-10), 37.7 (C-7), 32.1 (C-9), 22.9 (C-8). -

IR: ν̄ [cm⁻¹]: 3267, 2997, 2950, 1687, 1607, 1590, 1531, 1460, 1446, 1433, 1295,

1258, 1190, 1088, 951, 754, 717, 522, 392. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 292.0711, gef.: 292.0722.



374

C₁₃H₁₆ClNO₃
269.73 g/mol

(rac)-5-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)pentansäureethylester 494

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante c

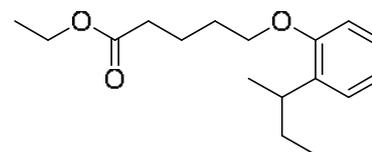
durchgeführt. Es wurden 1.00 mL (0.980 g, 6.54 mmol)

(rac)-2-*sek*-Butylphenol **392**, 1.94 g (14.0 mmol) Kalium-

carbonat, sowie 1.20 mL (1.59 g, 7.58 mmol) 5-Brom-

pentansäureethylester in 20 mL abs. DMF eingesetzt.

Die Reaktionslösung wurde für 1 d bei 100 °C gerührt.



494

C₁₇H₂₆O₃
278.39 g/mol

Es wurde ein gelbes Öl erhalten, das ohne weitere Reinigung basisch hydrolysiert wurde.

(rac)-5-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)pentansäure 389

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 1.72 g (6.54 mmol)

(rac)-5-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)pentansäureethylester **494** in 28 mL THF und 21 mL

1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei

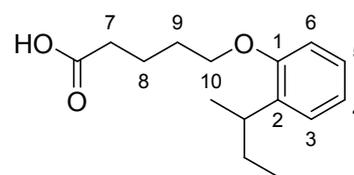
Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromato-

graphisch an Kieselgel (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v).

Ausbeute: 1.15 g (4.59 mmol, 70%) eines hellgelben Sirups. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/

CH₃OH 19:1 v/v): 0.43. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.44 (brs, 1H,

COOH), 7.19-7.11 (m, 2H, H-3, H-5), 6.95-6.89 (m, 1H, H-4), 6.82 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.9$ Hz, 1H, H-6), 4.00-3.95 (m, 2H, H-10), 3.11 (sext, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 1H, CH), 2.50-2.43 (m, 2H, H-7), 1.92-1.84 (m, 4H, H-8, H-9), 1.70-1.49 (m, 2H, CH₂), 1.20 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.85 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 3H, CH₂CH₃). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 179.7 (COOH), 156.4 (C-1), 136.1 (C-2), 126.9 (C-3), 126.5 (C-5), 120.6 (C-4), 111.3 (C-6), 67.3 (C-10), 33.7 (CH, C-7), 30.0 (CH₂), 28.9 (C-9), 21.6 (C-8), 20.5 (CHCH₃), 12.4 (CH₂CH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2959, 2930, 2872, 1705, 1598, 1491, 1472, 1448, 1286, 1233, 1048, 872, 748. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 249.1496, gef.: 249.1485.

**389**

C₁₅H₂₂O₃
250.34 g/mol

(rac)-2-[(5-O-(2-*sec*-Butylphenoxy)pentanoyl)amino]benzoic acid methyl ester 377

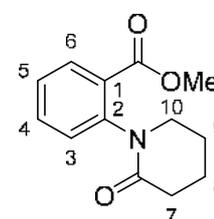
Synthese 1:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante a durchgeführt. Es wurden 221 mg (0.819 mmol) 2-[(5-Chlorpentanoyl)amino]benzoic acid methyl ester **374**, 0.15 mL (0.15 g, 0.98 mmol) (*rac*)-2-*sec*-Butylphenol sowie 170 mg (1.23 mmol) Kaliumcarbonat in 5 mL abs. DMF eingesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v → CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v).

Es konnte ein Gemisch aus dem gewünschten Produkt **377** und 2-(2-Oxopiperidin-1-yl)benzoic acid methyl ester **378** im Verhältnis 0.1:1 isoliert werden.

Ausbeute: 204 mg eines roten Sirups. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.31.

- $^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 7.98 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz, 1H, H-3), 7.58-7.55 (m, 1H, H-5), 7.38-7.34 (m, 1H, H-4), 7.22 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, 1H, H-6), 3.86 (s, 3H, COOCH₃), 3.63-3.59 (m, 2H, H-10), 2.54-2.50 (m, 2H, H-7), 2.02-1.92 (m, 4H, H-8, H-9). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 170.6 (CON), 166.0 (COOCH₃), 143.5 (C-1), 133.6 (C-5), 131.5 (C-3), 128.8 (C-6), 128.4 (C-2), 127.6 (C-

**378**

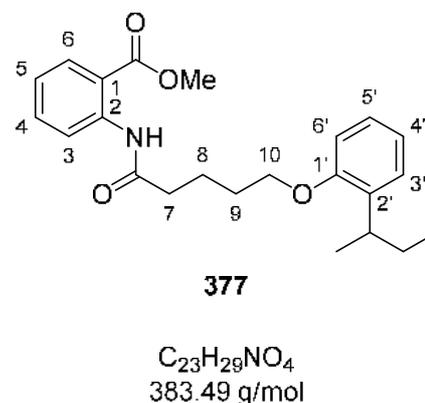
C₁₃H₁₅NO₃
233.27 g/mol

4), 52.3 (COOCH₃), 52.0 (C-10), 32.8 (C-7), 23.5 (C-9), 21.4 (C-8). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2949, 2869, 1721, 1648, 1599, 1481, 1450, 1347, 1291, 1253, 1123, 1083, 761, 709. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ ber.: 256.0944, gef.: 256.0947.

Synthese 2:

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 13 und 15, Variante c durchgeführt. Es wurden 202 mg (0.807 mmol) (*rac*)-5-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)pentansäure **389** und 0.09 mL (0.1 g, 1 mmol) Oxalylchlorid in 5 mL abs. Dichlormethan eingesetzt. Im zweiten Reaktionsschritt wurden 0.10 mL (0.12 g, 0.77 mmol) 2-Aminobenzoessäuremethyl-ester und 0.12 mL (0.088 g, 0.87 mmol) abs. Triethylamin in 5 mL abs. Dichlormethan verwendet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/CH₂Cl₂ 1:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 227 mg (0.592 mmol, 77%) eines hellgelben Sirups. - **DC**: R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.43. - **¹H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.12 (s, 1H, NH), 8.74 (dd, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.8 Hz, 1H, H-3), 8.03 (dd, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, 1H, H-6), 7.58-7.52 (m, 1H, H-4), 7.17-7.06 (m, 3H, H-5, H-3', H-5'), 6.93-6.88 (m, 1H, H-4'), 6.84 (dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.8 Hz, 1H, H-6'), 4.00 (t, ³J_{H,H} = 6.0 Hz, 2H, H-10), 3.92 (s, 3H, COOCH₃), 3.12 (sext, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1H, CH), 2.55 (t, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 2H, H-7), 2.02-1.88 (m, 4H, H-8, H-9), 1.69-1.48 (m, 2H, CH₂), 1.19 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 3H, CHCH₃), 0.83 (t, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 171.9 (CONH), 168.9 (COOCH₃), 156.5 (C-1'), 141.8 (C-2), 136.1 (C-2'), 134.8 (C-4), 130.9 (C-6), 126.9 (C-3'), 126.5 (C-5'), 122.5 (C-5), 120.6 (C-4'), 120.5 (C-3), 114.9 (C-1), 111.4 (C-6'), 67.5 (C-10), 52.4 (COOCH₃), 38.3 (C-7), 33.7 (CH), 30.0 (CH₂), 29.1 (C-9), 22.4 (C-8), 20.6 (CHCH₃), 12.6 (CH₂CH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3313, 2956, 2871, 1686, 1587, 1523, 1491, 1447, 1434, 1293, 1255, 1233, 1190, 1160, 1141, 1087, 1064, 749, 700. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 384.2170, gef.: 384.2166.



(rac)-2-[(5-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)pentanoyl)amino]benzoesäure 432

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 191 mg (0.516 mmol) (rac)-2-[(5-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)pentanoyl)amino]benzoesäuremethylester **377** in 2.2 mL THF und 1.6 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 133 mg (0.360 mmol, 70%) eines

farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert

(CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.15. - **Smp.:** 109 °C. - **¹H-**

NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.01 (s, 1H, NH),

8.78 (dd, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.8 Hz, 1H, H-3),

8.11 (dd, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, 1H, H-6),

7.65-7.58 (m, 1H, H-4), 7.16-7.10 (m, 3H, H-5, H-3',

H-5'), 6.93-6.88 (m, 1H, H-4'), 6.84 (dd, ³J_{H,H} =

8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.9 Hz, 1H, H-6'), 4.01 (t, ³J_{H,H} = 6.0 Hz, 2H, H-10), 3.12 (sext, ³J_{H,H} =

7.0 Hz, 1H, CH), 2.59 (t, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 2H, H-7), 2.04-1.90 (m, 4H, H-8, H-9), 1.68-

1.48 (m, 2H, CH₂), 1.19 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃), 0.82 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 3H,

CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 172.6 (COOH), 172.3 (CONH),

156.5 (C-1'), 142.1 (C-2), 136.1 (C-2'), 135.8 (C-4), 131.9 (C-6), 126.9 (C-3'), 126.5

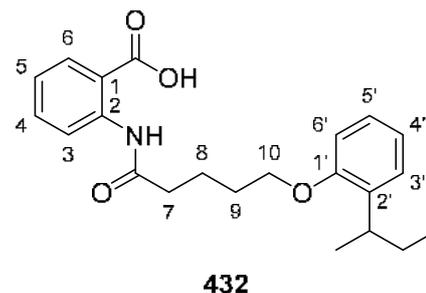
(C-5'), 122.9 (C-5), 120.7 (C-3), 120.6 (C-4'), 114.0 (C-1), 111.4 (C-6'), 67.5 (C-10),

38.3 (C-7), 33.7 (CH), 29.9 (CH₂), 29.1 (C-9), 22.4 (C-8), 20.6 (CHCH₃), 12.4

(CH₂CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3334, 2959, 2930, 2875, 2638, 2550, 1710, 1654, 1601,

1582, 1525, 1492, 1397, 1245, 1232, 1164, 1155, 1092, 1046, 894, 760, 749, 702,

662. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 368.1867, gef.: 368.1875.

**432**

C₂₂H₂₇NO₄
369.46 g/mol

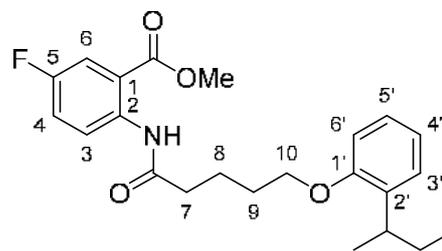
(rac)-2-[(5-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)pentanoyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester 495

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 13 und 15, Variante c durchgeführt. Es wurden 201 mg (0.803 mmol) (rac)-5-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)pentansäure **389** und 0.10 mL (0.15 g, 1.2 mmol) Oxalylchlorid in 5 mL abs. Dichlormethan eingesetzt. Im zweiten Reaktionsschritt wurden 135 mg (0.798 mmol) 2-Amino-5-fluorbenzoesäuremethylester und 0.12 mL (0.088 g, 0.87 mmol) abs. Triethylamin in 5 mL abs.

Dichlormethan verwendet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/CH₂Cl₂ 1:2 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 286 mg (0.712 mmol, 89%) eines leicht gelben Sirups. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.54. - **¹H-**

NMR: δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 10.96 (s, 1H, NH), 8.76 (dd, ³J_{H,H} = 9.3 Hz, ⁴J_{H,F} = 4.2 Hz, 1H, H-3), 7.71 (dd, ³J_{H,F} = 9.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 6.0 Hz, 1H, H-6), 7.27 (ddd, ³J_{H,H} = 9.4 Hz, ³J_{H,F} = 6.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-4), 7.17-7.11 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.93-6.89 (m, 1H, H-4'), 6.84 (dd, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.8 Hz, 1H, H-6'), 4.00 (t, ³J_{H,H} = 6.0 Hz, 2H, H-10), 3.93 (s, 3H, COOCH₃), 3.12 (sext, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1H, CH), 2.54 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 2H, H-7), 2.00-1.89 (m, 4H, H-8, H-9), 1.67-1.50 (m, 2H, CH₂), 1.19 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃), 0.83 (t, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 171.8 (CONH), 167.9 (d, ⁴J_{C,F} = 2.0 Hz, C=O), 157.3 (d, ¹J_{C,F} = 243.2 Hz, C-5), 156.5 (C-1'), 138.2 (d, ⁴J_{C,F} = 2.4 Hz, C-2), 136.1 (C-2'), 126.9 (C-3'), 126.5 (C-5'), 122.3 (d, ³J_{C,F} = 7.9 Hz, C-3), 121.8 (d, ²J_{C,F} = 21.9 Hz, C-4), 120.6 (C-4'), 116.9 (d, ²J_{C,F} = 24.4 Hz, C-6), 116.1 (d, ³J_{C,F} = 7.4 Hz, C-1), 111.4 (C-6'), 67.5 (C-10), 52.7 (COOCH₃), 38.2 (C-7), 33.8 (CH), 30.0 (CH₂), 29.1 (C-9), 22.4 (C-8), 20.6 (CHCH₃), 12.4 (CH₂CH₃). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -119.1 (m, Aryl-F). - **IR:** ν̄ [cm⁻¹]: 3318, 2957, 2871, 1689, 1598, 1521, 1491, 1438, 1411, 1319, 1281, 1262, 1227, 1194, 1162, 1093, 1072, 1048, 981, 833, 786, 749, 546, 498. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 402.2075, gef.: 402.2060.



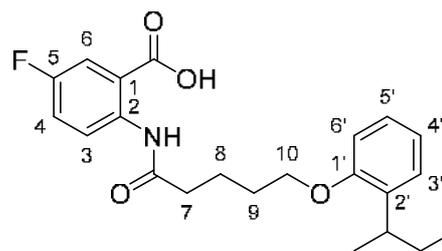
495

C₂₃H₂₈FNO₄
401.48 g/mol

(rac)-2-[(5-O-(2-*sec*-Butylphenoxy)pentanoyl)amino]-5-fluorbenzoesäure 433

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 185 mg (0.461 mmol) (rac)-2-[(5-O-(2-*sec*-Butylphenoxy)pentanoyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **495** in 1.9 mL 1,4-Dioxan und 1.4 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 108 mg (0.278 mmol, 60%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.08. - **Smp.:** 87 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 10.86 (s, 1H, NH), 8.78 (dd, ³J_{H,H} = 9.4 Hz, ⁴J_{H,F} = 4.2 Hz, 1H, H-3), 7.80 (dd, ³J_{H,F} = 8.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.0 Hz, 1H, H-6), 7.33 (ddd, ³J_{H,H} = 9.5 Hz, ³J_{H,F} = 7.4 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-4), 7.15 (dd, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, 1H, H-3'), 7.13-7.10 (m, 1H, H-5'), 6.92-6.89 (m, 1H, H-4'), 6.83 (d, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 1H, H-6'), 4.00 (t, ³J_{H,H} = 6.1 Hz, 2H, H-10), 3.11 (sext, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1H, CH), 2.57 (t, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 2H, H-7), 2.01-1.90 (m, 4H, H-8, H-9), 1.66-1.49 (m, 2H, CH₂), 1.18 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃), 0.82 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 172.1 (CONH), 170.8 (d, ⁴J_{C,F} = 2.5 Hz, COOH), 157.3 (d, ¹J_{C,F} = 244.3 Hz, C-5), 156.3 (C-1'), 138.3 (d, ⁴J_{C,F} = 3.0 Hz, C-2), 135.9 (C-2'), 126.8 (C-3'), 126.4 (C-5'), 122.7 (d, ²J_{C,F} = 21.9 Hz, C-4), 122.6 (d, ³J_{C,F} = 7.0 Hz, C-3), 120.6 (C-4'), 117.6 (d, ²J_{C,F} = 24.5 Hz, C-6), 115.2 (d, ³J_{C,F} = 6.8 Hz, C-1), 111.2 (C-6'), 67.3 (C-10), 38.0 (C-7), 33.6 (CH), 29.9 (CH₂), 28.9 (C-9), 22.3 (C-8), 20.5 (CHCH₃), 12.2 (CH₂CH₃). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -118.3 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3343, 2961, 2900, 2868, 2549, 1696, 1668, 1591, 1527, 1490, 1450, 1430, 1393, 1280, 1237, 1197, 1167, 1151, 1138, 1091, 1048, 1007, 887, 753. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 388.1919, gef.: 388.1918.



433

C₂₂H₂₆FNO₄
387.45 g/mol

(rac)-2-[(5-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)pentanoyl)amino]-4-fluorbenzoesäure-methylester 496

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 13 und 15, Variante c durchgeführt. Es wurden 205 mg (0.819 mmol) (*rac*)-5-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)pentansäure **389** und 0.10 mL (0.15 g, 1.2 mmol) Oxalylchlorid in 4 mL abs. Dichlormethan eingesetzt. Im zweiten Reaktionsschritt wurden 117 mg (0.692 mmol) 2-Amino-4-fluorbenzoesäuremethylester und 0.10 mL (0.073 g, 0.73 mmol) abs. Triethylamin in 5 mL abs. Dichlormethan verwendet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/CH₂Cl₂ 1:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 231 mg (0.575 mmol, 83%) eines

braunen Öls. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.51. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl_3): 11.28 (s, 1H,

NH), 8.57 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 11.9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz, 1H, H-3), 8.05 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 6.5$ Hz, 1H, H-

6), 7.16 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, 1H, H-

3'), 7.15-7.11 (m, 1H, H-5'), 6.93-6.90 (m, 1H, H-4'),

6.84 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.0$ Hz, 1H, H-6'),

6.77 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz, 1H, H-5), 4.01 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 2H, H-10), 3.92 (s, 3H, COOCH_3), 3.12 (sext, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 1H, CH), 2.55 (t,

$^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 2H, H-7), 2.00-1.89 (m, 4H, H-8, H-9), 1.67-1.50 (m, 2H, CH_2), 1.19 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, CHCH_3), 0.83 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:**

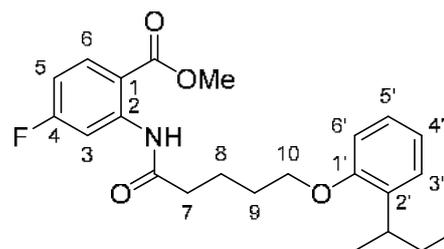
δ [ppm] (151 MHz, CDCl_3): 172.1 (CONH), 168.2 (COOCH_3), 166.5 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 253.3$ Hz, C-4), 156.5 (C-1'), 143.9 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 13.2$ Hz, C-2), 136.1 (C-2'), 133.2 (d,

$^3J_{\text{C,F}} = 10.9$ Hz, C-6), 126.9 (C-3'), 126.5 (C-5'), 120.6 (C-4'), 111.4 (C-6'), 111.0 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 2.2$ Hz, C-1), 109.9 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22.6$ Hz, C-5), 107.6 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 28.3$ Hz, C-3),

67.5 (C-10), 52.5 (COOCH_3), 38.3 (C-7), 33.7 (CH), 30.0 (CH_2), 29.1 (C-9), 22.3 (C-

8), 20.6 (CHCH_3), 12.3 (CH_2CH_3). - **$^{19}\text{F-NMR}$:** δ [ppm] (565 MHz, CDCl_3): -100.8 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3277, 3110, 2957, 2926, 2872, 1691, 1600, 1530, 1492, 1435,

1322, 1260, 1232, 1127, 1093, 962, 878, 778, 752. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 402.2075, gef.: 402.2077.



496

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FNO}_4$
401.48 g/mol

(rac)-2-[(5-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)pentanoyl)amino]-4-fluorbenzoesäure 434

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 212 mg (0.528 mmol) (rac)-2-[(5-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)pentanoyl)amino]-4-fluorbenzoesäuremethylester **496** in 2.5 mL THF und 2.0 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan & Methanol/Petrolether.

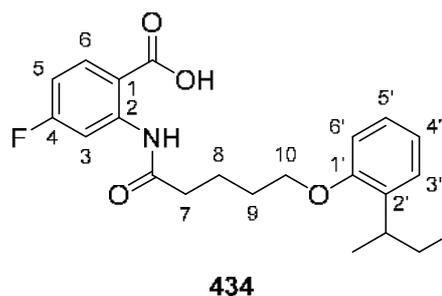
Ausbeute: 118 mg (0.305 mmol, 58%) eines farblosen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert

($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 v/v): 0.53. - **Smp.:** 100 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl_3):

11.11 (s, 1H, NH), 8.61 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 11.9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, 1H, H-3), 8.10 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 6.4$ Hz, 1H, H-6), 7.15 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.3$ Hz, 1H, H-3'),

7.14-7.10 (m, 1H, H-5'), 6.92-6.90 (m, 1H, H-4'), 6.84-6.79 (m, 2H, H-5, H-6'), 4.01 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 2H, H-10), 3.11 (sext, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 1H, CH), 2.57 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 2H, H-7), 2.01-1.90 (m, 4H, H-8, H-9), 1.66-1.50 (m, 2H, CH₂), 1.18 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.82 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 3H, CH₂CH₃). - $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃):

172.5 (CONH), 171.7 (COOH), 167.2 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 255.3$ Hz, C-4), 156.9 (C-1'), 144.4 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 13.3$ Hz, C-2), 136.1 (C-2'), 134.4 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 11.0$ Hz, C-6), 126.9 (C-3'), 126.5 (C-5'), 120.7 (C-4'), 111.4 (C-6'), 110.4 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22.5$ Hz, C-5), 110.0 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 2.1$ Hz, C-1), 107.9 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 28.5$ Hz, C-3), 67.5 (C-10), 38.3 (C-7), 33.8 (CH), 30.0 (CH₂), 29.0 (C-9), 22.2 (C-8), 20.6 (CHCH₃), 12.4 (CH₂CH₃). - $^{19}\text{F-NMR}$: δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -98.7 (m, Aryl-F). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3112, 3062, 2958, 2871, 1706, 1676, 1609, 1544, 1491, 1447, 1429, 1391, 1220, 1127, 1092, 964, 902, 785, 753, 602, 532. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 388.1919, gef.: 388.1920.



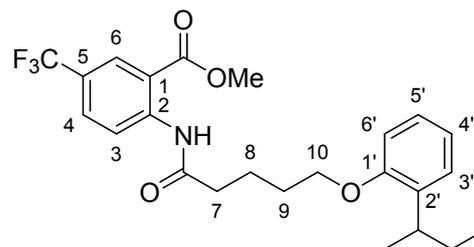
$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FNO}_4$
387.45 g/mol

(rac)-2-[(5-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)pentanoyl)amino]-5-(trifluormethyl)benzoesäuremethylester 497

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 13 und 15, Variante c durchgeführt. Es wurden 210 mg (0.839 mmol) (*rac*)-5-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)pentansäure **389** und 0.10 mL (0.15 g, 1.2 mmol) Oxalylchlorid in 4 mL abs. Dichlormethan eingesetzt. Im zweiten Reaktionsschritt wurden 145 mg (0.663 mmol) 2-Amino-5-(trifluormethyl)benzoesäuremethylester und 0.10 mL (0.073 g, 0.73 mmol) abs. Triethylamin in 5 mL abs. Dichlormethan verwendet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/CH₂Cl₂ 1:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 157 mg (0.348 mmol, 52%) eines braunen Öls. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.57. - $^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 11.27 (s, 1H, NH), 8.91 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, 1H, H-3), 8.31 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, 1H, H-6), 7.77 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, 1H, H-4), 7.16 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, 1H, H-3'), 7.15-7.11 (m, 1H, H-5'), 6.93-6.90 (m, 1H, H-4'), 6.84 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.0$ Hz, 1H, H-6'), 4.01 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 2H, H-10), 3.97 (s, 3H, COOCH₃), 3.12 (sext, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 1H, CH), 2.58 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, 2H, H-7), 2.01-1.90 (m, 4H, H-8, H-9), 1.67-1.50 (m, 2H,

CH₂), 1.19 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 3H, CHCH₃), 0.83 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 172.2 (CONH), 167.9 (COOCH₃), 156.5 (C-1'), 144.4 (C-2), 136.1 (C-2'), 131.4 (q, ³J_{C,F} = 3.5 Hz, C-4), 128.3 (q, ³J_{C,F} = 3.8 Hz, C-6), 126.9 (C-3'), 126.5 (C-5'), 124.4 (d, ²J_{C,F} = 33.2 Hz, C-5), 123.8 (d, ¹J_{C,F} = 271.5 Hz, CF₃), 120.7 (C-4'), 120.6 (C-3), 114.7 (C-1), 111.4 (C-6'), 67.4 (C-10), 52.9 (COOCH₃), 38.3 (C-7), 33.8 (CH), 30.0 (CH₂), 29.1 (C-9), 22.2 (C-8), 20.6 (CHCH₃), 12.4 (CH₂CH₃). - ¹⁹F-NMR: δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -67.1 (m, Aryl-CF₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3282, 2958, 2926, 2872, 1697, 1597, 1526, 1450, 1345, 1315, 1289, 1239, 1169, 1125, 1096, 971, 848, 794, 752. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 452.2043, gef.: 452.2043.

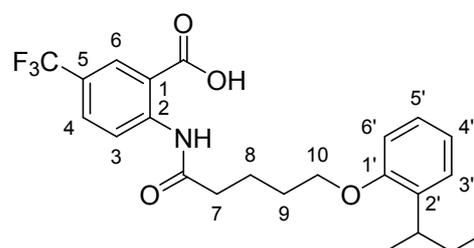
**497**

C₂₄H₂₈F₃NO₄
451.49 g/mol

(rac)-2-[(5-O-(2-*sec*-Butylphenoxy)pentanoyl)amino]-5-(trifluoromethyl)benzoesäure **435**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 134 mg (0.296 mmol) (*rac*)-2-[(5-O-(2-*sec*-Butylphenoxy)pentanoyl)amino]-5-(trifluoromethyl)benzoesäuremethylester **497** in 1.5 mL THF und 1.0 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 101 mg (0.231 mmol, 78%) eines braunen Öls. - DC: R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.47. - ¹H-NMR: δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 11.11 (s, 1H, NH), 8.94 (d, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 1H, H-3), 8.40 (d, ³J_{H,H} = 1.8 Hz, 1H, H-6), 7.84 (dd, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.1 Hz, 1H, H-4), 7.15 (dd, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-3'), 7.14-7.10 (m, 1H, H-5'), 6.92-6.88 (m, 1H, H-4'), 6.83 (dd, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.6 Hz, 1H, H-6'), 4.01 (t, ³J_{H,H} = 6.0 Hz, 2H, H-10), 3.10 (sext, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1H, CH), 2.61 (t, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 2H, H-7), 2.03-1.91 (m, 4H, H-8, H-9), 1.66-1.49 (m, 2H, CH₂), 1.18 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 3H, CHCH₃), 0.82 (t, ³J_{H,H} =

**435**

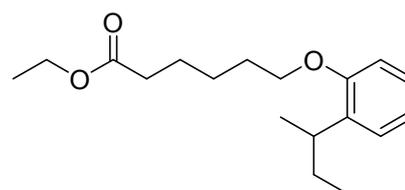
C₂₃H₂₆F₃NO₄
437.46 g/mol

7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 172.7 (CONH), 170.9 (COOH), 156.5 (C-1'), 144.8 (C-2), 136.1 (C-2'), 132.4 (q, ³J_{C,F} = 3.3 Hz, C-4), 129.2 (q, ³J_{C,F} = 3.8 Hz, C-6), 126.9 (C-3'), 126.6 (C-5'), 124.8 (d, ²J_{C,F} = 33.9 Hz, C-5), 123.6 (d, ¹J_{C,F} = 271.9 Hz, CF₃), 121.0 (C-3), 120.7 (C-4'), 113.7 (C-1), 111.4 (C-6'), 67.4 (C-10), 38.3 (C-7), 33.8 (CH), 30.0 (CH₂), 29.0 (C-8), 22.2 (C-9), 20.6 (CH₂CH₃), 12.4 (CH₂CH₃). - ¹⁹F-NMR: δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -62.5 (m, Aryl-CF₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3328, 3062, 2964, 2930, 2872, 2640, 2569, 1682, 1590, 1519, 1493, 1470, 1451, 1395, 1287, 1239, 1159, 1124, 1094, 969, 886, 851, 790, 742, 683, 616. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 438.1887, gef.: 438.1887.

5.2.3.5 Synthesen der Phenoxyhexanoyl-Anthranilsäurederivate

(rac)-6-O-(2-sek-Butylphenoxy)hexansäureethylester **498**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante c durchgeführt. Es wurden 1.00 mL (0.980 g, 6.54 mmol) (rac)-2-sek-Butylphenol **392**, 1.94 g (14.0 mmol) Kaliumcarbonat, sowie 1.40 mL (1.76 g, 7.87 mmol) 6-Bromhexansäureethylester in 20 mL abs. DMF eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 1 d bei 100 °C gerührt.

**498**

C₁₈H₂₈O₃
292.42 g/mol

Es wurde ein gelbes Öl erhalten, das ohne weitere Reinigung basisch hydrolysiert wurde.

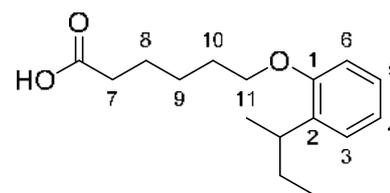
(rac)-6-O-(2-sek-Butylphenoxy)hexansäure **390**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 1.91 g (6.54 mmol) (rac)-6-O-(2-sek-Butylphenoxy)hexansäureethylester **498** in 28 mL THF und 21 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulen-chromatographisch an Kieselgel (PE/CH₂Cl₂ 1:1 → CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v).

Ausbeute: 1.55 g (5.86 mmol, 90%) eines hellgelben Sirups. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.42. -

¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.38 (brs, 1H, COOH), 7.17-7.11 (m, 2H, H-3, H-5), 6.94-6.88 (m, 1H, H-4), 6.82 (dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.6 Hz, 1H, H-6), 3.96 (t, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, 2H, H-11), 3.11 (sext, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 1H, CH), 2.41 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 2H, H-7), 1.88-

1.68 (m, 4H, H-8, H-10), 1.68-1.49 (m, 4H, H-9, CH₂), 1.23-1.18 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 3H, CHCH₃), 0.84 (t, ³J_{H,H} = 7.7 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 179.9 (COOH), 156.6 (C-1), 136.1 (C-2), 126.9 (C-3), 126.5 (C-5), 120.5 (C-4), 111.3 (C-6), 67.6 (C-11), 34.1 (CH), 33.8 (C-7), 30.0 (CH₂), 29.2 (C-10), 25.9 (C-9), 24.6 (C-8), 20.5 (CHCH₃), 12.4 (CH₂CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2958, 2931, 2870, 1704, 1598, 1584, 1491, 1449, 1411, 1378, 1355, 1286, 1233, 1152, 1126, 1094, 1066, 1047, 1025, 748, 488. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 263.1652, gef.: 263.1629.

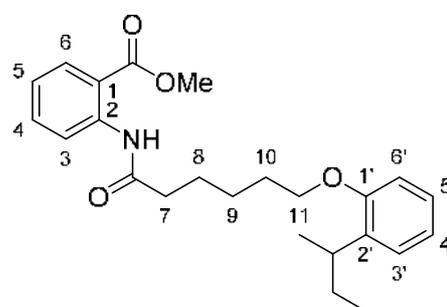
**390**

C₁₆H₂₄O₃
264.37 g/mol

**(rac)-2-[(6-O-(2-*sec*-Butylphenoxy)hexanoyl)amino]benzoessäuremethyl-
ester 499**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 13 und 15, Variante c durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.757 mmol) (*rac*)-6-O-(2-*sec*-Butylphenoxy)hexansäure **390** und 0.09 mL (0.1 g, 1 mmol) Oxalylchlorid in 5 mL abs. Dichlormethan eingesetzt. Im zweiten Reaktionsschritt wurden 0.07 mL (0.08 g, 0.5 mmol) 2-Aminobenzoessäuremethyl-ester und 0.10 mL (0.073 g, 0.72 mmol) abs. Triethylamin in 5 mL abs. Dichlormethan verwendet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/CH₂Cl₂ 1:2 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 224 mg (0.564 mmol, 74%) eines hellgelben Öls. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.73. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.11 (s, 1H, NH), 8.75 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.8 Hz, 1H, H-3), 8.03 (dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-6), 7.58-7.51 (m, 1H, H-4), 7.16-7.06 (m, 3H, H-5, H-3', H-5'), 6.93-6.87 (m, 1H, H-4'), 6.82 (dd, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.8 Hz, 1H, H-6'), 3.97 (t, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, 2H, H-11), 3.92 (s, 3H, COOCH₃), 3.10

**499**

C₂₄H₃₁NO₄
397.52 g/mol

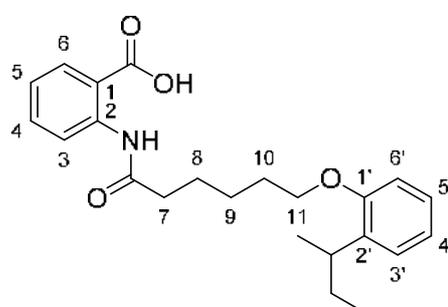
(sext, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 1H, CH), 2.50 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, 2H, H-7), 1.91-1.82 (m, 4H, H-8, H-10), 1.68-1.47 (m, 4H, H-9, CH₂), 1.18 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.83 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 172.1 (CONH), 168.9 (COOCH₃), 156.6 (C-1'), 141.8 (C-2), 136.1 (C-2'), 134.8 (C-4), 130.9 (C-6), 126.9 (C-3'), 126.5 (C-5'), 122.5 (C-5), 120.5 (C-3), 120.4 (C-4'), 114.8 (C-1), 111.3 (C-6'), 67.7 (C-11), 52.4 (COOCH₃), 38.7 (C-7), 33.8 (CH), 30.0 (CH₂), 29.4 (C-10), 26.03 (C-9), 25.4 (C-8), 20.5 (CHCH₃), 12.4 (CH₂CH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3265, 3022, 2947, 2927, 2869, 1686, 1604, 1586, 1523, 1491, 1473, 1445, 1435, 1416, 1357, 1314, 1297, 1285, 1240, 1184, 1169, 1143, 766. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 398.2326, gef.: 398.2335.

(rac)-2-[(6-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)hexanoyl)amino]benzoesäure **436**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 169 mg (0.427 mmol) (rac)-2-[(6-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)hexanoyl)amino]benzoesäuremethylester **499** in 1.7 mL THF und 1.3 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 122 mg (0.318 mmol, 74%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC**: R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.25. - **Smp.**: 102 °C. -

¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 10.98 (s, 1H, NH), 8.78 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 1H, H-3), 8.13 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, 1H, H-6), 7.64-7.59 (m, 1H, H-4), 7.15-7.09 (m, 3H, H-5, H-3', H-5'), 6.92-6.87 (m, 1H, H-4'), 6.81 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 1H, H-6'), 3.97 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.2$ Hz, 2H, H-11), 3.09 (sext,



436

C₂₃H₂₉NO₄
383.49 g/mol

$^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 1H, CH), 2.52 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, 2H, H-7), 1.91-1.83 (m, 4H, H-8, H-10), 1.66-1.46 (m, 4H, H-9, CH₂), 1.17 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.81 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 172.5 (CONH), 172.4 (COOH), 156.6 (C-1'), 142.2 (C-2), 136.1 (C-2'), 135.9 (C-4), 131.9 (C-6), 126.9 (C-3'), 126.5 (C-5'), 122.9 (C-5), 120.7 (C-3), 120.5 (C-4'), 113.9 (C-1), 111.4 (C-6'), 67.7 (C-11), 38.7 (C-7), 33.8 (CH), 29.9 (CH₂), 29.4 (C-10), 26.9 (C-9), 25.4 (C-8), 20.5 (CHCH₃), 12.4 (CH₂CH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3321, 2954, 2867, 1695, 1667, 1602,

1583, 1532, 1492, 1469, 1448, 1394, 1313, 1243, 1201, 1167, 1093, 1045, 1020, 753. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 384.2170, gef.: 384.2179.

(rac)-2-[(6-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)hexanoyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester 500

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 13 und 15, Variante c durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.757 mmol) (*rac*)-6-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)hexansäure **390** und 0.70 mL (1.0 g, 8.2 mmol) Oxalylchlorid in 5 mL abs. Dichlormethan eingesetzt. Im zweiten Reaktionsschritt wurden 93 mg (0.55 mmol) 2-Amino-5-fluorbenzoesäuremethylester und 0.10 mL (0.073 g, 0.73 mmol) abs. Triethylamin in 5 mL abs. Dichlormethan verwendet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/CH₂Cl₂ 1:2 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 207 mg (0.498 mmol, 66%) eines

gelben Öls. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.75. - **¹H-**

NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 10.95 (s, 1H, NH), 8.75 (dd, ³J_{H,H} = 9.3 Hz, ⁴J_{H,F} = 4.2 Hz, 1H, H-3),

7.71 (dd, ³J_{H,F} = 9.3 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-6), 7.28-7.25 (m, 1H, H-4), 7.16-7.10 (m, 2H, H-3', H-5'),

6.93-6.87 (m, 1H, H-4'), 6.82 (d, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, 1H, H-6'), 3.97 (t, ³J_{H,H} = 5.9 Hz, 2H, H-11),

3.93 (s, 3H, COOCH₃), 3.09 (sext, ³J_{H,H} =

6.8 Hz, 1H, CH), 2.54 (t, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 2H, H-7), 1.90-1.81 (m, 4H, H-8, H-10), 1.68-1.47 (m, 4H, H-9, CH₂), 1.18 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 3H, CHCH₃), 0.82 (t, ³J_{H,H} = 7.3 Hz,

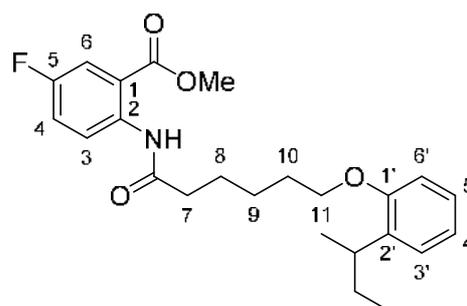
3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 171.9 (CONH), 167.9 (d, ⁴J_{C,F} = 2.2 Hz, COOCH₃), 157.3 (d, ¹J_{C,F} = 243.4 Hz, C-5), 156.6 (C-1'), 138.2 (d, ⁴J_{C,F} = 2.6 Hz, C-2),

136.1 (C-2'), 126.9 (C-3'), 126.5 (C-5'), 122.3 (d, ³J_{C,F} = 6.5 Hz, C-3), 121.9 (d, ²J_{C,F} = 22.0 Hz C-4), 120.5 (C-4'), 116.9 (d, ²J_{C,F} = 24.0 Hz, C-6), 116.1 (d,

³J_{C,F} = 6.5 Hz, C-1), 111.3 (C-6'), 67.7 (C-11), 52.7 (COOCH₃), 38.6 (C-7), 33.8 (CH), 30.0 (CH₂), 29.3 (C-10), 26.0 (C-9), 25.4 (C-8), 20.5 (CHCH₃), 12.4 (CH₂CH₃). - **¹⁹F-**

NMR: δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -119.1 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3318, 2957, 2871, 1689, 1598, 1521, 1491, 1438, 1411, 1319, 1281, 1262, 1227, 1194, 1162, 1093,

1072, 1048, 981, 833, 786, 749. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 416.2232, gef.: 416.2249.



500

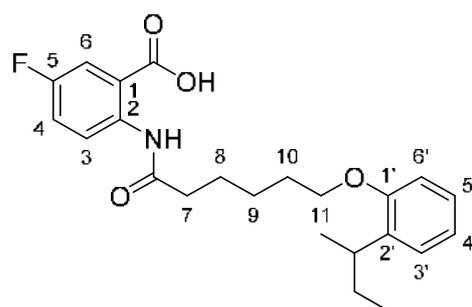
C₂₄H₃₀FNO₄
415.51 g/mol

(rac)-2-[(6-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)hexanoyl)amino]-5-fluorbenzoesäure 437

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 143 mg (0.344 mmol) (rac)-2-[(6-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)hexanoyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester **500** in 1.4 mL THF und 1.0 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 117 mg (0.291 mmol, 85%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.12. - **Smp.:** 115 °C. -

¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 10.87 (s, 1H, NH), 8.78 (dd, ³J_{H,H} = 9.3 Hz, ⁴J_{H,F} = 4.5 Hz, 1H, H-3), 7.80 (dd, ³J_{H,F} = 8.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-6), 7.33 (ddd, ³J_{H,H} = 9.4 Hz, ³J_{H,F} = 7.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-4), 7.15-7.08 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.92-6.87 (m, 1H, H-4'), 6.80 (dd, ³J_{H,H} =

**437**

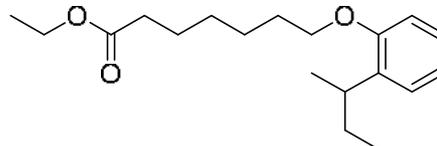
C₂₃H₂₈FNO₄
401.48 g/mol

8.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.9 Hz, 1H, H-6'), 3.96 (t, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, 2H, H-11), 3.08 (sext, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1H, CH), 2.52 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 2H, H-7), 1.90-1.80 (m, 4H, H-8, H-10), 1.66-1.45 (m, 4H, H-9, CH₂), 1.16 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃), 0.81 (t, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 172.5 (CONH), 170.8 (d, ⁴J_{C,F} = 2.4 Hz, COOH), 157.5 (d, ¹J_{C,F} = 244.2 Hz, C-5), 156.5 (C-1'), 138.5 (d, ⁴J_{C,F} = 2.5 Hz, C-2), 136.04 (C-2'), 126.9 (C-3'), 126.5 (C-5'), 122.8 (d, ²J_{C,F} = 22.6 Hz, C-4), 122.6 (d, ³J_{C,F} = 8.0 Hz, C-3), 120.7 (C-4'), 117.7 (d, ²J_{C,F} = 23.5 Hz, C-6), 115.4 (d, ³J_{C,F} = 7.0 Hz, C-1), 111.4 (C-6'), 67.6 (C-11), 38.6 (C-7), 33.8 (CH), 29.9 (CH₂), 28.3 (C-10), 26.0 (C-9), 25.4 (C-8), 20.5 (CHCH₃), 12.4 (CH₂CH₃). - **¹⁹F-NMR:** δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -118.3 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3334, 3051, 2961, 2869, 2621, 2550, 1670, 1592, 1529, 1492, 1470, 1426, 1391, 1240, 1198, 819, 753. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 402.2075, gef.: 402.2078.

5.2.3.6 Synthesen der Phenoxyheptanoyl-Anthranilsäurederivate

(rac)-7-O-(2-sek-Butylphenoxy)heptansäureethylester 501

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 19, Variante c durchgeführt. Es wurden 1.00 mL (0.980 g, 6.54 mmol) (*rac*)-2-sek-Butylphenol **392**, 1.94 g (14.0 mmol) Kaliumcarbonat, sowie 1.60 mL (1.95 g, 8.21 mmol) 7-Bromheptansäureethylester in 20 mL abs. DMF eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 1 d bei 100 °C gerührt.

**501**

$C_{19}H_{30}O_3$
306.45 g/mol

Es wurde ein gelbes Öl erhalten, das ohne weitere Reinigung basisch hydrolysiert wurde.

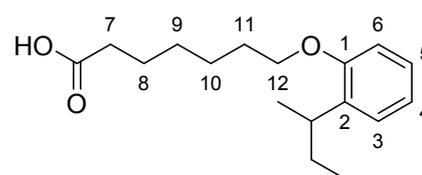
(rac)-7-O-(2-sek-Butylphenoxy)heptansäure 391

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 2.00 g (6.54 mmol) (*rac*)-7-O-(2-sek-Butylphenoxy)heptansäureethylester **501** in 28 mL THF und 21 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel ($CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2/CH_3OH$ 9:1 v/v).

Ausbeute: 1.22 g (4.38 mmol, 67%) eines hellgelben

Sirups. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2/CH_3OH 19:1 v/v): 0.55.

- **1H -NMR:** δ [ppm] (400 MHz, $CDCl_3$): 10.36 (brs, 1H, COOH) 7.15-7.12 (m, 2H, H-3, H-5), 6.93-6.88 (m, 1H, H-4), 6.83 (dd, $^3J_{H,H} = 8.1$ Hz, $^4J_{H,H} = 0.9$ Hz, 1H, H-6), 3.94 (t, $^3J_{H,H} = 6.2$ Hz, 2H, H-12), 3.10 (sext, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, 1H, CH), 2.38 (t, $^3J_{H,H} = 7.4$ Hz, 2H, H-

**391**

$C_{17}H_{26}O_3$
278.39 g/mol

7), 1.84-1.77 (m, 2H, H-11), 1.73-1.40 (m, 8H, H-8, H-9, H-10, CH_2), 1.19 (d, $^3J_{H,H} = 6.9$ Hz, 3H, $CHCH_3$), 0.84 (t, $^3J_{H,H} = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3). - **^{13}C -NMR:** δ [ppm] (101 MHz, $CDCl_3$): 178.6 (COOH), 156.7 (C-1), 136.1 (C-2), 126.9 (C-3), 126.5 (C-5), 120.5 (C-4), 111.4 (C-6), 67.8 (C-12), 33.8 (CH), 33.8 (C-7), 30.0 (CH_2), 29.4 (C-11), 28.9 (C-9), 26.1 (C-10), 24.9 (C-8), 20.5 ($CHCH_3$), 12.4 (CH_2CH_3). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2958, 2932, 2869, 1704, 1598, 1491, 1449, 1411, 1377, 1354, 1286, 1234, 1152,

1093, 1047, 1026, 748, 487. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.: 277.1809, gef.: 277.1814.

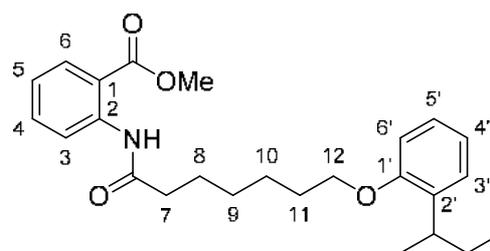
(rac)-2-[(7-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)heptanoyl)amino]benzoesäuremethylester 502

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 13 und 15, Variante c durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.718 mmol) (*rac*)-7-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)heptansäure **391** und 0.10 mL (0.15 g, 1.2 mmol) Oxalylchlorid in 5 mL abs. Dichlormethan eingesetzt. Im zweiten Reaktionsschritt wurden 0.09 mL (0.1 g, 0.7 mmol) 2-Aminobenzoesäuremethylester und 0.11 mL (0.080 g, 0.79 mmol) abs. Triethylamin in 5 mL abs. Dichlormethan verwendet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/CH₂Cl₂ 1:1 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 220 mg (0.535 mmol, 74%) eines

gelben Sirups. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.43. -

¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 11.09 (s, 1H, NH), 8.72 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.9 Hz, 1H, H-3), 8.03 (dd, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-6), 7.57-7.52 (m, 1H, H-4), 7.16-7.05 (m, 3H, H-5, H-3', H-5'), 6.92-6.87 (m, 1H, H-4'), 6.82 (dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.8 Hz, 1H, H-



502

C₂₅H₃₃NO₄
411.54 g/mol

6'), 3.95 (t, ³J_{H,H} = 6.4 Hz, 2H, H-12), 3.92 (s, 3H, COOCH₃), 3.11 (sext, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1H, CH), 2.47 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 2H, H-7), 1.86-1.77 (m, 4H, H-8, H-11), 1.68-1.46 (m, 6H, H-9, H-10, CH₂), 1.19 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 3H, CHCH₃), 0.83 (t, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 172.3 (CONH), 168.9 (COOCH₃), 156.7 (C-1'), 141.8 (C-2), 136.1 (C-2'), 134.8 (C-4), 130.9 (C-6), 126.9 (C-3'), 126.5 (C-5'), 122.5 (C-5), 120.5 (C-3), 120.4 (C-4'), 114.9 (C-1), 111.4 (C-6'), 67.9 (C-12), 52.4 (COOCH₃), 38.8 (C-7), 33.8 (CH), 30.0 (CH₂), 29.4 (C-11), 29.1 (C-9), 26.1 (C-10), 25.6 (C-8), 20.5 (CHCH₃), 12.4 (CH₂CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3311, 2932, 2868, 1687, 1587, 1587, 1524, 1491, 1447, 1435, 1310, 1293, 1255, 1234, 1190, 1161, 1141, 1087, 1046, 750. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 412.2483, gef.: 412.2473.

(rac)-2-[(7-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)heptanoyl)amino]benzoesäure 438

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 167 mg (0.406 mmol) (rac)-2-[(7-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)heptanoyl)amino]benzoesäuremethylester **502** in 1.7 mL THF und 1.2 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 134 mg (0.337 mmol, 83%) eines

farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.15. - **Smp.:** 97 °C. -

¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 10.96 (s, 1H, NH), 8.78 (dd, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.6 Hz, 1H, H-3), 8.13 (dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-6), 7.64-7.58 (m, 1H, H-4), 7.15-7.08 (m,

3H, H-5, H-3', H-5'), 6.92-6.87 (m, 1H, H-4'),

6.81 (dd, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.7 Hz, 1H, H-6'), 3.95 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 2H, H-12),

3.10 (sext, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1H, CH), 2.50 (t, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 2H, H-7), 1.86-1.79 (m, 4H, H-8, H-11), 1.79-1.69 (m, 6H, H-9, H-10, CH₂), 1.18 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 3H,

CHCH₃), 0.83 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃):

172.6 (CONH), 172.4 (COOH), 156.6 (C-1'), 142.2 (C-2), 136.1 (C-2'), 135.9 (C-4),

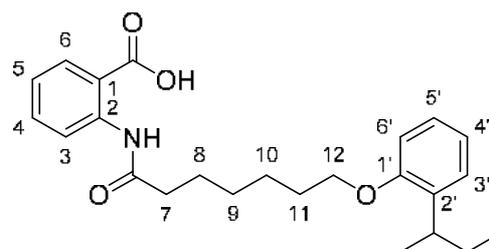
131.9 (C-6), 126.9 (C-3'), 126.5 (C-5'), 122.8 (C-5), 120.7 (C-3), 120.5 (C-4'), 113.9

(C-1), 111.4 (C-6'), 67.9 (C-12), 38.7 (C-7), 33.8 (CH), 29.9 (CH₂), 29.4 (C-11), 29.1

(C-9), 26.1 (C-10), 25.6 (C-8), 20.5 (CHCH₃), 12.4 (CH₂CH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2947,

2869, 2543, 1685, 1651, 1607, 1581, 1491, 1473, 1448, 1227, 1164, 1147, 1094,

1046, 1014, 788, 770, 746. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 398.2326, gef.: 398.2336.

**438**

C₂₄H₃₁NO₄
397.52 g/mol

(rac)-2-[(7-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)heptanoyl)amino]-5-fluorbenzoesäuremethylester 503

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 13 und 15, Variante c durchgeführt. Es wurden 202 mg (0.726 mmol) (rac)-7-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)heptansäure **391** und 0.10 mL (0.15 g, 1.2 mmol) Oxalylchlorid in 5 mL abs. Dichlormethan eingesetzt. Im zweiten Reaktionsschritt wurden 0.123 g (0.727 mmol) 2-Amino-5-fluorbenzoesäuremethylester und 0.11 mL (0.080 g, 0.79 mmol) abs. Triethylamin in 5 mL abs.

Dichlormethan verwendet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/CH₂Cl₂ 1:2 v/v → CH₂Cl₂).

Ausbeute: 241 mg (0.561 mmol, 77%) eines

gelben Öls. - **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.62. - **¹H-**

NMR: δ [ppm] (600 MHz, CDCl₃): 10.92 (s, 1H,

NH), 8.76 (dd, ³J_{H,H} = 9.1 Hz, ⁴J_{H,F} = 4.3 Hz,

1H, H-3), 7.70 (dd, ³J_{H,F} = 9.1 Hz, ⁴J_{H,H} =

3.0 Hz, 1H, H-6), 7.28-7.24 (m, 1H, H-4), 7.15

(dd, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-3'),

7.14-7.10 (m, 1H, H-5'), 6.92-6.88 (m, 1H, H-

4'), 6.82 (dd, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.6 Hz, 1H, H-6'),

3.95 (t, ³J_{H,H} = 6.4 Hz, 2H, H-

12), 3.93 (s, 3H, COOCH₃), 3.11 (sext, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1H, CH),

2.54 (t, ³J_{H,H} =

7.4 Hz, 2H, H-7), 1.86-1.76 (m, 4H, H-8, H-11),

1.67-1.44 (m, 6H, H-9, H-10, CH₂),

1.19 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 3H, CHCH₃),

0.84 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃). - **¹³C-NMR:**

δ [ppm] (151 MHz, CDCl₃): 171.9 (CONH), 167.7 (d, ⁴J_{C,F} = 2.8 Hz, C=O),

157.2 (d, ¹J_{C,F} = 242.7 Hz, C-5), 156.5 (C-1'), 138.1 (d, ⁴J_{C,F} = 2.6 Hz, C-2),

135.9 (C-2'), 126.8 (C-3'), 126.4 (C-5'), 122.2 (d, ³J_{C,F} = 7.4 Hz, C-3),

121.7 (d, ²J_{C,F} = 22.0 Hz, C-

4), 120.3 (C-4'), 116.9 (d, ²J_{C,F} = 24.3 Hz, C-6),

115.9 (d, ³J_{C,F} = 6.6 Hz, C-1), 111.3

(C-6'), 67.7 (C-12), 52.6 (COOCH₃), 38.5 (C-7),

33.7 (CH), 29.8 (CH₂), 29.3 (C-11),

28.9 (C-9), 25.9 (C-10), 25.4 (C-8),

20.4 (CHCH₃), 12.3 (CH₂CH₃). - **¹⁹F-NMR:**

δ [ppm] (565 MHz, CDCl₃): -119.2 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]:

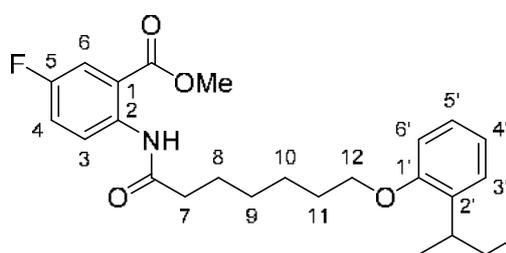
3319, 2955, 2932, 2869,

1689, 1598, 1521, 1491, 1438, 1411, 1319,

1280, 1262, 1227, 1194, 1152, 1091,

1072, 1047, 981, 833, 787, 749. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 430.2388, gef.:

430.2402.



503

C₂₅H₃₂FNO₄

429.53 g/mol

(rac)-2-[(7-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)heptanoyl)amino]-5-fluorbenzoesäure 439

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 187 mg

(0.436 mmol) (rac)-2-[(7-O-(2-*sek*-Butylphenoxy)heptanoyl)amino]-5-fluorbenzoe-

säuremethylester **503** in 2.0 mL 1,4-Dioxan und 1.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung

eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die

Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/

Petrolether.

Ausbeute: 160 mg (0.385 mmol, 88%) eines

farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f -

Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.10. - **Smp.:**

102 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (600 MHz, CDCl_3):

10.84 (s, 1H, NH), 8.79 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.4$ Hz,

$^4J_{\text{H,F}} = 4.3$ Hz, 1H, H-3), 7.80 (dd, $^3J_{\text{H,F}} =$

9.0 Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.2$ Hz, 1H, H-6), 7.35-7.31 (m,

1H, H-4), 7.15 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} =$

1.5 Hz, 1H, H-3'), 7.13-7.09 (m, 1H, H-5'), 6.91-6.88 (m, 1H, H-4'), 6.81 (d, $^3J_{\text{H,H}} =$

8.1 Hz, 1H, H-6'), 3.95 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.4$ Hz, H, H-12), 3.10 (sext, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 1H, CH),

2.50 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, 2H, H-7), 1.85-1.29 (m, 4H, H-8, H-11), 1.66-1.47 (m, 6H, H-9,

H-10, CH_2), 1.19 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3H, CHCH_3), 0.83 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

- **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (151 MHz, CDCl_3): 172.8 (CONH), 170.9 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 1.9$ Hz,

COOH), 157.4 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 244.9$ Hz, C-5), 156.6 (C-1'), 138.5 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 2.7$ Hz, C-2),

136.1 (C-2'), 126.9 (C-3'), 126.5 (C-5'), 122.8 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22.0$ Hz, C-4), 122.7 (d,

$^3J_{\text{C,F}} = 7.3$ Hz, C-3), 120.5 (C-4'), 117.7 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 24.0$ Hz, C-6), 115.4 (d, $^3J_{\text{C,F}} =$

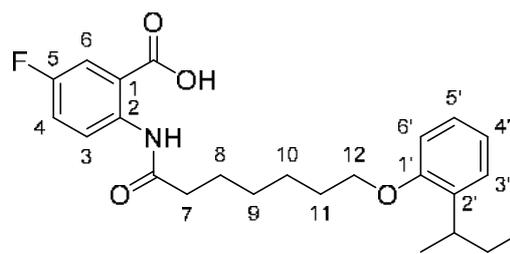
6.8 Hz, C-1), 111.4 (C-6'), 67.8 (C-12), 38.6 (C-7), 33.8 (CH), 29.9 (CH_2), 29.4 (C-

11), 29.1 (C-9), 26.1 (C-10), 25.6 (C-8), 25.5 (CHCH_3), 12.4 (CH_2CH_3). - **$^{19}\text{F-NMR}$:**

δ [ppm] (565 MHz, CDCl_3): -118.3 (m, Aryl-F). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2960, 2935, 2870, 2514,

1689, 1647, 1620, 1591, 1449, 1220, 1189, 1154, 1093, 1046, 942, 889, 789, 743. -

HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 416.2232, gef.: 416.2220.



439

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FNO}_4$
415.51 g/mol

5.2.3.7 Synthesen der Fenaminsäurederivate

5.2.3.7.1 Synthesen der unsubstituierten Fenaminsäurederivate

2-Brombenzoesäuremethylester 446

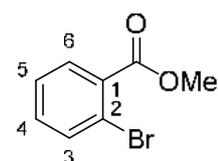
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 12 durchgeführt. Es wurden 2.02 g (10.0 mmol) 2-Brombenzoesäure **448** in 80 mL Methanol und 2 mL konz. Schwefelsäure eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug 18 h.

Ausbeute: 2.06 g (9.58 mmol, 95%) einer farblosen Flüssigkeit. - **DC:** R_f -Wert

(CH_2Cl_2): 0.89. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 7.80-7.76 (m, 1H, H-6), 7.67-

7.64 (m, 1H, H-3), 7.38-7.29 (m, 2H, H-4, H-5), 3.93 (s, 3H, CH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm]

(101 MHz, CDCl₃): 166.8 (C=O), 134.5 (C-3), 132.7 (C-4), 132.3 (C-1), 131.4 (C-6), 127.3 (C-5), 121.8 (C-2), 52.6 (COOCH₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2951, 1730, 1590, 1431, 1291, 1268, 1107, 1027, 740. - MS (EI, m/z, %): ber.: 215.96 [M(⁸¹Br)⁺], 213.96 [M(⁷⁹Br)⁺], 184.94 [M(⁸¹Br)⁺-OMe], 182.94 [M(⁷⁹Br)⁺-OMe], 156.95 [M(⁸¹Br)⁺-COOMe], 154.95 [M(⁷⁹Br)⁺-COOMe], gef.: 215.93 (34), 213.93 (35), 184.92 (97), 182.92 (100), 156.94 (29), 154.96 (33).

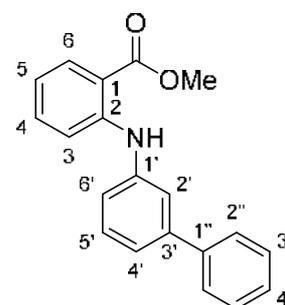
**446**

C₈H₇BrO₂
215.05 g/mol

2-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)amino]benzoesäuremethylester **450**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 23 durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.930 mmol) 2-Brombenzoesäuremethylester **446**, 268 mg (1.58 mmol) 3-Amino-biphenyl, 128 mg (0.140 mmol) Pd₂(dba)₃, 232 mg (0.372 mmol) *rac*-BINAP sowie 334 mg (2.42 mmol) Kaliumcarbonat in 20 mL abs. THF eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug 39 h. Das Rohprodukt wurde mehrfach säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 99:1 v/v; PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v).

Ausbeute: 232 mg (0.764 mmol, 82%) eines hellgelben Sirups. - DC: R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.71. - ¹H-NMR: δ [ppm] (500 MHz, CDCl₃): 9.58 (s, 1H, NH), 8.01-7.97 (m, 1H, H-6), 7.62-7.59 (m, 2H, H-2''), 7.51-7.48 (m, 1H, H-2'), 7.47-7.40 (m, 3H, H-3'', H-5'), 7.39-7.31 (m, 4H, H-3, H-4, H-4', H-4''), 7.27-7.23 (m, 1H, H-6'), 6.79-6.73 (m, 1H, H-5), 3.93 (s, 3H, COOCH₃). - ¹³C-NMR: δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃): 169.1 (C=O), 148.0 (C-2), 142.7 (C-1''), 141.4 (C-3'), 141.0 (C-1'), 134.3 (C-4), 131.8 (C-6), 129.9 (C-2'), 128.9 (C-3''), 127.6 (C-4''), 127.2 (C-2''), 122.5 (C-4'), 121.3 (C-6'), 121.3 (C-5'), 117.4 (C-5), 114.3 (C-3), 112.2 (C-1), 51.9 (COOCH₃). - IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3316, 3028, 2949, 2844, 1737, 1682, 1573, 1516, 1453, 1414, 1323, 1250, 1226, 1160, 1082, 747, 695. - HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 304.1332, gef.: 304.1336.

**450**

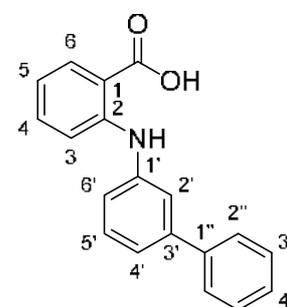
C₂₀H₁₇NO₂
303.36 g/mol

2-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)amino]benzoessäure **455**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 230 mg (0.759 mmol) 2-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)amino]benzoesäuremethylester **450** in 15 mL

THF und 2.9 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 43 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 199 mg (0.686 mmol, 90%) eines gelben, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.33. - **Smp.:** 159 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.08 (brs, 1H, COOH), 9.72 (s, 1H, NH), 7.93 (dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-6), 7.69-7.65 (m, 2H, H-2''), 7.50-7.30 (m, 8H, H-3, H-4, H-2', H-4', H-5', H-3'', H-4''), 7.27-7.24 (m, 1H, H-6'), 6.83-6.77 (m, 1H, H-5). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 169.9 (COOH), 146.8 (C-2), 141.6 (C-1''), 141.2 (C-3'), 139.9 (C-1'), 134.2 (C-4), 131.9 (C-6), 130.0 (C-2'), 128.9 (C-3''), 127.6 (C-4''), 126.8 (C-2''), 121.5 (C-4'), 120.2 (C-6'), 119.5 (C-5'), 117.6 (C-5), 114.1 (C-3), 112.9 (C-1). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3310, 3015, 2814, 1653, 1572, 1523, 1493, 1462, 1332, 1247, 1198, 1149, 1074, 1021, 753, 695. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 290.1176, gef.: 290.1189.

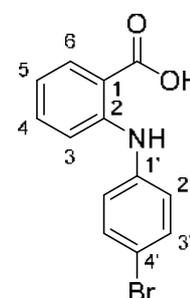
**455**

C₁₉H₁₅NO₂
289.33 g/mol

2-((4-Bromphenyl)amino)benzoesäure 464

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 22 durchgeführt. Es wurden 603 mg (3.00 mmol) 2-Brombenzoesäure, 1.03 g (6.00 mmol) 4-Bromanilin, 207 mg (1.50 mmol) Kaliumcarbonat sowie 20 mg (0.31 mmol) Kupferpulver in 20 mL abs. DMF eingesetzt. Die Aufarbeitung wurde nach der Methode a durchgeführt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 v/v).

Ausbeute: 499 mg (1.71 mmol, 57%) eines hellgelben Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.60. - **Smp.:** 185 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (600 MHz, DMSO-*d*₆): 13.11 (brs, 1H, COOH), 9.62 (s, 1H, NH), 7.91 (dd, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-6), 7.50-7.47 (m, 2H, H-3'), 7.43-7.39 (m, 1H, H-4), 7.24 (dd, ³J_{H,H} = 8.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.1 Hz, 1H, H-3), 7.22-7.19 (m, 2H, H-2'), 6.84-6.81 (m, 1H, H-5). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (151 MHz, DMSO-*d*₆): 169.8 (COOH), 146.1 (C-2), 140.2 (C-1'), 134.1 (C-4), 132.2 (C-3'), 131.9 (C-6), 122.8 (C-2'), 118.1 (C-5), 114.3 (C-3), 114.1 (C-4'), 113.5 (C-1). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3328, 2850, 1651,

**464**

C₁₃H₁₀BrNO₂
292.13 g/mol

1580, 1569, 1505, 1487, 1445, 1417, 1324, 1254, 1161, 1071, 888, 754, 741. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M(⁸¹Br)+H]⁺ ber.: 293.9947, gef.: 293.9946; [M(⁷⁹Br)+H]⁺ ber.: 291.9968, gef.: 291.9966.

2-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)amino]benzoesäure **440**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 24 durchgeführt. Es wurden 230 mg (0.800 mmol) 2-((4-Bromphenyl)amino)benzoesäure **464**, 100 mg (0.820 mmol) Phenylboronsäure, 2 mg (0.009 mmol) Palladiumacetat sowie 250 mg (2.40 mmol) Natriumcarbonat in 50 mL dest. Wasser und 12 mL 1,2-Dimethoxyethan eingesetzt. Die Aufarbeitung wurde nach der Methode a durchgeführt.

Ausbeute: 172 mg (0.596 mmol, 74%) eines hellgelben Feststoffes. -

DC: R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.63. - **Smp.:** 245 °C. - **¹H-**

NMR: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.13 (brs, 1H, COOH), 9.74 (s,

1H, NH), 7.93 (dd, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, 1H, H-6), 7.68-7.63

(m, 4H, H-3', H-2''), 7.48-7.39 (m, 3H, H-4, H-3''), 7.36-7.29 (m, 4H, H-

3, H-2', H-4''), 6.84-6.78 (m, 1H, H-5). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz,

DMSO-*d*₆): 169.9 (COOH), 146.6 (C-2), 140.1 (C-1'), 139.7 (C-1''),

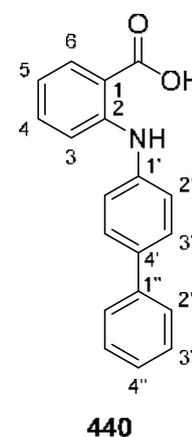
134.5 (C-4'), 134.2 (C-4), 131.9 (C-6), 128.9 (C-3''), 127.6 (C-3'),

127.0 (C-4''), 126.2 (C-2''), 121.3 (C-2'), 117.7 (C-5), 114.2 (C-3),

113.0 (C-1). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3316, 2823, 1660, 1577, 1522, 1507, 1441,

1416, 1252, 1234, 1165, 1146, 1115, 746. - **HRMS** (ESI⁻, m/z): [M-H]⁻ ber.:

288.1030, gef.: 288.1034.

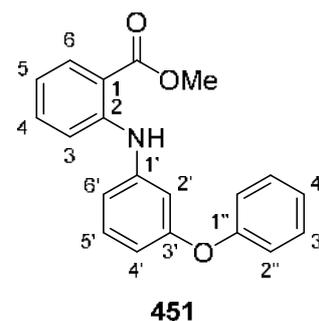


C₁₉H₁₅NO₂
289.33 g/mol

2-((3-Phenoxyphenyl)amino)benzoesäuremethylester **451**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 23 durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.930 mmol) 2-Brombenzoesäuremethylester **446**, 293 mg (1.58 mmol) 3-Phenoxyanilin, 128 mg (0.140 mmol) Pd₂(dba)₃, 232 mg (0.372 mmol) *rac*-BINAP sowie 334 mg (2.42 mmol) Kaliumcarbonat in 20 mL abs. THF eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug 63 h. Das Rohprodukt wurde mehrfach säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 99:1 v/v; PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v).

Ausbeute: 258 mg (0.809 mmol, 87%) eines farblosen Sirups. - **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.79. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (500 MHz, CDCl_3): 9.49 (s, 1H, NH), 7.98-7.95 (m, 1H, H-6), 7.37-7.25 (m, 5H, H-3, H-4, H-5', H-3''), 7.14-7.09 (m, 1H, H-4''), 7.07-7.03 (m, 2H, H-2''), 7.00-6.97 (m, 1H, H-4'), 6.92 (t, $^4J_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, 1H, H-2'), 6.78-6.73 (m, 1H, H-5), 6.73-6.70 (m, 1H, H-6'), 3.90 (s, 3H, COOCH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl_3): 169.0 ($\text{C}=\text{O}$), 158.5 (C-3'), 157.1 (C-1''), 147.4 (C-2), 142.6 (C-1'), 134.2 (C-4), 131.8 (C-6), 130.4 (C-5'), 129.9 (C-3''), 123.5 (C-4''), 119.2 (C-2''), 117.7 (C-5), 116.8 (C-4'), 114.6 (C-3), 113.6 (C-6'), 112.5 (C-2'), 112.2 (C-1), 51.9 (COOCH_3). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3316, 3036, 2949, 2843, 1684, 1575, 1515, 1484, 1452, 1434, 1322, 1242, 1211, 1160, 1135, 1082, 973, 743, 689. - **HRMS** (ESI^+ , m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 320.1281, gef.: 320.1294.

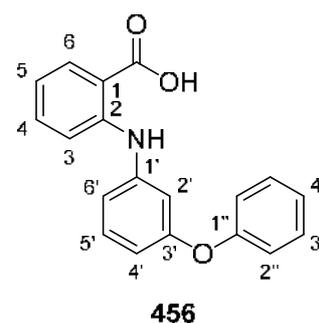


$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3$
319.36 g/mol

2-((3-Phenoxyphenyl)amino)benzoesäure 456

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 84 mg (0.26 mmol) 2-((3-Phenoxyphenyl)amino)benzoesäuremethylester **451** in 5 mL THF und 1 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 45 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99:1 v/v).

Ausbeute: 74 mg (0.24 mmol, 92%) eines hellbeigen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.21. - **Smp.:** 128 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 13.00 (brs, 1H, COOH), 9.62 (s, 1H, NH), 7.89 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, 1H, H-6), 7.43-7.26 (m, 5H, H-3, H-4, H-5', H-3''), 7.17-7.12 (m, 1H, H-4''), 7.08-7.03 (m, 2H, H-2''), 7.01-6.97 (m, 1H, H-4'), 6.84 (t, $^4J_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, 1H, H-2'), 6.83-6.78 (m, 1H, H-5), 6.67-6.63 (m, 1H, H-6'). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 169.8 (COOH), 157.8 (C-3'), 156.4 (C-1''), 146.2 (C-2), 142.4 (C-1'), 134.1 (C-4), 131.9 (C-6), 130.8 (C-5'), 130.1 (C-3''), 123.7 (C-4''), 119.0 (C-2''), 118.1 (C-5), 115.5 (C-4'), 114.5 (C-3), 113.4 (C-1), 112.5 (C-6'), 110.3 (C-2'). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3307, 2919, 2850, 1651, 1572, 1483, 1464, 1426, 1325, 1241, 1214,



$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3$
305.33 g/mol

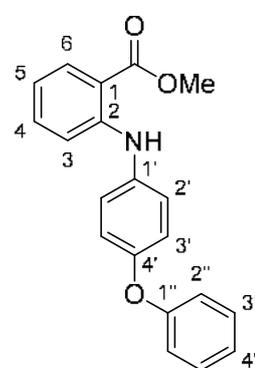
1161, 1141, 1077, 1027, 746. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 306.1125, gef.: 306.1134.

2-((4-Phenoxyphenyl)amino)benzoesäuremethylester **452**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 23 durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.930 mmol) 2-Brombenzoesäuremethylester **446**, 293 mg (1.58 mmol) 4-Phenoxyanilin, 128 mg (0.140 mmol) Pd₂(dba)₃, 232 mg (0.372 mmol) *rac*-BINAP sowie 334 mg (2.42 mmol) Kaliumcarbonat in 20 mL abs. DME eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug 20 h. Das Rohprodukt wurde mehrfach säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 99:1 v/v; PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v).

Ausbeute: 279 mg (0.875 mmol, 94%) eines gelben Feststoffes.

- **DC:** R_f-Wert (CH₂Cl₂): 0.73. - **Smp.:** 101 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 9.40 (s, 1H, NH), 7.97 (dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H, H-6), 7.38-7.28 (m, 3H, H-4, H-2'), 7.25-7.20 (m, 2H, H-3''), 7.16-7.08 (m, 2H, H-3, H-4''), 7.06-7.00 (m, 4H, H-3', H-2''), 6.75-6.69 (m, 1H, H-5), 3.91 (s, 3H, COOCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 169.1 (C=O), 157.8 (C-4'), 153.6 (C-1''), 148.8 (C-2), 136.2 (C-1'), 134.3 (C-4), 131.7 (C-6), 129.9 (C-2'), 125.1 (C-3''), 123.2 (C-4''), 120.2 (C-3'), 118.6 (C-2''), 116.9 (C-5), 113.7 (C-3), 111.5 (C-1), 51.9 (COOCH₃). - **IR:**



452

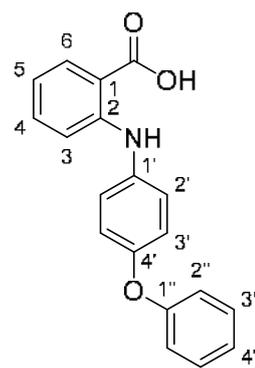
C₂₀H₁₇NO₃
319.36 g/mol

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3317, 3037, 2949, 2845, 1682, 1578, 1505, 1486, 1453, 1435, 1405, 1321, 1214, 1160, 1140, 1081, 887, 743, 690. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 320.1281, gef.: 320.1284.

2-((4-Phenoxyphenyl)amino)benzoesäure **457**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 253 mg (0.792 mmol) 2-((4-Phenoxyphenyl)amino)benzoesäuremethylester **452** in 3.2 mL THF und 2.3 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 45 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 229 mg (0.751 mmol, 95%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.38. - **Smp.:** 201 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.00 (brs, 1H, COOH), 9.57 (s, 1H, NH), 7.90 (dd, ³ $J_{H,H}$ = 8.0 Hz, ⁴ $J_{H,H}$ = 1.5 Hz, 1H, H-6), 7.41-7.34 (m, 3H, H-4, H-2'), 7.30-7.24 (m, 2H, H-3''), 7.15-7.09 (m, 2H, H-3, H-4''), 7.05-6.99 (m, 4H, H-3', H-2''), 6.77-6.72 (m, 1H, H-5). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 170.0 (COOH), 157.2 (C-4'), 152.3 (C-1''), 147.7 (C-2), 136.1 (C-1'), 134.2 (C-4), 131.9 (C-6), 130.0 (C-2'), 124.1 (C-3''), 123.1 (C-4''), 120.1 (C-3'), 118.1 (C-2''), 117.0 (C-5), 113.4 (C-3), 112.1 (C-1). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3336, 2848, 1652, 1575, 1505, 1488, 1439, 1266, 1218, 1163, 1150, 1042, 1024, 746. - **HRMS** (ESI⁺, *m/z*): [M+H]⁺ ber.: 306.1125, gef.: 306.1139.

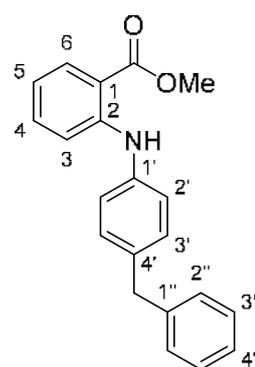
**457**

C₁₉H₁₅NO₃
305.33 g/mol

2-((4-Benzylphenyl)amino)benzoesäuremethylester 453

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 23 durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.930 mmol) 2-Brombenzoesäuremethylester **446**, 290 mg (1.58 mmol) 4-Benzylanilin, 128 mg (0.140 mmol) Pd₂(dba)₃, 232 mg (0.372 mmol) *rac*-BINAP sowie 334 mg (2.42 mmol) Kaliumcarbonat in 20 mL abs. DME eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug 16 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 99:1 v/v).

Ausbeute: 265 mg (0.836 mmol, 90%) eines hellgelben Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert (CH₂Cl₂): 0.73. - **Smp.:** 96 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 9.42 (s, 1H, NH), 7.97 (dd, ³ $J_{H,H}$ = 8.0 Hz, ⁴ $J_{H,H}$ = 1.6 Hz, 1H, H-6), 7.35-7.27 (m, 3H, H-4, H-2'), 7.25-7.19 (m, 4H, H-3, H-3'', H-4''), 7.18 (s, 4H, H-3', H-2''), 6.74-6.69 (m, 1H, H-5), 3.99 (s, 2H, CH₂), 3.91 (s, 3H, COOCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 169.1 (C=O), 148.4 (C-2), 141.3 (C-4'), 138.9 (C-1'), 136.7 (C-1''), 134.2 (C-4), 131.7 (C-6), 129.9 (C-3'), 129.0 (C-3''), 128.6 (C-2'), 126.2 (C-4''), 123.1 (C-2''), 116.9 (C-5), 114.0 (C-3), 111.7 (C-1), 51.8 (COOCH₃),

**453**

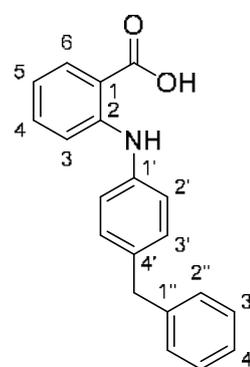
C₂₁H₁₉NO₂
317.39 g/mol

41.5 (CH₂). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3321, 3022, 2947, 2896, 1681, 1585, 1572, 1492, 1428, 1333, 1256, 1221, 1188, 1146, 1083, 1028, 776, 731. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 318.1489, gef.: 318.1488.

2-((4-Benzylphenyl)amino)benzoesäure **458**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 215 mg (0.677 mmol) 2-((4-Benzylphenyl)amino)benzoesäuremethylester **453** in 13 mL THF und 2.5 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 190 mg (0.627 mmol, 93%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes. - **DC**: R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v): 0.43. - **Smp.**: 184 °C. - **¹H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.02 (brs, 1H, COOH), 9.58 (s, 1H, NH), 7.89 (dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H, H-6), 7.37-7.13 (m, 11H, H-3, H-4, H-2', H-3', H-2'', H-3'', H-4''), 6.76-6.71 (m, 1H, H-5), 3.91 (s, 2H, CH₂). - **¹³C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 170.0 (COOH), 147.4 (C-2), 141.4 (C-4'), 138.4 (C-1'), 136.3 (C-1''), 134.2 (C-4), 131.8 (C-6), 129.7 (C-3'), 128.7 (C-3''), 128.4 (C-2'), 125.9 (C-4''), 121.9 (C-2''), 117.1 (C-5), 113.5 (C-3), 112.2 (C-1), 40.5 (CH₂). -



458

C₂₀H₁₇NO₂
303.36 g/mol

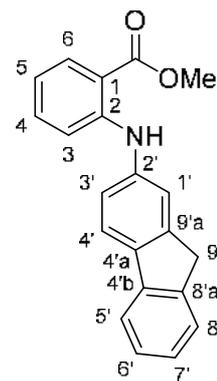
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3331, 3023, 2838, 1651, 1597, 1573, 1513, 1495, 1421, 1322, 1260, 1161, 1148, 1083, 1042, 888, 751. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 304.1332, gef.: 304.1345.

2-((Fluoren-2-yl)amino)benzoesäuremethylester **454**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 23 durchgeführt. Es wurden 200 mg (0.930 mmol) 2-Brombenzoesäuremethylester **446**, 287 mg (1.58 mmol) 2-Amino-fluoren, 128 mg (0.140 mmol) Pd₂(dba)₃, 232 mg (0.372 mmol) *rac*-BINAP sowie 334 mg (2.42 mmol) Kaliumcarbonat in 20 mL abs. DME eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug 16 h. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 99:1 v/v; PE/CH₂Cl₂ 2:1 v/v).

Ausbeute: 279 mg (0.883 mmol, 95%) eines hellgelben Feststoffes.

- **DC:** R_f -Wert (CH_2Cl_2): 0.74. - **Smp.:** 87 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3): 9.56 (s, 1H, NH), 8.00 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, 1H, H-6), 7.77-7.73 (m, 2H, H-4', H-5'), 7.55-7.52 (m, 1H, H-8'), 7.46-7.44 (m, 1H, H-1'), 7.41-7.26 (m, 5H, H-3, H-4, H-3', H-6', H-7'), 6.78-6.73 (m, 1H, H-5), 3.93 (s, 3H, COOCH_3), 3.90 (s, 2H, H-9'). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3): 169.1 (COOCH_3), 148.3 (C-2), 144.8 (C-9'a), 143.1 (C-8'a), 141.6 (C-4'b), 139.8 (C-2'), 137.7 (C-4'a), 134.2 (C-4), 131.8 (C-6), 126.9 (C-7'), 126.2 (C-6'), 125.1 (C-8'), 121.7 (C-3'), 120.6 (C-4'), 119.5 (C-5'), 119.5 (C-1'), 117.1 (C-5), 114.3 (C-3), 112.0 (C-1), 51.9 (COOCH_3), 37.1 (C-9'). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3312, 3012, 2948, 2900, 2846, 1674, 1581, 1511, 1450, 1435, 1324, 1261, 1227, 1189, 1158, 1121, 1078, 1047, 1027, 952, 742, 727. - **HRMS** (ESI^+ , m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 316.1332, gef.: 316.1339.

**454**

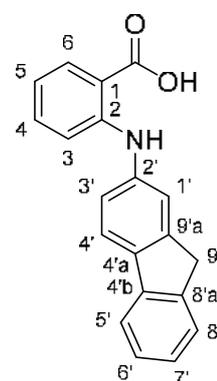
$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_2$
315.37 g/mol

2-((Fluoren-2-yl)amino)benzoesäure **459**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 20 durchgeführt. Es wurden 244 mg (0.774 mmol) 2-((Fluoren-2-yl)amino)benzoesäuremethylester **454** in 15 mL THF und 2.9 mL 1 M wässriger NaOH-Lösung eingesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 6 d unter Rückfluss erhitzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether sowie säulenchromatographisch an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99:1 v/v).

Ausbeute: 205 mg (0.680 mmol, 88%) eines hellgelben Feststoffes.

- **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v): 0.25. - **Smp.:** 255 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 9.76 (s, 1H, NH), 7.92 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, 1H, H-6), 7.86-7.79 (m, 2H, H-4', H-5'), 7.56-7.52 (m, 1H, H-8'), 7.48-7.45 (m, 1H, H-1'), 7.43-7.23 (m, 5H, H-3, H-4, H-3', H-6', H-7'), 6.81-6.76 (m, 1H, H-5), 3.90 (s, 2H, H-9'). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 170.0 (COOH), 147.2 (C-2), 144.7 (C-9'a), 142.8 (C-8'a), 141.0 (C-4'b), 139.5 (C-2'), 136.4 (C-4'a), 134.2 (C-4), 131.9 (C-6), 126.8 (C-7'), 126.1 (C-6'), 125.0 (C-8'), 120.8 (C-4'), 120.3 (C-3'), 119.4 (C-5'), 118.1 (C-1'), 117.4 (C-5), 114.0 (C-3), 112.6 (C-1), 36.5 (C-9'). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3320, 2850, 1656,

**459**

$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_2$
301.35 g/mol

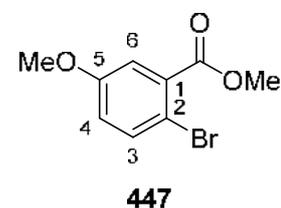
1569, 1508, 1469, 1441, 1396, 1335, 1258, 1243, 1179, 1160, 1040, 941, 746, 728. -
HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 302.1176, gef.: 302.1184.

5.2.3.7.2 Synthesen der 5-Methoxy-substituierten Fenaminsäurederivate

2-Brom-5-methoxybenzoesäuremethylester 447

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 12 durchgeführt. Es wurden 3.00 g (13.0 mmol) 2-Brom-5-methoxybenzoesäure **449** in 80 mL Methanol und 2 mL konz. Schwefelsäure eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug 15 h.

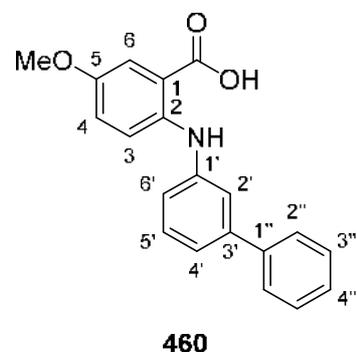
Ausbeute: 3.08 g (12.6 mmol, 97%) einer gelblichen Flüssigkeit. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂): 0.62. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (500 MHz, CDCl₃): 7.53 (d, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, 1H, H-3), 7.31 (d, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-6), 6.89 (dd, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-4), 3.93 (s, 3H, COOCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃): 166.6 (C=O), 158.7 (C-5), 135.2 (C-3), 132.9 (C-1), 119.2 (C-4), 116.4 (C-6), 112.1 (C-2), 55.8 (OCH₃), 52.6 (COOCH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3005, 2951, 2840, 1730, 1593, 1571, 1471, 1433, 1318, 1288, 1248, 1222, 1104, 1048, 1018, 814, 775. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M(⁸¹Br)+H]⁺ ber.: 246.9788, gef.: 246.9782; [M(⁷⁹Br)+H]⁺ ber.: 244.9808, gef.: 244.9802.



C₉H₉BrO₃
245.07 g/mol

2-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)amino]-5-methoxybenzoesäure 460

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 22 durchgeführt. Es wurden 537 mg (2.33 mmol) 2-Brom-5-methoxybenzoesäure, 787 mg (4.65 mmol) 3-Aminobiphenyl, 161 mg (1.16 mmol) Kaliumcarbonat sowie 20 mg (0.31 mmol) Kupferpulver in 5 mL abs. DMF eingesetzt. Die Aufarbeitung wurde nach der Methode b durchgeführt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v; PE/EE 4:1 → 1:2 v/v).



C₂₀H₁₇NO₃
319.36 g/mol

Ausbeute: 208 mg (0.652 mmol, 28%) eines gelben Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.54. -

Smp.: 177 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.14 (brs, 1H, COOH), 9.24 (brs, 1H, NH), 7.67-7.62 (m, 2H, H-2''), 7.48-7.32 (m, 7H, H-3, H-6, H-2', H-5', H-3'', H-4''), 7.26-7.22 (m, 1H, H-4'), 7.16 (ddd, ³*J*_{H,H} = 7.9 Hz, ⁴*J*_{H,H} = 2.2 Hz, ⁴*J*_{H,H} = 0.9 Hz, 1H, H-6'), 7.12 (dd, ³*J*_{H,H} = 9.1 Hz, ⁴*J*_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-4), 3.74 (s, 3H, OCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 169.4 (COOH), 151.4 (C-5), 142.6 (C-1'), 141.5 (C-1''), 140.1 (C-2, C-3'), 130.0 (C-2'), 128.9 (C-3''), 127.5 (C-4''), 126.7 (C-2''), 121.6 (C-4), 120.1 (C-4'), 118.2 (C-6'), 117.5 (C-5'), 117.5 (C-3), 115.0 (C-1), 114.7 (C-6), 55.4 (OCH₃). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3349, 2955, 2918, 2855, 1649, 1588, 1576, 1517, 1497, 1460, 1436, 1423, 1271, 1234, 1214, 1037, 904, 824, 752. - **HRMS** (ESI⁺, *m/z*): [M+H]⁺ ber.: 320.1281, gef.: 320.1284.

2-((4-Bromphenyl)amino)-5-methoxybenzoesäure 465

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 22 durchgeführt. Es wurden 690 mg (3.00 mmol) 2-Brom-5-methoxybenzoesäure, 1.03 g (6.00 mmol) 4-Bromanilin, 207 mg (1.50 mmol) Kaliumcarbonat sowie 20 mg (0.31 mmol) Kupferpulver in 5 mL abs. DMF eingesetzt. Die Aufarbeitung wurde nach der Methode b durchgeführt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1 v/v; PE/EE 4:1 → 1:4 v/v).

Ausbeute: 277 mg (0.859 mmol, 29%) eines gelben Feststoffes.

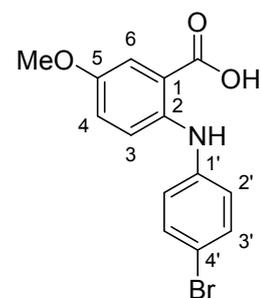
- **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.36. - **Smp.:** 207 °C. -

¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.17 (brs, 1H, COOH), 9.11 (brs, 1H, NH), 7.44-7.38 (m, 3H, H-6, H-3'), 7.26 (d, ³*J*_{H,H} = 9.1 Hz, 1H, H-3), 7.12-7.06 (m, 3H, H-4, H-2'), 3.74 (OCH₃). - **¹³C-**

NMR: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 169.2 (COOH), 151.8 (C-5), 141.7 (C-1'), 139.2 (C-2), 132.0 (C-3'), 121.2 (C-4), 120.6 (C-2'), 118.0 (C-3), 116.0 (C-1), 114.7 (C-6), 112.3 (C-4'), 55.4 (OCH₃). -

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3358, 2962, 2833, 1664, 1571, 1490, 1456, 1438,

1414, 1248, 1209, 1144, 1072, 1039, 803, 751. - **HRMS** (ESI⁺, *m/z*): [M(⁸¹Br)+H]⁺ ber.: 324.0053, gef.: 324.0047; [M(⁷⁹Br)+H]⁺ ber.: 322.0074, gef.: 322.0067.



465

C₁₄H₁₂BrNO₃
322.16 g/mol

2-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)amino]-5-methoxybenzoesäure 441

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 24 durchgeführt. Es wurden 101 mg (0.800 mmol) 2-((4-Bromphenyl)amino)-5-methoxybenzoesäure **465**, 40 mg (0.32 mmol) Phenylboronsäure, 2 mg (0.009 mmol) Palladiumacetat sowie 100 mg (0.938 mmol) Natriumcarbonat in 20 mL dest. Wasser und 5 mL 1,2-Dimethoxyethan eingesetzt. Die Aufarbeitung wurde nach der Methode b durchgeführt.

Ausbeute: 49 mg (0.15 mmol, 49%) eines gelben Feststoffes. -

DC: R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 v/v): 0.42. - **Smp.:** 220 °C. - **^1H -**

NMR: δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 13.24 (brs, 1H, COOH),

9.28 (s, 1H, NH), 7.65-7.58 (m, 4H, H-3', H-2''), 7.46-7.40 (m, 3H,

H-6, H-3''), 7.34 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.1$ Hz, 1H, H-3), 7.33-7.28 (m, 1H, H-

4''), 7.25-7.21 (m, 2H, H-2'), 7.12 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} =$

3.0 Hz, 1H, H-4), 3.75 (s, 3H, OCH_3). - **^{13}C -NMR:** δ [ppm]

(101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 169.4 (COOH), 151.5 (C-5), 141.5 (C-1'),

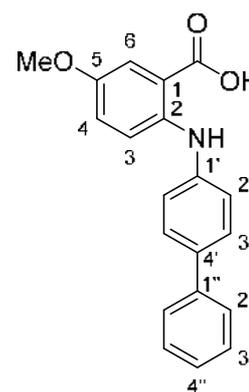
139.9 (C-1''), 139.8 (C-2), 133.2 (C-4'), 128.9 (C-3''), 127.6 (C-3'),

126.7 (C-4''), 126.0 (C-2''), 121.5 (C-4), 119.3 (C-2'), 117.7 (C-3),

115.2 (C-1), 114.7 (C-6), 55.4 (OCH_3). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3343, 2902,

2828, 1660, 1587, 1579, 1508, 1461, 1413, 1242, 1222, 1186, 1035, 817, 761. -

HRMS (ESI^+ , m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 320.1281, gef.: 320.1278.

**441**

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3$
319.36 g/mol

2-((3-Phenoxyphenyl)amino)-5-methoxybenzoesäure 461

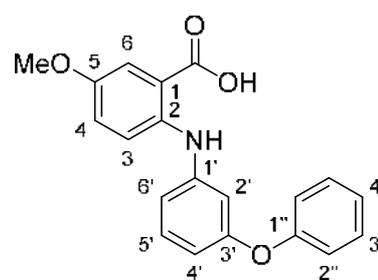
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 22 durchgeführt. Es wurden 500 mg (2.16 mmol) 2-Brom-5-methoxybenzoesäure, 802 mg (4.33 mmol) 3-Phenoxyanilin, 150 mg (1.08 mmol) Kaliumcarbonat sowie 14 mg (0.22 mmol) Kupferpulver in 5 mL abs. DMF eingesetzt. Die Aufarbeitung wurde nach der Methode b durchgeführt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v; PE/EE 4:1 \rightarrow 1:2 v/v).

Ausbeute: 127 mg (0.379 mmol, 18%) eines gelben

Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 v/v): 0.63.

- **Smp.:** 163 °C. - **^1H -NMR:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO}-$

d_6): 13.22 (brs, 1H, COOH), 9.13 (brs, 1H, NH), 7.41-

**461**

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_4$
335.36 g/mol

7.35 (m, 3H, H-6, H-3''), 7.32-7.23 (m, 2H, H-3, H-5'), 7.16-7.11 (m, 1H, H-4''), 7.08 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.0$ Hz, 1H, H-4), 7.06-7.02 (m, 2H, H-2''), 6.88 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.5$ Hz, 1H, H-4'), 6.74 (t, $^4J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, 1H, H-2'), 6.53 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.3$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.8$ Hz, 1H, H-6'), 3.73 (s, 3H, OCH₃). - **$^{13}\text{C-NMR}$** : δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 169.2 (COOH), 157.8 (C-1'), 156.4 (C-1''), 151.8 (C-5), 144.0 (C-3'), 139.2 (C-2), 130.7 (C-5'), 130.0 (C-3''), 123.5 (C-4''), 121.2 (C-4), 118.8 (C-2''), 118.3 (C-3), 115.9 (C-1), 114.7 (C-6), 113.6 (C-4'), 111.1 (C-6'), 108.3 (C-2'), 55.4 (OCH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3360, 3009, 2955, 2929, 2853, 1668, 1573, 1505, 1487, 1461, 1418, 1340, 1233, 1210, 1148, 1042, 783, 687. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 336.1231, gef.: 336.1234.

2-((4-Phenoxyphenyl)amino)-5-methoxybenzoessäure 442

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 22 durchgeführt. Es wurden 500 mg (2.16 mmol) 2-Brom-5-methoxybenzoessäure, 802 mg (4.33 mmol) 4-Phenoxyanilin, 150 mg (1.08 mmol) Kaliumcarbonat sowie 14 mg (0.22 mmol) Kupferpulver in 5 mL abs. DMF eingesetzt. Die Aufarbeitung wurde nach der Methode a durchgeführt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 v/v).

Ausbeute: 144 mg (0.430 mmol, 20%) eines gelben

Feststoffes. - **DC:** R_F-Wert (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v): 0.53. -

Smp.: 168 °C. - **$^1\text{H-NMR}$** : δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 8.88 (s,

1H, NH), 7.53 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 3.0$ Hz, 1H, H-6), 7.37-7.31 (m, 2H,

H-2'), 7.22-7.17 (m, 2H, H-3''), 7.14 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.1$ Hz, 1H, H-

3), 7.12-7.07 (m, 1H, H-4''), 7.06-6.99 (m, 5H, H-4, H-3', H-

2''), 3.81 (s, 3H, OCH₃). - **$^{13}\text{C-NMR}$** : δ [ppm] (101 MHz,

CDCl₃): 173.1 (COOH), 157.8 (C-4'), 153.3 (C-1''), 151.1 (C-

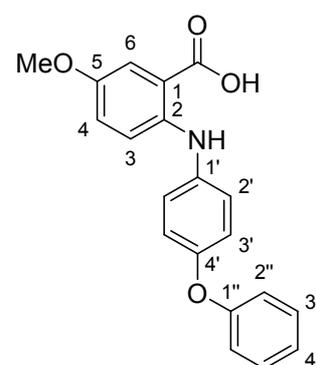
5), 144.1 (C-2), 136.8 (C-1'), 129.9 (C-2'), 124.5 (C-4), 124.4

(C-3''), 123.2 (C-4''), 120.3 (C-2''), 118.5 (C-3'), 116.4 (C-3),

114.2 (C-6), 110.8 (C-1), 56.0 (OCH₃). - **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3345, 3041, 2914, 1730, 1644,

1594, 1584, 1516, 1487, 1462, 1441, 1342, 1258, 1217, 1167, 1148, 1070, 1043,

860, 747. - **HRMS** (ESI⁺, m/z): [M+H]⁺ ber.: 336.1231, gef.: 336.1232.



442

C₂₀H₁₇NO₄
335.36 g/mol

2-((4-Benzylphenyl)amino)-5-methoxybenzoesäure 462

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 22 durchgeführt. Es wurden 347 mg (1.50 mmol) 2-Brom-5-methoxybenzoesäure, 550 mg (3.00 mmol) 4-Benzylanilin, 104 mg (0.750 mmol) Kaliumcarbonat sowie 10 mg (0.16 mmol) Kupferpulver in 5 mL abs. DMF eingesetzt. Die Aufarbeitung wurde nach der Methode b durchgeführt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98:2 v/v; PE/EE 4:1 \rightarrow 1:2 v/v).

Ausbeute: 55 mg (0.17 mmol, 11%) eines gelben

Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 v/v): 0.56. -

Smp.: 170 °C. - **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):

13.01 (brs, 1H, COOH), 9.16 (s, 1H, NH), 7.38 (d, $^4J_{\text{H,H}} =$

3.1 Hz, 1H, H-6), 7.32-7.13 (m, 8H, H-3, H-2', H-2'', H-3'', H-

4''), 7.11-7.02 (m, 3H, H-4, H-3'), 3.89 (s, 2H, CH_2), 3.71 (s,

3H, OCH_3). - **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 169.4

(COOH), 150.9 (C-5), 141.5 (C-1''), 141.0 (C-2), 139.6 (C-1'),

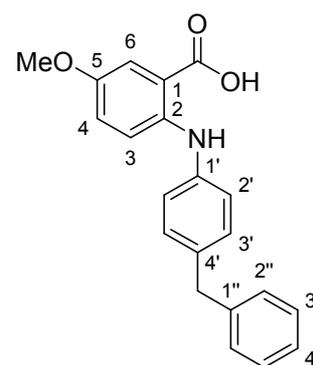
135.0 (C-4'), 129.6 (C-3''), 128.6 (C-2''), 128.4 (C-2'), 125.9

(C-4''), 121.7 (C-4), 120.1 (C-3'), 116.5 (C-3), 114.5 (C-6),

113.8 (C-1), 55.4 (OCH_3), 40.4 (CH_2). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3341, 3025, 2905, 2836, 1663,

1587, 1513, 1462, 1442, 1417, 1247, 1224, 1211, 1182, 1146, 1035, 815, 751. -

HRMS (ESI^+ , m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 334.1438, gef.: 334.1438.

**462**

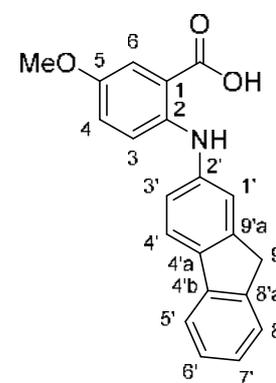
$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3$
333.39 g/mol

2-((Fluoren-2-yl)amino)-5-methoxybenzoesäure 463

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 22 durchgeführt. Es wurden 500 mg (2.16 mmol) 2-Brom-5-methoxybenzoesäure, 785 mg (4.33 mmol) 2-Aminofluoren, 150 mg (1.08 mmol) Kaliumcarbonat sowie 14 mg (0.22 mmol) Kupferpulver in 5 mL abs. DMF eingesetzt. Die Aufarbeitung wurde nach der Methode b durchgeführt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 v/v; PE/EE 4:1 \rightarrow 1:2 v/v).

Ausbeute: 186 mg (0.562 mmol, 26%) eines gelben

Feststoffes. - **DC:** R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 v/v): 0.47. -

**463**

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_3$
331.37 g/mol

Smp.: 220 °C. - **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.00 (brs, 1H, COOH), 9.33 (brs, 1H, NH), 7.81-7.77 (m, 2H, H-4', H-5'), 7.53 (d, ³*J*_{H,H} = 7.4 Hz, 1H, H-8'), 7.42 (d, ⁴*J*_{H,H} = 3.1 Hz, 1H, H-6), 7.38 (d, ⁴*J*_{H,H} = 1.5 Hz, 1H, H-1'), 7.36-7.31 (m, 2H, H-3, H-6'), 7.26-7.21 (m, 1H, H-7'), 7.17 (dd, ³*J*_{H,H} = 8.2 Hz, ⁴*J*_{H,H} = 2.1 Hz, 1H, H-3'), 7.11 (dd, ³*J*_{H,H} = 9.1 Hz, ⁴*J*_{H,H} = 3.2 Hz, 1H, H-4), 3.87 (s, 2H, H-9'), 3.74 (s, 3H, OCH₃). - **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆): 169.4 (COOH), 151.2 (C-5), 144.6 (C-9'a), 142.5 (C-8'a), 141.1 (C-2'), 141.0 (C-4'b), 140.6 (C-2), 135.2 (C-4'a), 126.7 (C-6'), 125.7 (C-7'), 125.0 (C-8'), 121.6 (C-4), 120.8 (C-4'), 119.2 (C-5'), 118.5 (C-3'), 117.2 (C-3), 116.1 (C-1'), 114.6 (C-1, C-6), 55.4 (OCH₃), 36.4 (C-9'). - **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3357, 3004, 2958, 2902, 2829, 2549, 1711, 1654, 1614, 1577, 1506, 1454, 1414, 1343, 1329, 1254, 1214, 1184, 1148, 1042, 861, 766, 731. - **HRMS** (ESI⁺, *m/z*): [M+H]⁺ ber.: 332.1281, gef.: 332.1292.

5.3 Biochemische Methoden

Die biochemischen Experimente wurden am Heinrich-Pette-Institut (Hamburg) mit freundlicher Unterstützung der Arbeitsgruppe von J. HAUBER durchgeführt. Die Expression und Reinigung der Proteine eIF-5A und DHS erfolgte unter Anleitung von S. KAPNOOR, die Analyse der DHS-Aktivität in Anwesenheit der synthetisierten Inhibitoren unter Anleitung von J. CHEMNITZ.

5.3.1 Expression und Reinigung des eukaryotischen Initiationsfaktors 5A

Der eukaryotische Initiationsfaktor 5A wurde als GST-Fusionsprotein exprimiert und gereinigt. Hierfür wurde der pGEX-eIF-5A-Klon analog zur Methode von M.-N. SOMMER et al.^[89] verwendet.

Es wurden insgesamt 3 L Expressionskultur mit 50 µg/mL Ampicillin beinhaltendem Luria-Bertani-Medium mit 5% einer *E. coli* BL21 (DE3) pGEX-eIF5A Vorkultur inokuliert und bei 37 °C bis zu einem OD₆₀₀-Wert von 0.5-0.6 kultiviert (~1.5 h). Die Expression wurde durch die Zugabe von 0.5 mM IPTG induziert. Nach Inkubation der Kultur für 4-5 h bei 37 °C wurden die Zellen durch Zentrifugation (10 min, 5000 x *g*, 4 °C) erhalten und bis zur weiteren Verwendung bei -80 °C gelagert.

Die Zellpellets wurden in je 40 mL Lysepuffer (10 mM PBS (pH 7.4), 1 mM DTT, 5 mM EDTA, 2.6 mM MnCl₂, 26 mM MgCl₂) sowie 0.5 µg/mL DNase- und

Proteaseinhibitoren (0.1 mM PMSF, 2 µg/mL Leupeptin, 2 µg/mL Aprotinin) resuspendiert und auf Eis sonifiziert. Nach Zugabe von 1% Triton X-100 (je 40 µL) wurde die Suspension bei 4 °C für 1 h auf einem Schüttler inkubiert. Anschließend wurden 5 mL 4 M Natriumchlorid-Lösung zugegeben und für weitere 10 min inkubiert bevor der Überstand durch Zentrifugation (20 min, 14 000 x g, 4 °C) abgetrennt und auf zuvor mit Lysepuffer-äquilibrierte Glutathion-Sepharose-Beads gegeben worden ist. Die Mischung wurde bei 4 °C über Nacht auf einem Schüttler inkubiert und daraufhin in einen Chromatographiesäulenkörper überführt. Nach Waschen der Beads mit 100 mL Waschpuffer 1 (50 mL PBS (pH 7.4), 1 mM DTT, 5 mM EDTA), 150 mL Waschpuffer 2 (50 mM Tris (pH 8.0), 200 mM NaCl, 5 mM EDTA), und 50 mL Xa-Puffer (50 mM Tris (pH 8.0), 100 mM NaCl, 1 mM CaCl₂) wurde die Säule verschlossen, 2 mL Xa-Puffer sowie 20 µL Faktor Xa zugegeben und bei Raumtemperatur über Nacht auf einem Schüttler inkubiert. Nach der so erfolgten Abspaltung vom noch festphasengebundenen GST-Protein wurde das freie eIF-5A eluiert. Das erhaltene Eluat wurde gegen 300 mM Glycin-NaOH-Puffer (pH 9.0) dialysiert und aufkonzentriert. Die Konzentrationsbestimmung des gereinigten eIF-5A-Proteins erfolgte nach BRADFORD. Bis zur weiteren Verwendung wurden Aliquote bei -20 °C gelagert.^[86,197]

Der Erfolg der Reinigung wurde mittels SDS-PAGE verifiziert. Hierfür wurden 10 µL des erhaltenen Eluats mit einem analytischen 12%igen SDS-Gel analysiert. Die Detektion erfolgte durch Proteinfärbung mit Coomassie-Brilliant-Blau.

5.3.2 Expression und Reinigung der Desoxyhypusinsynthase

Die Expression und Reinigung der rekombinanten DHS mit *N*-terminalem His-Tag wurde unter Verwendung des pTrichHis-DHS-Klons nach dem Verfahren von M.-N. SOMMER et al.^[89] durchgeführt.

Die Expression erfolgte analog zu dem bereits beschriebenen Protokoll für eIF-5A (Kap. 5.3.1).

Die Zellpellets wurden in je 30 mL Lysepuffer (50 mM Tris (pH 8.0), 300 mM NaCl, 30 mM Imidazol) resuspendiert und auf Eis sonifiziert. Nach Zentrifugation (5 min, 12 000 x g, 4 °C) wurde der Überstand auf mit Lysepuffer-äquilibrierte Ni-NTA-Beads gegeben und bei 4 °C für 2.5 h auf einem Schüttler inkubiert. Die Beads wurden

anschließend in einen Chromatographiesäulenkörper überführt und mit Waschpuffer 1 (50 mM Tris (pH 8.0), 300 mM NaCl, 30 mM Imidazol) sowie Waschpuffer 2 (50 mM Tris (pH 8.0), 300 mM NaCl, 50 mM Imidazol) gewaschen. Das Protein wurde mit 5 mL Elutionspuffer (50 mM Tris (pH 8.0), 300 mM NaCl, 300 mM Imidazol) zunächst für 10 min inkubiert und dann eluiert. Das erhaltene Eluat wurde gegen 300 mM Glycin-NaOH-Puffer (pH 9.0) und 10% Glycerol dialysiert und aufkonzentriert. Die Konzentrationsbestimmung des gereinigten His-Tag-DHS-Proteins erfolgte nach BRADFORD. Bis zur weiteren Verwendung wurden Aliquote bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert.^[86]

Der Erfolg der Reinigung wurde mittels SDS-PAGE verifiziert. Hierfür wurden je 10 μL von dem Eingangslysat und den jeweiligen Elutionsfraktionen mit einem analytischen 12%igen SDS-Gel analysiert. Die Detektion erfolgte zum einen durch Proteinfärbung mit Coomassie-Brilliant-Blau und zum anderen mittels Western blot (Immunmarkierung mit Chemolumineszenz-Reaktion basierend auf der Luminol-Katalyse durch HRP).

5.3.3 Inhibition der Desoxyhypusinsynthese

Für den DHS-Aktivitätsassay wurde im Wesentlichen das Protokoll wie von D. BEVEC et al.^[198] beschrieben angewendet.

Um die geeignete Menge an Enzym für den DHS-Aktivitätsassay zu bestimmen und so eine maximale Sensibilität des Assays zu gewährleisten, wurde eine Titration mit diversen DHS-Konzentrationen durchgeführt. Es wurde das Verfahren wie im Folgenden beschrieben befolgt, jedoch ohne die Zugabe eines Inhibitors. Die Menge an DHS betrug dabei jeweils: 0, 0.250, 0.439, 0.750, 1.10, 2.12, 4.39 μg .

Die Reaktionsmischung enthielt 5 μg eIF-5A-Vorläuferprotein, 0.43 μg DHS und 2 μCi [^3H]-Spermidin (32.4 Ci/mmol) in einem Gesamtvolumen von 200 μL Reaktionspuffer (300 mM Glycin-NaOH (pH 9.0); 1 mM NAD^+ , 1 mM DTT, 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ BSA). Die enzymatische Reaktion wurde in Anwesenheit der neuen, potentiellen Inhibitoren in den oben angegebenen Konzentrationen durchgeführt. Als Positivkontrolle wurde GC7 **5** oder CNI-1493 **6** verwendet, als Negativkontrolle diente das Lösungsmittel DMSO. Nach einer Inkubationszeit von 1 h bei $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Reaktion durch die Zugabe von 500 μL 20 mM Spermidin in PBS-Puffer gestoppt und

auf eine Millipore GSWPO2500 Nitrocellulose-Membran transferiert, die zuvor 1 h lang mit 20 mM Spermidin/PBS geblockt worden war. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck filtriert und die Membran anschließend mit 5 mL PBS gewaschen. Nach Lufttrocknung der Membranen wurde das Tritium-Signal in einem Beckmann Coulter LS 6500 Flüssig-Szintillationszähler gemessen.^[86]

6 Literaturverzeichnis

- [1] Modrow, S.; Falke, D.; Truyen, U.; Schätzl, H. *Molekulare Virologie*, 3. Auflage; Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, 2010.
- [2] WHO. The top 10 causes of death. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (letzter Zugriff: 15.03.2018).
- [3] UNAIDS. UNAIDS Data 2017. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf (letzter Zugriff: 15.03.2018).
- [4] Burrell, C. J.; Howard, C. R.; Murphy, F. A. Emerging Virus Diseases. In *Fenner and White's Medical Virology*, 5. Auflage; Academic Press Elsevier: 2017; S. 217-225.
- [5] Elliott, R. M. Emerging viruses: the *bunyaviridae*. *Mol. Med.* **1997**, *3*, 572-577.
- [6] Bente, D. A.; Forrester, N. L.; Watts, D. M.; McAuley, A. J.; Whitehouse, C. A.; Bray, M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Res.* **2013**, *100*, 159-89.
- [7] Faburay, B.; LaBeaud, A. D.; McVey, D. S.; Wilson, W. C.; Richt, J. A. Current Status of Rift Valley Fever Vaccine Development. *Vaccines* **2017**, *5*, 1-20.
- [8] Léger, P.; Lozach, P.-Y. Bunyaviruses: from transmission by arthropods to virus entry into the mammalian host first-targeted cells. *Future Virol.* **2015**, *10*, 859-881.
- [9] WHO. Ebola virus disease. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease> (letzter Zugriff: 21.03.2018).
- [10] Ruhl, M.; Himmelspach, M.; Bahr, G. M.; Hammerschmid, F.; Jaksche, H.; Wolff, B.; Aschauer, H.; Farrington, G. K.; Probst, H.; Bevec, D.; Hauber, J. Eukaryotic initiation factor 5A is a cellular target of the human immunodeficiency virus type 1 Rev activation domain mediating trans-activation. *J. Cell Biol.* **1993**, *123*, 1309-1320.
- [11] Bevec, D.; Jaksche, H.; Oft, M.; Wöhl, T.; Himmelspach, M.; Pacher, A.; Schebesta, M.; Koettnitz, K.; Dobrovnik, M.; Csonga, R.; Lottspeich, F.; Hauber, J. Inhibition of HIV-1 Replication in Lymphocytes by Mutants of the Rev Cofactor eIF-5A. *Science* **1996**, *271*, 1858-1860.
- [12] Bhagavan, N. V. *Medical Biochemistry*, 4. Auflage; Harcourt/Academic Press: San Diego, 2002.
- [13] Lolli, M. L.; Sainas, S.; Pippione, A. C.; Giorgis, M.; Boschi, D.; Dosio, F. Use of human Dihydroorotate Dehydrogenase (hDHODH) Inhibitors in Autoimmune Diseases and New Perspectives in Cancer Therapy. *Recent Pat. Anti-Cancer Drug Discovery* **2018**, *13*, 86-105.

- [14] Debing, Y.; Neyts, J.; Delang, L. The future of antivirals: broad-spectrum inhibitors. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2015**, *28*, 596-602.
- [15] Waheed, A. A.; Tachedjian, G. Why Do We Need New Drug Classes for HIV Treatment and Prevention? *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 1343-1349.
- [16] Huxtable, R. J.; Schwarz, S. K. W. The Isolation of Morphine - First Principles in Science and Ethics. *Mol. Interventions* **2001**, *1*, 189-191.
- [17] Fleming, A. On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226-236.
- [18] Klebe, G. *Wirkstoffdesign - Entwurf und Wirkung von Arzneistoffen*, 2. Auflage; Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, 2009.
- [19] Muchmore, S. W.; Edmunds, J. J.; Stewart, K. D.; Hajduk, P. J. Cheminformatic tools for medicinal chemists. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4830-4841.
- [20] Kitchen, D. B.; Decornez, H.; Furr, J. R.; Bajorath, J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2004**, *3*, 935-949.
- [21] Schneider, G.; Fechner, U. Computer-based *de novo* design of drug-like molecules. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, *4*, 649-663.
- [22] Murray, C. W.; Rees, D. C. The rise of fragment-based drug discovery. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 187-192.
- [23] Broomhead, N. K.; Soliman, M. E. Can We Rely on Computational Predictions To Correctly Identify Ligand Binding Sites on Novel Protein Drug Targets? Assessment of Binding Site Prediction Methods and a Protocol for Validation of Predicted Binding Sites. *Cell Biochem. Biophys.* **2017**, *75*, 15-23.
- [24] Merk, A.; Bartesaghi, A.; Banerjee, S.; Falconieri, V.; Rao, P.; Davis, M. I.; Pragani, R.; Boxer, M. B.; Earl, L. A.; Milne, J. L. S.; Subramaniam, S. Breaking Cryo-EM Resolution Barriers to Facilitate Drug Discovery. *Cell* **2016**, *165*, 1698-1707.
- [25] Guido, R. V. C.; Oliva, G. O.; Andricopulo, A. D. Virtual Screening and Its Integration with Modern Drug Design Technologies. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 37-46.
- [26] Patrick, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*, 4. Auflage; Oxford University Press: New York, 2009.
- [27] Carretero, M.; Solis, G. M.; Petrascheck, M. C. *elegans* as Model for Drug Discovery. *Curr. Top. Med. Chem.* **2017**, *17*, 2067-2076.
- [28] Pandey, U. B.; Nichols, C. D. Human disease models in *Drosophila melanogaster* and the role of the fly in therapeutic drug discovery. *Pharmacol. Rev.* **2011**, *63*, 411-436.

- [29] Yoganantharjah, P.; Gibert, Y. The Use of the Zebrafish Model to Aid in Drug Discovery and Target Validation. *Curr. Top. Med. Chem.* **2017**, *17*, 2041-2055.
- [30] Macarron, R.; Banks, M. N.; Bojanic, D.; Burns, D. J.; Cirovic, D. A.; Garyantes, T.; Green, D. V.; Hertzberg, R. P.; Janzen, W. P.; Paslay, J. W.; Schopfer, U.; Sittampalam, G. S. Impact of high-throughput screening in biomedical research. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2011**, *10*, 188-195.
- [31] Fabro, S.; Smith, R. L.; Williams, R. T. Toxicity and Teratogenicity of Optical Isomers of Thalidomide. *Nature* **1967**, *215*, 296.
- [32] Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *23*, 3-25.
- [33] Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J. A Knowledge-Base Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55-68.
- [34] Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H.-Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2615-2623.
- [35] Congreve, M.; Carr, R.; Murray, C.; Jhoti, H. A 'Rule of Three' for fragment-based lead discovery? *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 876-877.
- [36] Pardridge, W. M. The Blood-Brain Barrier: Bottleneck in Brain Drug Development. *NeuroRx* **2005**, *2*, 3-14.
- [37] DiMasi, J. A.; Grabowski, H. G.; Hansen, R. W. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J. Health Econ.* **2016**, *47*, 20-33.
- [38] Barré-Sinoussi, F.; Chermann, J. C.; Rey, F.; Nugeyre, M. T.; Chamaret, S.; Gruest, J.; Dautet, C.; Axler-Blin, C.; Vezinet-Brun, F.; Rouzioux, C.; Rozenbaum, W.; Montagnier, L. Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science* **1983**, *220*, 868-871.
- [39] Gallo, R. C.; Sarin, P. S.; Gelmann, E. P.; Robert-Guroff, M.; Richardson, E.; Kalyanaraman, V. S.; Mann, D.; Sidhu, G. D.; Stahl, R. E.; Zolla-Pazner, S.; Leibowitch, J.; Popovic, M. Isolation of Human T-Cell Leukemia Virus in Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science* **1983**, *220*, 865-867.
- [40] Weiss, R. A. How does HIV cause AIDS? *Science* **1993**, *260*, 1273-1279.
- [41] De Clercq, E.; Li, G. Approved Antiviral Drugs over the Past 50 Years. *Clin. Microbiol. Rev.* **2016**, *29*, 695-747.
- [42] Richman, D. D. Antiviral drug resistance. *Antiviral Res.* **2006**, *71*, 117-121.

- [43] Barré-Sinoussi, F.; Ross, A. L.; Delfraissy, J. F. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat. Rev. Microbiol.* **2013**, *11*, 877-883.
- [44] Mitsuya, H.; Popovic, M.; Yarchoan, R.; Matsushita, S.; Gallo, R. C.; Broder, S. Suramin Protection of T Cells in Vitro Against Infectivity and Cytopathic Effect of HTLV-III. *Science* **1984**, *226*, 172-174.
- [45] Rozenbaum, W.; Dormont, D.; Spire, B.; Vilmer, E.; Gentilini, M.; Griscelli, C.; Montagnier, L.; Barré-Sinoussi, F.; Chermann, J. C. Antimoniotungstate (HPA 23) Treatment of Three Patients with AIDS and One with Prodrome. *Lancet* **1985**, *325*, 450-451.
- [46] Institute of Medicine (US) Committee on a National Strategy for AIDS. *Confronting AIDS - Directions for Public Health, Health Care, and Research*, 1. Auflage; National Academies Press (US): Washington (DC), 1986.
- [47] Mitsuya, H.; Weinhold, K. J.; Furman, P. A.; St. Clair, M. H.; Nusinoff Lehrmann, S.; Gallo, R. C.; Bolognesi, D.; Barry, D. W.; Broder, S. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1985**, *82*, 7096-7100.
- [48] Roberts, J. D.; Bebenek, K.; Kunkel, T. A. The Accuracy of Reverse Transcriptase from HIV-1. *Science* **1988**, *242*, 1171-1173.
- [49] Markham, A. Ibalizumab: First Global Approval. *Drugs* **2018**, *78*, 781-785.
- [50] Pomerantz, R. J.; Horn, D. L. Twenty years of therapy for HIV-1 infection. *Nat. Med.* **2003**, *9*, 867-873.
- [51] Pierson, T.; McArthur, J.; Siliciano, R. F. Reservoirs for HIV-1: Mechanism for Viral Persistence in the Presence of Antiviral Immune Responses and Antiretroviral Therapy. *Annu. Rev. Immunol.* **2000**, *18*, 665-708.
- [52] Richman, D. D.; Margolis, D. M.; Delaney, M.; Greene, W. C.; Hazuda, D.; Pomerantz, R. J. The Challenge of Finding a Cure for HIV Infection. *Science* **2009**, *323*, 1304-1307.
- [53] Iversen, A. K. N.; Shafer, R. W.; Wehrly, K.; Winters, M. A.; Mullins, J. I.; Chesebro, B.; Merigan, T. C. Multidrug-Resistant Human Immunodeficiency Virus Type 1 Strains Resulting from Combination Antiretroviral Therapy. *J. Virol.* **1996**, *70*, 1086-1090.
- [54] Calmy, A.; Hirschel, B.; Cooper, D. A.; Carr, A. A new era of antiretroviral drug toxicity. *Antivir. Ther.* **2009**, *14*, 165-179.
- [55] Sodroski, J.; Goh, W. C.; Rosen, C.; Dayton, A.; Terwilliger, E.; Haseltine, W. A second post-transcriptional *trans*-activator gene required for HTLV-III replication. *Nature* **1986**, *321*, 412-417.
- [56] Pollard, V. W.; Malim, M. H. The HIV-1 Rev Protein. *Annu. Rev. Microbiol.* **1998**, *52*, 491-532.

- [57] Cao, Y.; Liu, X.; De Clercq, E. Cessation of HIV-1 Transcription by Inhibiting Regulatory Protein Rev-Mediated RNA Transport. *Curr. HIV Res.* **2009**, *7*, 101-108.
- [58] Cullen, B. R. Nuclear mRNA export: insights from virology. *Trends Biochem. Sci.* **2003**, *28*, 419-424.
- [59] Malim, M. H.; Hauber, J.; Le, S.-Y.; Maizel, J. V.; Cullen, B. R. The HIV-1 *rev* *trans*-activator acts through a structured target sequence to activate nuclear export of unspliced viral mRNA. *Nature* **1989**, *338*, 254-257.
- [60] Hoffmann, D.; Schwarck, D.; Banning, C.; Brenner, M.; Mariyanna, L.; Krepstakies, M.; Schindler, M.; Millar, D. P.; Hauber, J. Formation of *trans*-activation competent HIV-1 Rev:RRE complexes requires the recruitment of multiple protein activation domains. *PLoS One* **2012**, *7*, e38305.
- [61] Suhasini, M.; Reddy, T. R. Cellular Proteins and HIV-1 Rev Function. *Curr. HIV Res.* **2009**, *7*, 91-100.
- [62] Caputi, M. The Regulation of HIV-1 mRNA Biogenesis. In *RNA Processing*, 1. Auflage; Grabowski, P., Ed.; IntechOpen: Rijeka, 2011; S. 79-100.
- [63] Cooper, H. L.; Park, M. H.; Folk, J. E.; Safer, B.; Braverman, R. Identification of the hypusine-containing protein Hy⁺ as translation initiation factor eIF-4D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1983**, *80*, 1854-1857.
- [64] Park, M. H.; Cooper, H. L.; Folk, J. E. Identification of hypusine, an unusual amino acid, in a protein from human lymphocytes and of spermidine as its biosynthetic precursor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1981**, *78*, 2869-2873.
- [65] Shiba, T.; Mizote, H.; Kaneko, T. Hypusine, a New Amino Acid Occuring in Bovine Brain - Isolation and Structural Determination. *Biochim. Biophys. Acta* **1971**, *244*, 523-531.
- [66] Kang, H. A.; Hershey, J. W. B. Effect of Initiation Factor eIF-5A Depletion on Protein Synthesis and Proliferation of *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 3934-3940.
- [67] Park, M. H.; Wolff, E. C.; Lee, Y. B.; Folk, J. E. Antiproliferative Effects of Inhibitors of Deoxyhypusine Synthase - Inhibition of Growth of Chinese Hamster Ovary Cells by Guanyl Diamines. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 27827-27832.
- [68] Benne, R.; Brown-Luedi, M. L.; Hershey, J. W. B. Purification and Characterization of Protein Synthesis Initiation Factors eIF-1, eIF-4C, eIF-4D, and eIF-5 from Rabbit Reticulocytes. *J. Biol. Chem.* **1978**, *253*, 3070-3077.
- [69] Gutierrez, E.; Shin, B. S.; Woolstenhulme, C. J.; Kim, J. R.; Saini, P.; Buskirk, A. R.; Dever, T. E. eIF5A promotes translation of polyproline motifs. *Mol. Cell* **2013**, *51*, 35-45.
- [70] Saini, P.; Eyler, D. E.; Green, R.; Dever, T. E. Hypusine-containing protein eIF5A promotes translation elongation. *Nature* **2009**, *459*, 118-121.

- [71] Pelechano, V.; Alepuz, P. eIF5A facilitates translation termination globally and promotes the elongation of many non polyproline-specific tripeptide sequences. *Nucleic Acids Res.* **2017**, *45*, 7326-7338.
- [72] Park, M. H.; Cooper, H. L.; Folk, J. E. The Biosynthesis of Protein-bound Hypusine (*N*^ε-(4-Amino-2-hydroxybutyl)Lysine) - Lysine as the Amino Acid Precursor and the Intermediate Role of Deoxyhypusine (*N*^ε-(4-Aminobutyl)Lysine). *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 7217-7222.
- [73] Andrus, L.; Szabo, P.; Grady, R. W.; Hanauske, A.-R.; Huima-Byron, T.; Slowinska, B.; Zagulska, S.; Hanauske-Abel, H. M. Antiretroviral Effects of Deoxyhypusyl Hydroxylase Inhibitors - A Hypusine-dependent Host Cell Mechanism for Replication of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1). *Biochem. Pharmacol.* **1998**, *55*, 1807-1818.
- [74] Hoque, M.; Hanauske-Abel, H. M.; Palumbo, P.; Saxena, D.; D'Alliessi Gandolfi, D.; Park, M. H.; Pe'ery, T.; Mathews, M. B. Inhibition of HIV-1 gene expression by Ciclopirox and Deferiprone, drugs that prevent hypusination of eukaryotic initiation factor 5A. *Retrovirology* **2009**, *6*, 1-17.
- [75] Caceres, C. J.; Angulo, J.; Contreras, N.; Pino, K.; Vera-Otarola, J.; Lopez-Lastra, M. Targeting deoxyhypusine hydroxylase activity impairs cap-independent translation initiation driven by the 5'untranslated region of the HIV-1, HTLV-1, and MMTV mRNAs. *Antiviral Res.* **2016**, *134*, 192-206.
- [76] Han, Z.; Sakai, N.; Bottger, L. H.; Klinke, S.; Hauber, J.; Trautwein, A. X.; Hilgenfeld, R. Crystal Structure of the Peroxo-diiiron(III) Intermediate of Deoxyhypusine Hydroxylase, an Oxygenase Involved in Hypusination. *Structure* **2015**, *23*, 882-892.
- [77] Li, C. H.; Ohn, T.; Ivanov, P.; Tisdale, S.; Anderson, P. eIF5A promotes translation elongation, polysome disassembly and stress granule assembly. *PLoS One* **2010**, *5*, e9942.
- [78] Ziegler, P.; Chahoud, T.; Wilhelm, T.; Pallman, N.; Braig, M.; Wiehle, V.; Ziegler, S.; Schroder, M.; Meier, C.; Kolodzik, A.; Rarey, M.; Panse, J.; Hauber, J.; Balabanov, S.; Brummendorf, T. H. Evaluation of deoxyhypusine synthase inhibitors targeting BCR-ABL positive leukemias. *Invest. New Drugs* **2012**, *30*, 2274-2283.
- [79] Maier, B.; Ogihara, T.; Trace, A. P.; Tersey, S. A.; Robbins, R. D.; Chakrabarti, S. K.; Nunemaker, C. S.; Stull, N. D.; Taylor, C. A.; Thompson, J. E.; Dondero, R. S.; Lewis, E. C.; Dinarello, C. A.; Nadler, J. L.; Mirmira, R. G. The unique hypusine modification of eIF5A promotes islet beta cell inflammation and dysfunction in mice. *J. Clin. Invest.* **2010**, *120*, 2156-2170.
- [80] Specht, S.; Sarite, S. R.; Hauber, I.; Hauber, J.; Görbig, U. F.; Meier, C.; Bevec, D.; Hoerauf, A.; Kaiser, A. The guanylhydrazone CNI-1493: an inhibitor with dual activity against malaria-inhibition of host cell pro-inflammatory cytokine release and parasitic deoxyhypusine synthase. *Parasitol. Res.* **2008**, *102*, 1177-1184.

- [81] Woriedh, M.; Hauber, I.; Martinez-Rocha, A. L.; Voigt, C.; Maier, F. J.; Schröder, M.; Meier, C.; Hauber, J.; Schäfer, W. Preventing Fusarium Head Blight of Wheat and Cob Rot of Maize by Inhibition of Fungal Deoxyhypusine Synthase. *Mol. Plant-Microbe Interact.* **2011**, *24*, 619-627.
- [82] Wolff, E. C.; Park, M. H.; Folk, J. E. Cleavage of Spermidine as the First Step in Deoxyhypusine Synthesis - The Role of NAD⁺. *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 4793-4799.
- [83] Umland, T. C.; Wolff, E. C.; Park, M. H.; Davies, D. R. A new crystal structure of deoxyhypusine synthase reveals the configuration of the active enzyme and of an enzyme.NAD.inhibitor ternary complex. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 28697-28705.
- [84] Liao, D.-I.; Wolff, E. C.; Park, M. H.; Davies, D. R. Crystal structure of the NAD complex of human deoxyhypusine synthase: an enzyme with a ball-and-chain mechanism for blocking the active site. *Structure* **1998**, *6*, 23-32.
- [85] Jakus, J.; Wolff, E. C.; Park, M. H.; Folk, J. E. Features of the Spermidine-binding Site of Deoxyhypusine Synthase as Derived from Inhibition Studies - Effective Inhibition by *Bis*- and *Mono*-Guanylated Diamines and Polyamines. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 13151-13159.
- [86] Schröder, M.; Kolodzik, A.; Pfaff, K.; Priyadarshini, P.; Krepstakies, M.; Hauber, J.; Rarey, M.; Meier, C. In silico design, synthesis, and screening of novel deoxyhypusine synthase inhibitors targeting HIV-1 replication. *ChemMedChem* **2014**, *9*, 940-952.
- [87] Schultz, C. R.; Geerts, D.; Mooney, M.; El-Khawaja, R.; Koster, J.; Bachmann, A. S. Synergistic drug combination GC7/DFMO suppresses hypusine/spermidine-dependent eIF5A activation and induces apoptotic cell death in neuroblastoma. *Biochem. J.* **2018**, *475*, 531-545.
- [88] Schröder, M. Synthese neuer Inhibitoren der Desoxyhypusinsynthase als potentielle Wirkstoffe gegen HIV-1. Dissertation, Universität Hamburg, Hamburg, 2012.
- [89] Sommer, M.-N.; Bevec, D.; Klebl, B.; Flicke, B.; Holscher, K.; Freudenreich, T.; Hauber, I.; Hauber, J.; Mett, H. Screening assay for the identification of deoxyhypusine synthase inhibitors. *J. Biomol. Screening* **2004**, *9*, 434-438.
- [90] Bianchi, M.; Ulrich, P.; Bloom, O.; Meistrell III, M.; Zimmerman, G. A.; Schmidtmayerova, H.; Bukrinsky, M.; Donnelley, T.; Bucala, R.; Sherry, B.; Manogue, K. R.; Tortolani, A. J.; Cerami, A.; Tracey, K. J. An Inhibitor of Macrophage Arginine Transport and Nitric Oxide Production (CNI-1493) Prevents Acute Inflammation and Endotoxin Lethality. *Mol. Med.* **1995**, *1*, 254-266.
- [91] Schröder, M.; Kolodzik, A.; Windshugel, B.; Krepstakies, M.; Priyadarshini, P.; Hartjen, P.; van Lunzen, J.; Rarey, M.; Hauber, J.; Meier, C. Linker-Region Modified Derivatives of the Deoxyhypusine Synthase Inhibitor CNI-1493 Suppress HIV-1 Replication. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2016**, *349*, 91-103.

- [92] Chatziefthimiou, S. D. European Molecular Biology Laboratory Hamburg. Personal communication, 2015-2018.
- [93] Hauber, I.; Bevec, D.; Heukeshoven, J.; Krätzer, F.; Horn, F.; Choidas, A.; Harrer, T.; Hauber, J. Identification of cellular deoxyhypusine synthase as a novel target for antiretroviral therapy. *J. Clin. Invest.* **2005**, *115*, 76-85.
- [94] Priyadarshini, P.; Schröder, M.; Rarey, M.; Kolodzik, A.; Hauber, J.; Krepstakies, M.; Meier, C. New disubstituted heteroaryl compound useful for treating a disease consisting of viral diseases, proliferative diseases, neurodegenerative diseases, diabetes, malaria, and HIV infection. DE 102012103405 A1, 18.04.2012.
- [95] Pfaff, K. Synthese neuer potentieller Inhibitoren der Desoxyhypusinsynthase. Masterarbeit, Universität Hamburg, Hamburg, 2013.
- [96] Dotan, I.; Rachmilewitz, D.; Schreiber, S.; Eliakim, R.; van der Woude, C. J.; Kornbluth, A.; Buchman, A. L.; Bar-Meir, S.; Bokemeyer, B.; Goldin, E.; Maaser, C.; Mahadevan, U.; Seidler, U.; Hoffman, J. C.; Homoky, D.; Plasse, T.; Powers, B.; Rutgeerts, P.; Hommes, D. A randomised placebo-controlled multicentre trial of intravenous semapimod HCl for moderate to severe Crohn's disease. *Gut* **2010**, *59*, 760-766.
- [97] Atkins, M. B.; Redman, B.; Mier, J.; Gollob, J.; Weber, J.; Sosman, J.; MacPherson, B. L.; Plasse, T. A Phase I Study of CNI-1493, an Inhibitor of Cytokine Release, in Combination with High-Dose Interleukin-2 in Patients with Renal Cancer and Melanoma. *Clin. Cancer Res.* **2001**, *7*, 486-492.
- [98] Taylor, S. L.; Altamura, L. A.; Schmaljohn, C. S. *Bunyaviridae*. In *Encyclopedia of Life Sciences (ELS)*; John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, 2009.
- [99] Delang, L.; Abdelnabi, R.; Neyts, J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res.* **2018**, *153*, 85-94.
- [100] Bekerman, E.; Einav, S. Combating emerging viral threats - Broad-spectrum antiviral drugs are under development to treat emerging viral diseases such as Ebola and dengue for which no specific, licensed treatments exist. *Science* **2015**, *348*, 282-283.
- [101] Hoffmann, H. H.; Kunz, A.; Simon, V. A.; Palese, P.; Shaw, M. L. Broad-spectrum antiviral that interferes with *de novo* pyrimidine biosynthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, *108*, 5777-5782.
- [102] Kaufmann, S. H. E.; Dorhoi, A.; Hotchkiss, R. S.; Bartenschlager, R. Host-directed therapies for bacterial and viral infections. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2018**, *17*, 35-56.
- [103] Martinez, J. P.; Sasse, F.; Bronstrup, M.; Diez, J.; Meyerhans, A. Antiviral drug discovery: broad-spectrum drugs from nature. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 29-48.

- [104] Sidwell, R. W.; Huffman, J. H.; Khare, G. P.; Allen, L. B.; Witkowski, J. T.; Robins, R.; Robins, K. Broad-Spectrum Antiviral Activity of Virazole: 1- β -D-Ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide. *Science* **1972**, *177*, 705-706.
- [105] Feld, J. J.; Jacobson, I. M.; Sulkowski, M. S.; Poordad, F.; Tatchell, F.; Pawlotsky, J. M. Ribavirin revisited in the era of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Liver Int.* **2017**, *37*, 5-18.
- [106] Carrillo-Bustamante, P.; Nguyen, T. H. T.; Oestereich, L.; Gunther, S.; Guedj, J.; Graw, F. Determining Ribavirin's mechanism of action against Lassa virus infection. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 1-12.
- [107] Espy, N.; Perez-Sautu, U.; Ramirez de Arellano, E.; Negredo, A.; Wiley, M. R.; Bavari, S.; Diaz Menendez, M.; Sanchez-Seco, M. P.; Palacios, G. Ribavirin Had Demonstrable Effects on the Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus (CCHFV) Population and Load in a Patient With CCHF Infection. *J. Infect. Dis.* **2018**, *217*, 1952-1956.
- [108] Feld, J. J.; Hoofnagle, J. H. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* **2005**, *436*, 967-972.
- [109] Hofmann, W. P.; Herrmann, E.; Sarrazin, C.; Zeuzem, S. Ribavirin mode of action in chronic hepatitis C: from clinical use back to molecular mechanisms. *Liver Int.* **2008**, *28*, 1332-1343.
- [110] Hoofnagle, J. H.; Seeff, L. B. Peginterferon and Ribavirin for Chronic Hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* **2006**, *355*, 2444-2451.
- [111] De Clercq, E. Status presens of antiviral drugs and strategies: Part II: RNA viruses (except retroviruses). In *Adv. Antiviral Drug Des.*; Vol. 5; Elsevier B. V.: 2007; S. 59-112.
- [112] Furuta, Y.; Takahashi, K.; Fukuda, Y.; Kuno, M.; Kamiyama, T.; Kozaki, K.; Nomura, N.; Egawa, H.; Minami, S.; Watanabe, Y.; Narita, H.; Shiraki, K. *In Vitro* and *In Vivo* Activities of Anti-Influenza Virus Compound T-705. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46*, 977-981.
- [113] Gowen, B. B.; Wong, M. H.; Jung, K. H.; Sanders, A. B.; Mendenhall, M.; Bailey, K. W.; Furuta, Y.; Sidwell, R. W. *In vitro* and *in vivo* activities of T-705 against arenavirus and bunyavirus infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 3168-3176.
- [114] Furuta, Y.; Gowen, B. B.; Takahashi, K.; Shiraki, K.; Smee, D. F.; Barnard, D. L. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* **2013**, *100*, 446-454.
- [115] Furuta, Y.; Takahashi, K.; Kuno-Maekawa, M.; Sangawa, H.; Uehara, S.; Kozaki, K.; Nomura, N.; Egawa, H.; Shiraki, K. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 981-986.

- [116] Boldescu, V.; Behnam, M. A. M.; Vasilakis, N.; Klein, C. D. Broad-spectrum agents for flaviviral infections: dengue, Zika and beyond. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2017**, *16*, 565-586.
- [117] Berg, J. M.; Tymoczko, J. L.; Stryer, L. *Biochemie*, 5. Auflage; Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, 2003.
- [118] Okesli, A.; Khosla, C.; Bassik, M. C. Human pyrimidine nucleotide biosynthesis as a target for antiviral chemotherapy. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2017**, *48*, 127-134.
- [119] Nyhan, W. L. Nucleotide Synthesis via Salvage Pathway. In *Encyclopedia of Life Sciences (ELS)*; John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, 2014.
- [120] Evans, D. R.; Guy, H. I. Mammalian pyrimidine biosynthesis: fresh insights into an ancient pathway. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 33035-33038.
- [121] Wang, Y.; Wang, W.; Xu, L.; Zhou, X.; Shokrollahi, E.; Felczak, K.; van der Laan, L. J.; Pankiewicz, K. W.; Sprengers, D.; Raat, N. J.; Metselaar, H. J.; Peppelenbosch, M. P.; Pan, Q. Cross Talk between Nucleotide Synthesis Pathways with Cellular Immunity in Constraining Hepatitis E Virus Replication. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, *60*, 2834-2848.
- [122] Minet, M.; Dufour, M.-E.; Lacroute, F. Cloning and sequencing of a human cDNA coding for dihydroorotate dehydrogenase by complementation of the corresponding yeast mutant. *Gene* **1992**, *121*, 393-396.
- [123] Björnberg, O.; Rowland, P.; Larsen, S.; Jensen, K. F. Active Site of Dihydroorotate Dehydrogenase A from *Lactococcus lactis* Investigated by Chemical Modification and Mutagenesis. *Biochemistry* **1997**, *36*, 16197-16205.
- [124] Rowland, P.; Nielsen, F. S.; Jensen, K. F.; Larsen, S. The crystal structure of the flavin containing enzyme dihydroorotate dehydrogenase A from *Lactococcus lactis*. *Structure* **1997**, *5*, 239-252.
- [125] Liu, S.; Neidhardt, E. A.; Grossman, T. H.; Ocain, T.; Clardy, J. Structures of human dihydroorotate dehydrogenase in complex with antiproliferative agents. *Structure* **2000**, *8*, 25-33.
- [126] Taylor, W. H.; Taylor, M. L. Enzymes of the Pyrimidine Pathway in *Escherichia coli* - II. Intracellular Localization and Properties of Dihydroorotic Dehydrogenase. *J. Bacteriol.* **1964**, *88*, 105-110.
- [127] Chen, J.-J.; Jones, M. E. The Cellular Location of Dihydroorotate Dehydrogenase: Relation to *de Novo* Biosynthesis of Pyrimidines. *Arch. Biochem. Biophys.* **1976**, *176*, 82-90.
- [128] Rawls, J.; Knecht, W.; Diekert, K.; Lill, R.; Löffler, M. Requirements for the mitochondrial import and localization of dihydroorotate dehydrogenase. *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267*, 2079-2087.

- [129] Walse, B.; Dufe, V. T.; Svensson, B.; Fritzson, I.; Dahlberg, L.; Khairoullina, A.; Wellmar, U.; Al-Karadaghi, S. The structures of human dihydroorotate dehydrogenase with and without inhibitor reveal conformational flexibility in the inhibitor and substrate binding sites. *Biochemistry* **2008**, *47*, 8929-8936.
- [130] Lane, A. N.; Fan, T. W.-M. Regulation of mammalian nucleotide metabolism and biosynthesis. *Nucleic Acids Res.* **2015**, *43*, 2466-2485.
- [131] Fairbanks, L. D.; Bofill, M.; Ruckemann, K.; Simmonds, H. A. Importance of Ribonucleotide Availability to Proliferating T-lymphocytes from Healthy Humans. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 29682-29689.
- [132] Tong, X.; Zhao, F.; Thompson, C. B. The molecular determinants of de novo nucleotide biosynthesis in cancer cells. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **2009**, *19*, 32-37.
- [133] Kaltwasser, J. P.; Nash, P.; Gladman, D.; Rosen, C. F.; Behrens, F.; Jones, P.; Wollenhaupt, J.; Falk, F. G.; Mease, P.; Treatment of Psoriatic Arthritis Study, G. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* **2004**, *50*, 1939-1950.
- [134] Fox, R. I.; Herrmann, M. L.; Frangou, C. G.; Wahl, G. M.; Morris, R. E.; Strand, V.; Kirschbaum, B. J. Mechanism of Action for Leflunomide in Rheumatoid Arthritis. *Clin. Immunol.* **1999**, *93*, 198-208.
- [135] Kulkarni, O. P.; Sayyed, S. G.; Kantner, C.; Ryu, M.; Schnurr, M.; Sardy, M.; Leban, J.; Jankowsky, R.; Ammendola, A.; Doblhofer, R.; Anders, H. J. 4SC-101, a novel small molecule dihydroorotate dehydrogenase inhibitor, suppresses systemic lupus erythematosus in MRL-(Fas)lpr mice. *Am. J. Pathol.* **2010**, *176*, 2840-2847.
- [136] Aly, L.; Hemmer, B.; Korn, T. From Leflunomide to Teriflunomide: Drug Development and Immunosuppressive Oral Drugs in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Curr. Neuropharmacol.* **2017**, *15*, 874-891.
- [137] Rusai, K.; Schmaderer, C.; Baumann, M.; Chmielewski, S.; Prokai, A.; Kis, E.; Szabo, A. J.; Leban, J.; Doblhofer, R.; Ammendola, A.; Lutz, J.; Heemann, U. Immunosuppression with 4SC-101, a novel inhibitor of dihydroorotate dehydrogenase, in a rat model of renal transplantation. *Transplantation* **2012**, *93*, 1101-1107.
- [138] Lewis, T. A.; Sykes, D. B.; Law, J. M.; Munoz, B.; Rustiguel, J. K.; Nonato, M. C.; Scadden, D. T.; Schreiber, S. L. Development of ML390: A Human DHODH Inhibitor That Induces Differentiation in Acute Myeloid Leukemia. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 1112-1117.
- [139] Zon, L.; White, R. M. Methods for treatment of melanoma using an inhibitor of dihydroorotate dehydrogenase and combination with an inhibitor of oncogenic BRAF. WO 2012109329 A2, 16.08.2012.

- [140] Smee, D. F.; Hurst, B. L.; Day, C. W. D282, a non-nucleoside inhibitor of influenza virus infection that interferes with *de novo* pyrimidine biosynthesis. *Antiviral Chem. Chemother.* **2012**, *22*, 263-272.
- [141] Wang, Q. Y.; Bushell, S.; Qing, M.; Xu, H. Y.; Bonavia, A.; Nunes, S.; Zhou, J.; Poh, M. K.; Florez de Sessions, P.; Niyomrattanakit, P.; Dong, H.; Hoffmaster, K.; Goh, A.; Nilar, S.; Schul, W.; Jones, S.; Kramer, L.; Compton, T.; Shi, P. Y. Inhibition of dengue virus through suppression of host pyrimidine biosynthesis. *J. Virol.* **2011**, *85*, 6548-6556.
- [142] DeFrees, S. A.; Sawick, D. P.; Cunningham, B.; Heinsteins, P. F.; Moreé, D. J.; Cassady, J. M. Structure-Activity Relationships of Pyrimidines as Dihydroorotate Dehydrogenase Inhibitors. *Biochem. Pharmacol.* **1988**, *37*, 3807-3816.
- [143] Zhang, Z.; Huang, L.; Shulmeister, V. M.; Chi, Y.-I.; Kim, K. K.; Hung, L.-W.; Crofts, A. R.; Berry, E. A.; Kim, S.-H. Electron transfer by domain movement in cytochrome *bc*₁. *Nature* **1998**, *392*, 677-684.
- [144] McLean, J. E.; Neidhardt, E. A.; Grossman, T. H.; Hedstrom, L. Multiple Inhibitor Analysis of the Brequinar and Leflunomide Binding Sites on Human Dihydroorotate Dehydrogenase. *Biochemistry* **2001**, *40*, 2194-2200.
- [145] Khutorenko, A. A.; Roudko, V. V.; Chernyak, B. V.; Vartapetian, A. B.; Chumakov, P. M.; Evstafieva, A. G. Pyrimidine biosynthesis links mitochondrial respiration to the p53 pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, *107*, 12828-12833.
- [146] Davis, J. P.; Cain, G. A.; Pitts, W. J.; Magolda, R. L.; Copeland, R. A. The Immunosuppressive Metabolite of Leflunomide Is a Potent Inhibitor of Human Dihydroorotate Dehydrogenase. *Biochemistry* **1996**, *35*, 1270-1273.
- [147] Dexter, D. L.; Hesson, D. P.; Ardecky, R. J.; Rao, G. V.; Tippet, D. L.; Dusak, B. A.; Pauli, K. D.; Plowman, J.; DeLarco, B. M.; Narayanan, V. L.; Forbes, M. Activity of a Novel 4-Quinolinecarboxylic Acid, NSC 368390 [6-Fluoro-2-(2'-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)-3-methyl-4-quinolinecarboxylic Acid Sodium Salt], against Experimental Tumors. *Cancer Res.* **1985**, *45*, 5563-5568.
- [148] Baumgartner, R.; Walloschek, M.; Kralik, M.; Gotschlich, A.; Tasler, S.; Mies, J.; Leban, J. Dual Binding Mode of a Novel Series of DHODH Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1239-1247.
- [149] Maroun, J.; Ruckdeschel, J.; Natale, R.; Morgan, R.; Dallaire, B.; Sisk, R.; Gyves, J. Multicenter phase II study of brequinar sodium in patients with advanced lung cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1993**, *32*, 64-66.
- [150] Makowka, L.; Sher, L. S.; Cramer, D. V. The Development of Brequinar as an Immunosuppressive Drug for Transplantation. *Immunol. Rev.* **1993**, *136*, 51-70.
- [151] Joshi, A. S.; King, S.-Y.; Zajac, B. A.; Makowka, L.; Sher, L. S.; Kahan, B. D.; Menkis, A. H.; Stiller, C. R.; Schaeffle, B.; Kornhauser, D. M. Phase I Safety

- and Pharmacokinetic Studies of Brequinar Sodium after Single Ascending Oral Doses in Stable Renal, Hepatic, and Cardiac Allograft Recipients. *J. Clin. Pharmacol.* **1997**, *37*, 1121-1128.
- [152] Yeo, K. L.; Chen, Y. L.; Xu, H. Y.; Dong, H.; Wang, Q. Y.; Yokokawa, F.; Shi, P. Y. Synergistic suppression of dengue virus replication using a combination of nucleoside analogs and nucleoside synthesis inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, *59*, 2086-2093.
- [153] Zhang, L.; Das, P.; Schmolke, M.; Manicassamy, B.; Wang, Y.; Deng, X.; Cai, L.; Tu, B. P.; Forst, C. V.; Roth, M. G.; Levy, D. E.; Garcia-Sastre, A.; de Brabander, J.; Phillips, M. A.; Fontoura, B. M. Inhibition of pyrimidine synthesis reverses viral virulence factor-mediated block of mRNA nuclear export. *J. Cell Biol.* **2012**, *196*, 315-326.
- [154] Das, P.; Deng, X.; Zhang, L.; Roth, M. G.; Fontoura, B. M.; Phillips, M. A.; De Brabander, J. K. SAR Based Optimization of a 4-Quinoline Carboxylic Acid Analog with Potent Anti-Viral Activity. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 517-521.
- [155] Heubach, G.; Hörlein, G.; Sachse, B. Neue Isoxazolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Fungizide. DE 2525023 A1, 04.06.1975.
- [156] Cherwinski, H.; Cohn, R. G.; Cheung, P.; Webster, D. J.; Xu, Y.-Z.; Caulfield, J. P.; Young, J. M.; Nakano, G.; Ransom, J. T. The Immunosuppressant Leflunomide Inhibits Lymphocyte Proliferation by Inhibiting Pyrimidine Biosynthesis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, *275*, 1043-1049.
- [157] Bartlett, R. R.; Dimitijevic, M.; Mattar, T.; Zielinski, T.; Germann, T.; Rude, E.; Thoenes, G. H.; Küchle, C. C. A.; Schorlemmer, H.-U.; Bremer, E.; Finnegan, A.; Schleyerbach, R. Leflunomide (HWA 486), a novel immunomodulating compound for the treatment of autoimmune disorders and reactions leading to transplantation rejection. *Agents Actions* **1991**, *32*, 10-21.
- [158] Waldman, W. J.; Knight, D. A.; Blinder, L.; Shen, J.; Lurain, N. S.; Miller, D. M.; Sedmak, D. D.; Williams, J. W.; Chong, A. S.-F. Inhibition of Cytomegalovirus in vitro and in vivo by the Experimental Immunosuppressive Agent Leflunomide. *Intervirology* **1999**, *42*, 412-418.
- [159] Dunn, M. C.; Knight, D. A.; Waldman, W. J. Inhibition of respiratory syncytial virus in vitro and in vivo by the immunosuppressive agent leflunomide. *Antivir. Ther.* **2011**, *16*, 309-317.
- [160] Mladenovic, V.; Domljan, Z.; Rozman, B.; Jajic, I.; Mihajlovic, D.; Dordevic, J.; Popovic, M.; Dimitrijevic, M.; Zivkovic, M.; Campion, G.; Musikic, P.; Löw-Friedrich, I.; Oed, C.; Seifert, H.; Strand, V. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **1995**, *38*, 1595-1603.
- [161] Munier-Lehmann, H.; Vidalain, P. O.; Tangy, F.; Janin, Y. L. On dihydroorotate dehydrogenases and their inhibitors and uses. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3148-3167.

- [162] FDA. FDA Drug Safety Communication: New boxed warning for severe liver injury with arthritis drug Arava (leflunomide). <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm218679.htm> (letzter Zugriff: 09.07.2018).
- [163] Marschall, M.; Niemann, I.; Kosulin, K.; Bootz, A.; Wagner, S.; Dobner, T.; Herz, T.; Kramer, B.; Leban, J.; Vitt, D.; Stamminger, T.; Hutterer, C.; Strobl, S. Assessment of drug candidates for broad-spectrum antiviral therapy targeting cellular pyrimidine biosynthesis. *Antiviral Res.* **2013**, *100*, 640-648.
- [164] Bonavia, A.; Franti, M.; Pusateri Keaney, E.; Kuhen, K.; Seepersaud, M.; Radetich, B.; Shao, J.; Honda, A.; Dewhurst, J.; Balabanis, K.; Monroe, J.; Wolff, K.; Osborne, C.; Lanieri, L.; Hoffmaster, K.; Amin, J.; Markovits, J.; Broome, M.; Skuba, E.; Cornella-Taracido, I.; Joberty, G.; Bouwmeester, T.; Hamann, L.; Tallarico, J. A.; Tommasi, R.; Compton, T.; Bushell, S. M. Identification of broad-spectrum antiviral compounds and assessment of the druggability of their target for efficacy against respiratory syncytial virus (RSV). *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, *108*, 6739-6744.
- [165] Lucas-Hourani, M.; Dauzonne, D.; Jorda, P.; Cousin, G.; Lupan, A.; Helynck, O.; Caignard, G.; Janvier, G.; Andre-Leroux, G.; Khiar, S.; Escriou, N.; Despres, P.; Jacob, Y.; Munier-Lehmann, H.; Tangy, F.; Vidalain, P. O. Inhibition of pyrimidine biosynthesis pathway suppresses viral growth through innate immunity. *PLoS Pathog.* **2013**, *9*, e1003678.
- [166] Grandin, C.; Hourani, M. L.; Janin, Y. L.; Dauzonne, D.; Munier-Lehmann, H.; Paturet, A.; Taborik, F.; Vabret, A.; Contamin, H.; Tangy, F.; Vidalain, P. O. Respiratory syncytial virus infection in macaques is not suppressed by intranasal sprays of pyrimidine biosynthesis inhibitors. *Antiviral Res.* **2016**, *125*, 58-62.
- [167] Kolodzik, A. In silico modeling of small molecules and design of eIF-5A activation inhibitors. Dissertation, Universität Hamburg, Hamburg, 2014.
- [168] Querat, G. Aix-Marseille Université. Personal communication, 2014-2018.
- [169] Fohrmann, N. C. Synthese potentieller Inhibitoren der Desoxyhypusinsynthase. Bachelorarbeit, Universität Hamburg, Hamburg, 2014.
- [170] Suh, Y.-G.; Lee, Y.-S.; Min, K.-H.; Park, O.-H.; Kim, J.-K.; Seung, H.-S.; Seo, S.-Y.; Lee, B.-Y.; Nam, Y.-H.; Lee, K.-O.; Kim, H.-D.; Park, H.-G.; Lee, J.; Oh, U.; Lim, J.-O.; Kang, S.-U.; Kil, M.-J.; Koo, J.; Shin, S. S.; Joo, Y.-H.; Kim, J. K.; Jeong, Y.-S.; Kim, S.-Y.; Park, Y.-H. Novel Potent Antagonists of Transient Receptor Potential Channel, Vanilloid Subfamily Member 1: Structure-Activity Relationship of 1,3-Diarylalkyl Thioureas Possessing New Vanilloid Equivalents. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5823-5836.
- [171] Gabriele, B.; Salerno, G.; Veltri, L.; Costa, M.; Massera, C. Stereoselective Synthesis of (*E*)-3-(Methoxycarbonyl)methylene-1,3-dihydroindol-2-ones by Palladium-Catalyzed Oxidative Carbonylation of 2-Ethynylanilines. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 4607-4613.

- [172] Li, F. N.; Kim, N. J.; Chang, D. J.; Jang, J.; Jang, H.; Jung, J. W.; Min, K. H.; Jeong, Y. S.; Kim, S. Y.; Park, Y. H.; Kim, H. D.; Park, H. G.; Suh, Y. G. Synthesis and structural optimization of multiple H-bonding region of diarylalkyl (thio)amides as novel TRPV1 antagonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 8149-8160.
- [173] Pfaff, K. Synthese von potentiellen Inhibitoren der Desoxyhypusinsynthese. Bachelorarbeit, Universität Hamburg, Hamburg, 2011.
- [174] Adachi, H.; Palaniappan, K. K.; Ivanov, A. A.; Bergman, N.; Gao, Z.-G.; Jacobson, K. A. Structure-Activity Relationships of 2,*N*⁶,5'-Substituted Adenosine Derivatives with Potent Activity at the A_{2B} Adenosine Receptor. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1810-1827.
- [175] Mitsunobu, O. The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products. *Synthesis* **1981**, *1*, 1-28.
- [176] Dodd, D. S.; Kozikowski, A. P. Conversion of Alcohols to Protected Guanidines Using the Mitsunobu Protocol. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 977-980.
- [177] Larock, R. C.; Yum, E. K. Synthesis of Indoles via Palladium-Catalyzed Heteroannulation of Internal Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689-6690.
- [178] Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles via Palladium-Catalyzed Annulation of Internal Alkynes. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652-7662.
- [179] Hensarling, R. M.; Doughty, V. A.; Chan, J. W.; Patton, D. L. "Clicking" Polymer Brushes with Thiol-yne Chemistry: Indoors and Out. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14673-14675.
- [180] Chen, C.; Lieberman, D. R.; Larsen, R. D.; Reamer, R. A.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. Synthesis of the 5-HT_{1D} Receptor Agonist MK-0462 via a Pd-catalyzed Coupling Reaction. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6981-6984.
- [181] Nishikawa, T.; Wada, K.; Isobe, M. Synthesis of novel *alpha*-C-glycosylamino acids and reverse regioselectivity in Larock's heteroannulation for the synthesis of the indole nucleus. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2002**, *66*, 2273-2278.
- [182] Ma, C.; Liu, X.; Li, X.; Flippen-Anderson, J.; Yu, S.; Cook, J. M. Efficient Asymmetric Synthesis of Biologically Important Tryptophan Analogues via a Palladium-Mediated Heteroannulation Reaction. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4525-4542.
- [183] Charrier, N.; Demont, E.; Dunsdon, R.; Maile, G.; Naylor, A.; O'Brien, A.; Redshaw, S.; Theobald, P.; Vesey, D.; Walter, D. Synthesis of Indoles: Efficient Functionalisation of the 7-Position. *Synthesis* **2006**, *2006*, 3467-3477.

- [184] Goswami, K.; Duttagupta, I.; Sinha, S. Synthesis of optically active 2- and 3-indolyglycine derivatives and their oxygen analogues. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7081-7085.
- [185] Hannant, J.; Hedley, J. H.; Pate, J.; Walli, A.; Al-Said, S. A. F.; Galindo, M.; Connolly, B. A.; Horrocks, B. R.; Houlton, A.; Pike, A. R. Modification of DNA-templated conductive polymer nanowires *via* click chemistry. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5870-5872.
- [186] Vollrath, S. B. L.; Bräse, S.; Kirshenbaum, K. Twice Tied Tight: Enforcing Conformational Order in Bicyclic Peptoid Oligomers. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2726-2731.
- [187] Huisgen, R. 1,3-Dipolare Cycloadditionen. *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604-637.
- [188] Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708-2711.
- [189] Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click-Chemie: diverse chemische Funktionalität mit einer Handvoll guter Reaktionen. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056-2075.
- [190] Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
- [191] Lee, L. V.; Mitchell, M. L.; Huang, S.-J.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Wong, C.-H. A Potent and Highly Selective Inhibitor of Human α -1,3-Fucosyltransferase via Click Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9588-9589.
- [192] Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-15999.
- [193] Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. *Science* **2013**, *340*, 457-460.
- [194] Creary, X.; Anderson, A.; Brophy, C.; Crowell, F.; Funk, Z. Method for assigning structure of 1,2,3-triazoles. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8756-8761.
- [195] Lunau, N. Synthese seltener und funktionalisierter Nucleosiddiphosphat-Zucker. Dissertation, Universität Hamburg, Hamburg, 2012.
- [196] Xiao, S.; Fu, N.; Peckham, K.; Smith, B. D. Efficient Synthesis of Fluorescent Squaraine Rotaxane Dendrimers. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 140-143.
- [197] Henning, D. In vitro Analyse potenzieller Desoxyhypusin-Synthase-Inhibitoren. Bachelorarbeit, Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg, Hamburg, 2014.

- [198] Bevec, D.; Kappel, B.; Jaksche, H.; Csonga, R.; Hauber, J.; Klier, H.; Steinkasserer, A. Molecular characterization of a cDNA encoding functional human deoxyhypusine synthase and chromosomal mapping of the corresponding gene locus. *FEBS Lett.* **1996**, *378*, 195-198.
- [199] Schols, D.; Balzarini, J. Rega-Institut KU Leuven. Personal communication, 2015-2016.
- [200] Gollnest, T.; Dinis de Oliveira, T.; Rath, A.; Hauber, I.; Schols, D.; Balzarini, J.; Meier, C. Membrane-permeable Triphosphate Prodrugs of Nucleoside Analogues. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5255-5258.
- [201] Fritzson, I.; Svensson, B.; Al-Karadaghi, S.; Walse, B.; Wellmar, U.; Nilsson, U. J.; da Graca Thrige, D.; Jonsson, S. Inhibition of human DHODH by 4-hydroxycoumarins, fenamic acids, and *N*-(alkylcarbonyl)anthranilic acids identified by structure-guided fragment selection. *ChemMedChem* **2010**, *5*, 608-617.
- [202] Baldau, T. Synthese potentieller Inhibitoren gegen Bunyaviren. Bachelorarbeit, Universität Hamburg, Hamburg, 2016.
- [203] Schuller, K. Synthese und *in-vitro*-Assay Anthranilsäure-basierter Inhibitoren gegen Bunyaviren. Bachelorarbeit, Universität Hamburg, Hamburg, 2016.
- [204] Schneider, T. Synthese potentieller DHODH-Inhibitoren zum Einsatz gegen Bunyaviren. Bachelorarbeit, Universität Hamburg, Hamburg, 2016.
- [205] Winkler, M. Synthese von Ribavirinphosphoramiditen für den Einsatz in der Festphasensynthese von RNA Oligonucleotiden. Masterarbeit, Universität Hamburg, Hamburg, 2014.
- [206] Campbell, M.; Hatley, R. J.; Heer, J. P.; Mason, A. M.; Nicholson, N. H.; Pinto, I. L.; Rahman, S. S.; Smith, I. E. D. 2-Substituted benzoic acid derivatives as HM74A receptor agonists. WO 2005/016870 A1, 24.02.2005.
- [207] Li, Z.; Wang, W.; Zhang, X.; Hu, C.; Zhang, W. One-Pot Synthesis of Indolo[2,3-*c*]quinolin-6-ones by Sequential Photocyclizations of 3-(2-Azidophenyl)-*N*-phenylacrylamides. *Synlett* **2013**, *24*, 73-78.
- [208] Lee, J. C.; Yuk, J. Y.; Cho, S. H. Facile Synthesis of Alkyl Phenyl Ethers Using Cesium Carbonate. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1367-1370.
- [209] Dueno, E. E.; Chu, F.; Kim, S.-I.; Jung, K. W. Cesium promoted *O*-alkylation of alcohols for the efficient ether synthesis. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1843-1846.
- [210] Nittoli, T.; Curran, K.; Insaf, S.; DiGrandi, M.; Orlowski, M.; Chopra, R.; Agarwal, A.; Howe, A. Y. M.; Prashad, A.; Brawner Floyd, M.; Johnson, B.; Sutherland, A.; Wheless, K.; Feld, B.; O'Connell, J.; Mansour, T. S.; Bloom, J. Identification of Anthranilic Acid Derivatives as a Novel Class of Allosteric Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2108-2116.

- [211] Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, 1. Auflage; Oxford University Press: New York, 2001.
- [212] Brückner, R. *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, 2. Auflage; Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, Berlin, 2003.
- [213] Ruthenbeck, A.; Elgaher, W. A. M.; Hauptenthal, J.; Hartmann, R. W.; Meier, C. Bacterial RNAP Inhibitors: Synthesis and Evaluation of Prodrugs of Aryl-ureidothiophene-carboxylic acids. *ChemistrySelect* **2017**, 2, 11899-11905.
- [214] Castro, B.; Dormoy, J. R.; Evin, G.; Selve, C. Peptide coupling reagents. IV. N-[Oxytris(dimethylamino)phosphonium]benzotriazole hexafluorophosphate. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 14, 1219-1222.
- [215] Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10827-10852.
- [216] Piernitzki, T. Gelabelte Substrate von Glycosyltransferasen. Masterarbeit, Universität Hamburg, Hamburg, 2013.
- [217] Taffarel, E.; Chirayil, S.; Thummel, R. P. Synthesis and Properties of Ligands Based on Benzo[g]quinoline. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 823-828.
- [218] Samanta, S.; Cui, T.; Lam, Y. Discovery, synthesis, and in vitro evaluation of West Nile virus protease inhibitors based on the 9,10-dihydro-3H,4aH-1,3,9,10a-tetraazaphenanthren-4-one scaffold. *ChemMedChem* **2012**, 7, 1210-1216.
- [219] Marvel, C. S.; Hiers, G. S. Isatin. *Org. Synth.* **1925**, 5, 71-74.
- [220] Nagakubo, J.; Ashizawa, M.; Kawamoto, T.; Tanioka, A.; Mori, T. Stabilization of organic field-effect transistors by tert-butyl groups in dibenzotetrathiafulvalene derivatives. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13, 14370-14377.
- [221] Garden, S. J.; Torres, J. C.; Ferreira, A. A.; Silva, R. B.; Pinto, A. C. A Modified Sandmeyer Methodology and the Synthesis of (±)-Convolutamydin A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1501-1504.
- [222] Sandmeyer, T. Über Isonitrosoacetanilide und deren Kondensation zu Isatinen. *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 234-242.
- [223] Silva, B. V.; Violante, F. A.; Pinto, A. C.; Santos, L. S. The mechanism of Sandmeyer's cyclization reaction by electrospray ionization mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2011**, 25, 423-428.
- [224] Young, I. S. Sandmeyer Isatin Synthesis. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry II*, 1. Auflage; Li, J. J., Ed.; Wiley: Hoboken (New Jersey), 2011; S. 187-196.
- [225] Baldwin, R. W.; Cunningham, G. J.; Dean, H. G.; Partridge, M. W.; Surtees, S. J.; Vipond, H. J. Further Studies on the Influence of Peripheral Ring

- Substitution on the Carcinogenicity of Tricycloquinazoline. *Biochem. Pharmacol.* **1965**, *14*, 323-331.
- [226] Rio, G. F.; Silva, B. V.; Martinez, S. T.; Pinto, A. C. Anthranilic acids from isatin: an efficient, versatile and environmentally friendly method. *An. Acad. Bras. Cienc.* **2015**, *87*, 1525-1529.
- [227] Takeuchi, Y.; Chang, M.; Hashigaki, K.; Tashiro, T.; Tsuruo, T.; Tsukagoshi, S.; Yamato, M. Synthesis and Antitumor Activity of Fused Quinoline Derivatives. III. Novel *N*-Glycosylaminoindolo[3,2-*b*]quinolines. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 1481-1485.
- [228] Xin, Q.; Fan, H.; Guo, B.; He, H.; Gao, S.; Wang, H.; Huang, Y.; Yang, Y. Design, Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of Highly Potent Novel Benzoxazinyl-Oxazolidinone Antibacterial Agents. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7493-7502.
- [229] Zhong, Y.-L.; Boruta, D. T.; Gauthier, D. R.; Askin, D. An efficient synthesis of 4-chromanones. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4824-4826.
- [230] Swem, L. R.; Swem, D. L.; O'Loughlin, C. T.; Gatmaitan, R.; Zhao, B.; Ulrich, S. M.; Bassler, B. L. A quorum-sensing antagonist targets both membrane-bound and cytoplasmic receptors and controls bacterial pathogenicity. *Mol. Cell* **2009**, *35*, 143-153.
- [231] Guram, A. S.; Buchwald, S. L. Palladium-catalyzed Aromatic Aminations with in situ Generated Aminostannanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901-7902.
- [232] Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. Palladium-Catalyzed Formation of Carbon-Nitrogen Bonds. Reaction Intermediates and Catalyst Improvements in the Hetero Cross-Coupling of Aryl Halides and Tin Amides. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969-5970.
- [233] Laubach, A. Synthese von fluoreszierenden Chemosensoren zur Untersuchung von Adenosintriphosphat auf Zelloberflächen. Masterarbeit, Universität Hamburg, Hamburg, 2016.
- [234] Hartwig, J. Discovery and Understanding of Transition-Metal-Catalyzed Aromatic Substitution Reactions. *Synlett* **2006**, *2006*, 1283-1294.
- [235] Goldberg, I. Über Phenylierungen bei Gegenwart von Kupfer als Katalysator. *Chem. Ber.* **1906**, *39*, 1691-1692.
- [236] Ullmann, F.; Bielecki, J. Über Synthesen in der Biphenylreihe. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 2174-2185.
- [237] Gurjar, K. K.; Sharma, R. K. Mechanistic Studies of Ullmann-Type C-N Coupling Reactions: Carbonate-Ligated Copper(III) Intermediates. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 862-869.
- [238] Sambigioglio, C.; Marsden, S. P.; Blacker, A. J.; McGowan, P. C. Copper catalysed Ullmann type chemistry: from mechanistic aspects to modern development. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3525-3550.

- [239] Andrada, D.; Soria-Castro, S.; Caminos, D.; Argüello, J.; Peñeñory, A. Understanding the Heteroatom Effect on the Ullmann Copper-Catalyzed Cross-Coupling of X-Arylation (X = NH, O, S) Mechanism. *Catalysts* **2017**, *7*, 388-404.
- [240] Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440.
- [241] Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. Kinetic data for the transmetalation/reductive elimination in palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura reactions: unexpected triple role of hydroxide ions used as base. *Chemistry* **2011**, *17*, 2492-2503.
- [242] Fohrmann, N. C. Computerbasierte und synthetische Strukturoptimierung von DHODH-Inhibitoren zum Einsatz gegen Bunyaviren. Masterarbeit, Universität Hamburg, Hamburg, 2017.
- [243] Vanderlinden, E.; Andrei, G.; Naesens, L. Rega-Institut KU Leuven. Personal communication, 2017-2018.
- [244] Oestereich, L.; Günther, S. Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin Hamburg. Personal communication, 2016-2017.
- [245] Gong, J.; Cai, C.; Liu, X.; Ku, X.; Jiang, H.; Gao, D.; Li, H. ChemMapper: a versatile web server for exploring pharmacology and chemical structure association based on molecular 3D similarity method. *Bioinformatics* **2013**, *29*, 1827-1829.
- [246] Wang, L.; Ma, C.; Wipf, P.; Liu, H.; Su, W.; Xie, X. Q. TargetHunter: an in silico target identification tool for predicting therapeutic potential of small organic molecules based on chemogenomic database. *AAPS J.* **2013**, *15*, 395-406.
- [247] Gfeller, D.; Michielin, O.; Zoete, V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics* **2013**, *29*, 3073-3079.
- [248] Keiser, M. J.; Roth, B. L.; Armbruster, B. N.; Ernsberger, P.; Irwin, J. J.; Shoichet, B. K. Relating protein pharmacology by ligand chemistry. *Nat. Biotechnol.* **2007**, *25*, 197-206.
- [249] Deng, Q.; Frie, J. L.; Marley, D. M.; Beresis, R. T.; Ren, N.; Cai, T.-Q.; Taggart, A. K. P.; Cheng, K.; Carballo-Jane, E.; Wang, J.; Tong, X.; Waters, M. G.; Tata, J. R.; Colletti, S. L. Molecular modeling aided design of nicotinic acid receptor GPR109A agonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *18*, 4963-4967.
- [250] Brožič, P.; Cesar, J.; Kovač, A.; Davies, M.; Johnson, A. P.; Fishwick, C. W. G.; Lanišnik Rižner, T.; Gobec, S. Derivatives of pyrimidine, phthalimide and anthranilic acid as inhibitors of human hydroxysteroid dehydrogenase AKR1C1. *Chem.-Biol. Interact.* **2009**, *178*, 158-164.
- [251] Fohrmann, N. C.; Kirchmair, J. Zentrum für Bioinformatik der Universität Hamburg. Personal communication, 2015.

- [252] Munier-Lehmann, H.; Lucas-Hourani, M.; Guillou, S.; Helynck, O.; Zanghi, G.; Noel, A.; Tangy, F.; Vidalain, P. O.; Janin, Y. L. Original 2-(3-alkoxy-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidine derivatives as inhibitors of human dihydroorotate dehydrogenase (DHODH). *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 860-877.
- [253] Munier-Lehmann, H. Institut Pasteur Paris. Personal communication, 2016-2018.
- [254] Laursen, M.; Chatziefthimiou, S. D. European Molecular Biology Laboratory Hamburg. Personal communication, 2016-2018.

Anhang

Gefahrstoffverzeichnis

In dem folgenden Verzeichnis sind die Gefahrstoffe aufgeführt, die im Rahmen dieser Promotion verwendet wurden. Die Kennzeichnung erfolgt nach GHS-Piktogrammen, sowie H- und P-Sätzen. Die Gefahrstoffe, für die keine bekannte Einstufung existiert, sind als gefährlich einzustufen. Es ist unbedingt zu vermeiden, sich oder andere Personen mit diesen Substanzen zu kontaminieren und diese Stoffe in die Umwelt einzubringen.

Substanz	Gefahrenpiktogramme	H-Sätze	P-Sätze
Aceton		225-319-336-EUH066	210-240-305+351+338-403+233
Acetonitril		225-332-302-312-319	210-240-302+352-305+351+338-403+233
Acrylsäureethyl-ester		225-302-312-331-315-317-319-335-412	210-261-273-302+352-312-304+340-311-403+233
2-(Adamantan-1-yl)-4-methylphenol		315-319-335	261-280a-305+351+338-304+340-405-501a
2-Amino-benzoesäure		318	280-305+351+338-313
2-Aminobenzoesäuremethylester		315-319	280-305+351+338
4-Aminobenzylcyanid		302-312-332	280
3-Aminobiphenyl		302	264-270-301+312+330-501
2-Amino-5-fluorbenzoesäuremethylester	-	412	273-501a
2-Aminofluoren		341-351	201-280-202-308+313-405-501a

4-Amino-3-iodbenzonitril		315-319-335	261-305+351+338
2-Amino-4-methoxybenzoesäure		302	-
2-Amino-5-methoxybenzoesäure		302-319	305+351+338
3-Amino-2-naphthoesäure		302-315-319	264-270-280-301+312+330-302+352+332+313+362+364-305+351+338+337+313
2-Amino-5-nitrobenzoesäure		315-319-335	261-305+351+338
2-Amino-5-trifluormethylbenzoesäuremethylester		302	301+312+330
Ammoniak (25%)		290-314-335-400	260-273-280-301+330+331-303+361+353-305+351+338
Ampicillin		315-317-319-334-335	261-280-305+351+338-342+311
2-tert-Amylphenol		314	260-280-301+330+331+310-303+361+353+310+363-304+340+310-305+351+338+310
(Benzotriazol-1-yloxy)-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorophosphat		228-315-335	210-261
4-Benzylanilin		302+312+332-315-319	261-270-280-302+352+312+362+364-304+340+312-305+351+338+337+313
2-Benzyl-4-chlorphenol		302-315-318-335-410	261-273-280-305+351+338-501
2-Benzylphenol		315-319-335	261-305+351+338

Biphenyl-2-ol		335-315-319-400	273-305+351+338-302+352
Biphenyl-3-ol		302+312+332-315-319	261-270-280-302+352+312+362+364-304+340+312-305+351+338+337+313
Biphenyl-4-ol		315-411	273-302+352
(rac)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl		315-319-335	280g-305+351+338
<i>N,N'</i> -Bis- <i>tert</i> -butoxycarbonylguanidin		315-319-335	261-305+351+338
Boran-THF-Lösung (1 M)		225-260-302-315-318-335-351	210-231+232-280-370+378-402+404-403+235
4-Bromanilin		302-311-332-315-319-373	280-302+352-305+351+338
2-Brombenzoesäure		302-315-319-335	261-305+351+338
4-Brombutansäureethylester		226-315-319	210-264-280-302+352+332+313+362+364-305+351+338+337+313-403+235
(<i>E</i>)-4-Brombut-2-ensäureethylester		314	260h-303+361+353-305+351+338-301+330+331-405-501a
2-Bromessigsäure- <i>tert</i> -butylester		226-315-319-335	261-305+351+338
7-Bromheptansäureethylester		315-319-335	261-305+351+338
6-Bromhexansäureethylester		226-315-319-335	261-305+351+338

2-Brom-5-methoxybenzoesäure		315-319-335	261-280a-305+351+338-304+340-405-501a
Brommethylacetat		226-300+310+330	260-264-280-284-301+310-302+350
5-Brompentansäureethylester		315-319-335	261-305+351+338
<i>tert</i> -Butanol		225-332-319-335	210-305+351+338-403+233
3-Butin-1-ol		226-315-319-335	261-305+351+338
4- <i>tert</i> -Butylanilin		315-319-335	261-305+351+338
<i>n</i> -Butyllithium (1.6 M in Hexan)		225-250-261-304-314-336-361f-373-411	210-222-231+232-261-273-422
(<i>rac</i>)-2- <i>sek</i> -Butylphenol		302-314	280-305+351+338-310
(<i>rac</i>)-4- <i>sek</i> -Butylphenol		314-400	273-280-305+351+338-310
2- <i>tert</i> -Butyl-4-methyphenol		314-411	260-280-303+361+353-304+340+310-305+351+338
2- <i>tert</i> -Butylphenol		302-311-330-314-411	260-280-303+361+353-305+351+338-320-361-405-501
4- <i>tert</i> -Butylphenol		315-318-361f-411	273-280-302+352-305+351+338
Calciumcarbonat	Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
Calciumchlorid		319	305+351+338
Carvacrol		302-315-318	280-301+312+330-305+351+338+310

Cäsiumcarbonat		318-335	280-305+351+338+310
Chloracetylchlorid		290-301-311-331-371-314-400-EUH014-EUH029	280-301+330+331-303+361+353-304+340-305+351+338-310
Chloralhydrat		301-315-319	301+310-305+351+338
Chlorbutyrylchlorid		290-302-330-314	280-301+330+331-304+340-305+351+338-309+310
Chlormethylpivalat		226-302+312+332-315-319-335	261-280-305+351+338
Chlorpropion-säurechlorid		226-302-314-330	210-280-301+330+331-304+340-305+351+338-308+310
3-Chlorpropyl-amin-Hydrochlorid		315-319-335	261-305+351+338
Chloroform- <i>d</i>		302-331-315-319-351-361d-336-372	261-281-305+351+338-311
Chlorvaleroylchlorid		302-314	280-305+351+338-310
Coomassie-Brilliant-Blau	Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
2-Cyclohexylphenol		314	-
2-Cyclopentylphenol		315-319-335	261-305+351+338
Dichloridobis(triphenylphosphin)-palladium(II)	Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
Dichlormethan		315-319-335-336-351-373	261-281-305+351+338
2,6-Dichlorphenol		314-411	280-273-303+361+353-305+351+338-310

Dicyclohexylcarbodiimid		302-311-317-318	280-301+312+330-302+352+312-305+351+338
Diethylether		224-302-336-EUH019-EUH066	210-240-403+235
Diisopropylazodicarboxylat		315-319-335-411	273-302+352-304+340-305+351+338
<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin		225-302-331-318-335	210-261-280-305+351+338-311
2,6-Diisopropylphenol		302-315-319-335	261-305+351+338
1,2-Dimethoxyethan		225-332-360FD-EUH019	201-210-240-308+313
4-(Dimethylamino)pyridin		301-310-315-319	280-302+352-305+351+338-309+310
<i>N,N</i> -Dimethylformamid		226-312-332-319-360D	201-210-302+352-304+340-305+351+338-308+313
2,4-Dimethylphenol		301-311-314-411	273-280-301+310-305+351+338-310
2,6-Dimethylphenol		301+311-314-411	273-280-301+310-305+351+338-310
3,5-Dimethylphenol		311-301-314	280-301+310+330-303+361+353-304+340+310-305+351+338
Dimethylsulfoxid	Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
Dimethylsulfoxid- <i>d</i> ₆	Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
1,4-Dioxan		225-319-335-351-EUH019-EUH066	210-261-281-305+351+338
Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat		226-330-315-317-318-335	210-260-280-304+340+310-305+351+338+310-370+378

2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylphenol		410	273
Dithiothreitol		302-315-319-335	261-305+351+338
Essigsäure		226-290-314	210-280-301+330+331-305+351+338-308+310
Ethanol		225-319	210-240-305+351+338-403+233
2-Ethoxyphenol		302-315-318-335	261-280-305+351+338
Ethylacetat		225-319-336-EUH066	210-233-240-305+351+338-403+235
Ethylendiamin-tetraessigsäure		319	305+351+338
2-Ethylphenol		302-312-314	260-301+330+331-303+361+353-305+351+338-405-501
Glycerol	Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
Glycin	Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
<i>n</i> -Hexan		225-304-361f-373-315-336-411	210-240-273-301+310-331-302+352-403+235
5-Hexin-1-ol		315-319-335	261-305+351+338
2'-Hydroxyacetophenon	Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
2-Hydroxyisobutansäuremethylester		226	210-233-240-280-303+361+353-403+235

Hydroxylamin- hydrochlorid		302+312-351-315- 319-317-373-400- 290	273-281-302+352- 305+351+338- 308+313
N-Hydroxy- succinimid	Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
Imidazol		360D-302-314	201-280-301+330+ 331-305+351+338- 308+310
Iodessigsäure- ethylester		300-314	264-380-301+310- 305+351+338-310
Iodmonochlorid		314-335	280-301+330+331- 305+351+338- 309+310
Kaliumcarbonat		315-319-335	302+352- 305+351+338
Kaliumhydroxid		290-302-314	280-301+330+331- 305+351+338- 308+310
Kaliumiodid		372	314
Kalium- permanganat		272-302-314-410	221-273-280-301+ 330+331-305+351+ 338-308+310
Kieselgel	Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
Kupfer		228-410	210-273
Kupfer(I)-iodid		302-315-317-318- 335-410	280-301+312+330- 305+351+338
Kupfersulfat- Pentahydrat		302-315-318-410	-
LB-Medium	Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
Leupeptin	Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		

Lithiumchlorid		302-315-319	302+352-305+351+338
Magnesiumchlorid	Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
Manganchlorid		301-411	273-309+310
Methanol		225-331-311-301-370	210-233-280-302+352-304+340-308+310-403+235
<i>p</i> -Methoxybenzaldehyd	Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
2- <i>N</i> -Methylamino-benzoesäuremethylester		315-319	264-280-302+352+332+313+362+364-305+351+338+337+313
1-Naphthol		302-311-315-318-335-411	273-280-302+352+312-305+351+338-391
2-Naphthol		302+332-400	273
Natriumacetat	Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
Natriumascorbat	Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
Natriumazid		300-310-373-410-EUH032	273-280-301+310+330-302+352-310-391-501
Natriumcarbonat		319	260-305+351+338
Natriumchlorid	Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
Natriumhydrogencarbonat	Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
Natriumhydroxid		290-314	280-301+330+331-305+351+338-308+310

Natriumsulfat	Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
Nicotinamid-adenindinukleotid	Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
Oxalylchlorid		331-335-314- EUH014-EUH029	309+310-304+340- 305+351+338- 301+330+331
Palladiumacetat		318	280-305+351+338- 310
PBS-Puffer	Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
4-Pentin-1-ol		315-319-335	261-305+351+338
Petrolether 50-70		225-304-315-336- 361f-373-411	201-210-301+310- 331-370+378-501
Phenol		301+311+331-314- 341-373-411	260-280-301+330+ 331+310-303+361+ 353-304+340+310- 305+351+338
3-Phenoxyanilin		302-312-315-319- 332-335	261-280- 305+351+338
4-Phenoxyanilin		302-315-317-319- 335	261-280- 305+351+338
4-Phenoxyphenol		302+312+332-315- 319	261-270-280-302+ 352+312+362+364- 304+340+312-305+ 351+338+337+313
Phenylboronsäure		302	-
Phenylmethylsulfonylfluorid		301-314	280-305+351+338- 310
Phosphorsäure (85%)		314-290	280-301+330+331- 305+351+338- 309+310

2-Propanol		225-319-336	210-233-240-305+ 351+338-403+235
2-Propin-1-ol		226-301-310-330- 314-373-411	-
2-Isopropylanilin		302-315-319-335	261-305+351+338
2-Isopropylbenzol- thiol		314	280-305+351+338- 310
2-Propylphenol		302-312-315-319- 332-335	261-280- 305+351+338
2-Isopropylphenol		302-314	280-305+351+338- 310
Isopropyl-β-D-thio- galactopyranosid	Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
Pyridin		225-332-302-312- 319-315	210-280- 305+351+338
RP-Kieselgel	Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
Salzsäure (37%)		290-314-335	260-280-303+361+ 353-304+340+310- 305+351+338
Schwefelsäure (97%)		290-314	280-301+330+331- 305+351+338- 308+310
Sephadex	Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
Spermidin		314	280-305+351+338- 310
[³ H]-Spermidin		314	280-305+351+338- 310
Tetrabutyl- ammoniumbromid		302-315-319	-

Tetrabutylammoniumfluorid-THF-Lösung (1 M)		225-302-314-335-351	210-260-280-305+351+338-370+378-403+235
Tetrabutylammoniumiodid		302	301+312+330
Tetrahydrofuran		225-302-319-335-351-EUH019	210-280-301+312+330-305+351+338-370+378-403+235
Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)	Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
Thymol		302-314-411	273-280-303+361+353-304+340+310-305+351+338-391
Toluol		225-304-315-336-361d-373	210-240-301+310+330-302+352-314-403+233
<i>para</i> -Toluolsulfonsäurechlorid		290-315-317-318	280-302+352-305+351+338-313
Triethylamin		225-302-311+331-314-335	210-280-303+361+353-304+340-310-305+351+338-403+233
Triethylendiamin		228-302-315-318	210-240-241-264-270-280
Trifluoressigsäure		290-331-314-412-EUH071	260-273-280-303+361+353-305+351+338-312
4-Trimethylsilyl-3-butin-1-ol		315-319-335	261-305+351+338
Trimethylsilylchlorid		225-301+331-312-314-EUH014-EUH071	210-261-280-301+310-305+351+338-310
Triphenylphosphin		302-317-373	280-301+312+330-333+313

Tris(dibenzyliden- aceton)- dipalladium(0)		Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
Tris(hydroxy- methyl)amino- methan		Kein gefährlicher Stoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)		
Triton X-100		302-315-318-410	280-301+312+330- 305+351+338+310	
Vanillin		319	305+351+338	
Wasserstoff- peroxid (30%)		271-302-314-332- 335-412	-	

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Chris Meier gilt mein besonderer Dank für die hervorragenden Arbeitsbedingungen, die fachlichen Anregungen sowie den gewährten wissenschaftlichen Freiraum in der Bearbeitung der interessanten Themenstellung. Zudem danke ich für die Ermöglichung der Durchführung eigener biochemischer Experimente in den Laboren des Heinrich-Pette-Instituts.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Wittko Francke danke ich für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens. Herrn Prof. Dr. Wolfgang Maison und Herrn Dr. Thomas Hackl danke ich für die Teilnahme am Dissertationskolloquium.

Allen Kooperationspartnern danke ich für die sehr gute Zusammenarbeit, insbesondere Prof. Dr. Joachim Hauber, Dr. Jan Chemnitz und Dr. Shankar Kapnoor für die Anleitung und stete Hilfsbereitschaft, Dr. Gilles Querat für die Durchführung unzähliger antiviraler Experimente, sowie Prof. Dr. Matthias Wilmanns, Dr. Mette Laursen und Dr. Spyros Chatziefthimiou für die interessanten Einblicke in die Proteinkristallographie.

Den Teams der NMR-, MS- und Röntgenstrukturanalyse-Abteilungen unter der Leitung von Dr. Thomas Hackl, Dr. Maria Riedner und Dr. Frank Hoffmann danke ich für die überaus zahlreichen analytischen Daten.

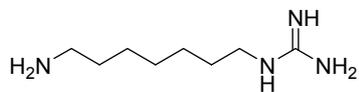
Für die tatkräftige Unterstützung bei den experimentellen Arbeiten danke ich zahlreichen ISP- und Forschungspraktikantinnen/-en, u. a. Torben Baldau, Nils Jeschik, Silke Schmidt und insbesondere Nora Constanze Fohrmann, die an beiden Projekten sehr engagiert mitgewirkt hat.

Der Familie Ackermeier mit allen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern danke ich für die hervorragende Arbeitsatmosphäre und die schöne gemeinsame Zeit. Mein besonderer Dank gilt Matthias Winkler und Nora Constanze Fohrmann für die vielen fachlichen und fachfremden Diskussionen und die harmonische Zusammenarbeit im Rahmen des DHODH-Projektes. Tomas Piernitzki danke ich besonders für den täglichen wissenschaftlichen und kulturellen Austausch in der Außenstelle OC-432.

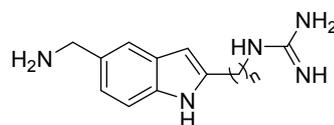
Für die intensive und kritische Durchsicht dieser Arbeit danke ich Nora Constanze Fohrmann und Dr. Frederic Jabs.

Mein größter Dank gilt von ganzem Herzen meiner Familie und meinem Lieblingsmenschen Fred für die seelische Unterstützung, den uneingeschränkten Rückhalt und die immerwährende Liebe.

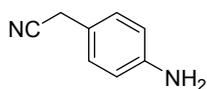
Verbindungsübersicht: DHS-Inhibitoren



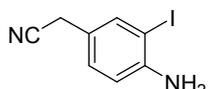
GC7 5



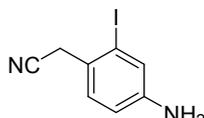
8: n = 1
7: n = 2
9: n = 3
10: n = 4



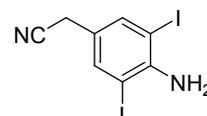
48



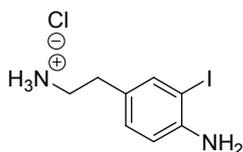
49



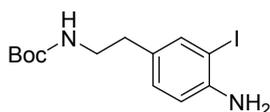
51



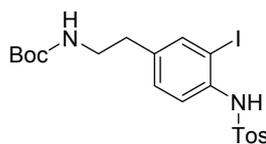
52



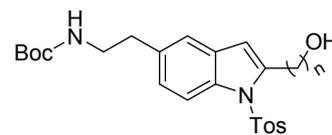
53



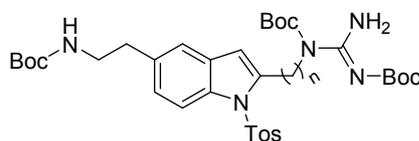
54



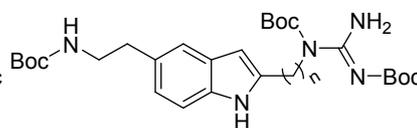
47



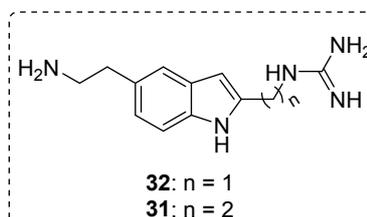
45: n = 1
46: n = 2



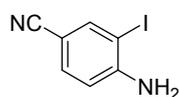
43: n = 1
44: n = 2



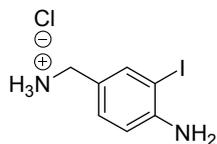
470: n = 1
469: n = 2



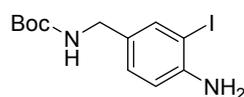
32: n = 1
31: n = 2



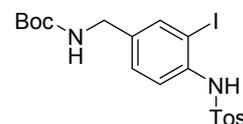
50



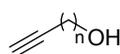
468



55



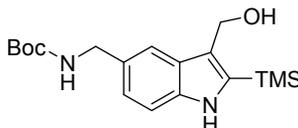
56



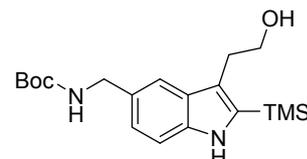
69: n = 1
70: n = 3
71: n = 4



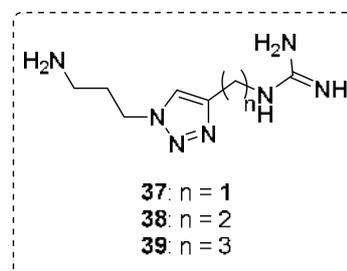
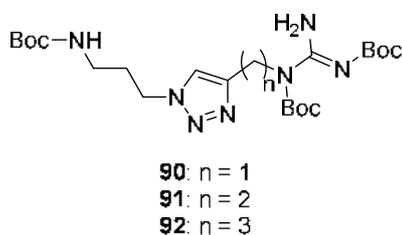
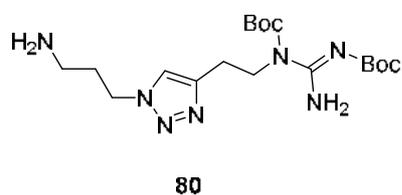
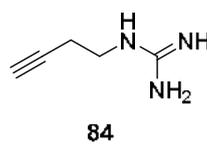
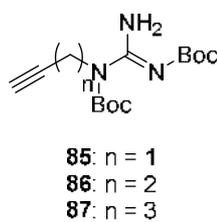
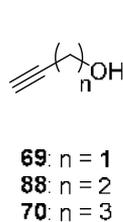
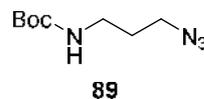
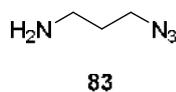
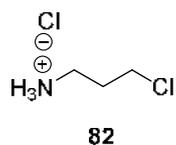
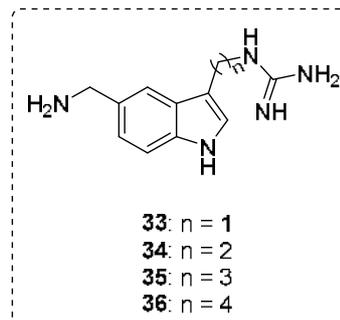
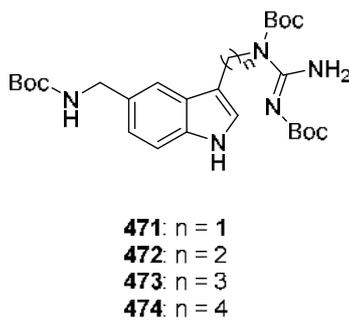
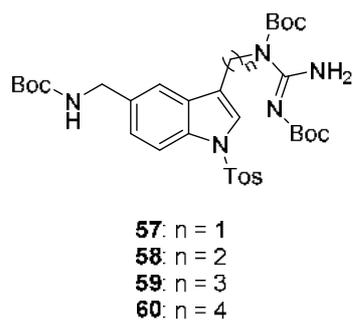
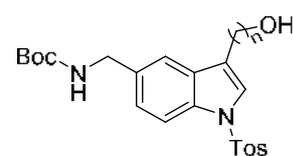
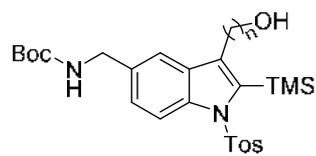
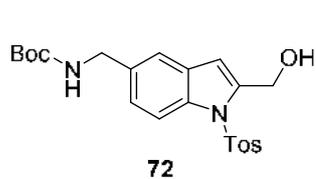
65: n = 1
67: n = 3
68: n = 4



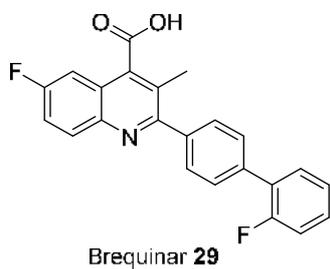
74



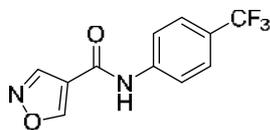
75



Verbindungsübersicht: DHODH-Inhibitoren



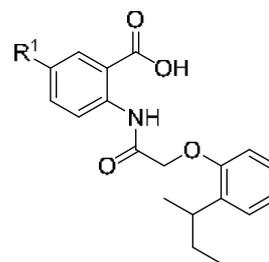
Brequinar **29**



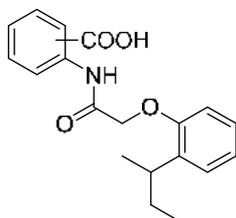
Leflunomid **30**



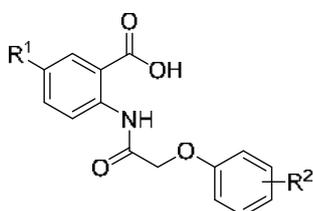
Teriflunomid **27**



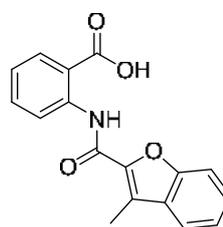
40: R¹ = H
41: R¹ = Br
42: R¹ = Me



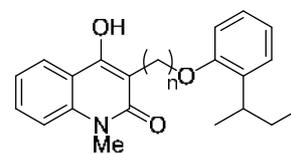
40: *ortho*
97: *meta*
98: *para*



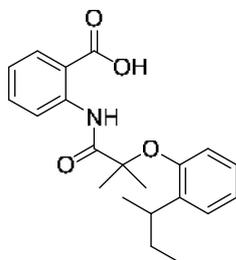
109: R¹ = Me R² = 2-Propyl
110: R¹ = Me R² = 2-*tert*-Butyl
111: R¹ = Br R² = 2-*tert*-Butyl
112: R¹ = Br R² = 2,6-Dimethyl
113: R¹ = Br R² = 2,6-Dichlor



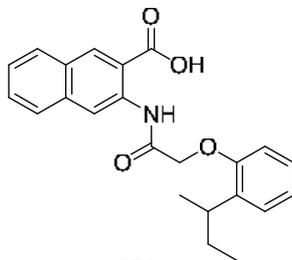
216



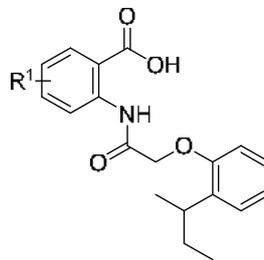
224: n = 0
380: n = 2



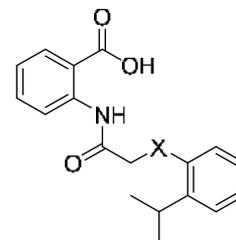
231



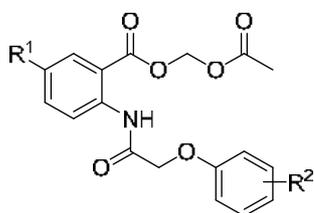
273



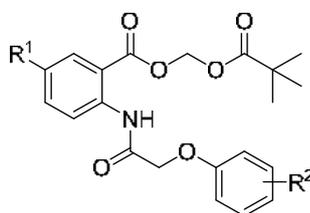
278: R¹ = 5-*t*-Bu
311: R¹ = 4-OMe
312: R¹ = 5-NO₂



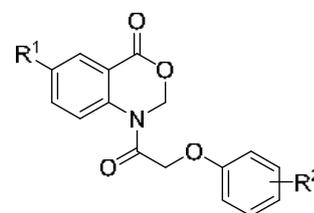
253: X = NH
262: X = S



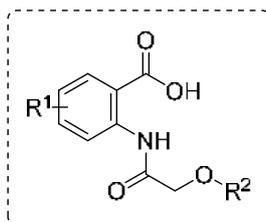
234: R¹ = H R² = 2-*sek*-Butyl
235: R¹ = H R² = 2-*tert*-Butyl-4-methyl
236: R¹ = F R² = 2-*sek*-Butyl
237: R¹ = F R² = 2-*tert*-Butyl



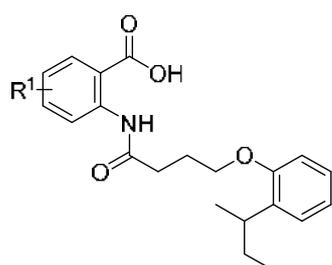
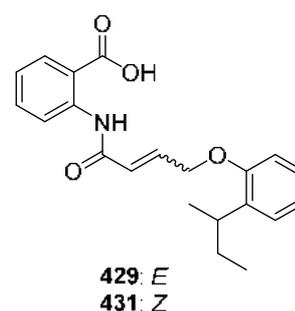
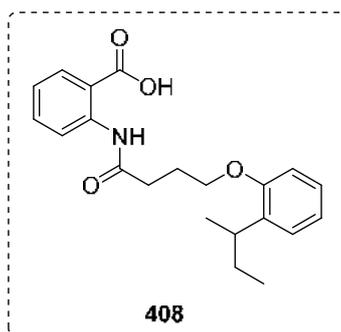
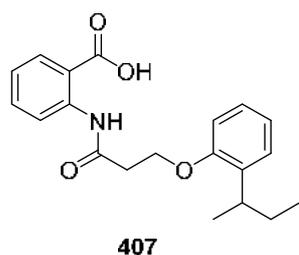
238: R¹ = H R² = 2-*sek*-Butyl
239: R¹ = F R² = 2-*sek*-Butyl
240: R¹ = F R² = 2-*tert*-Butyl



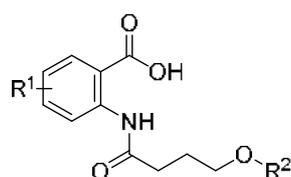
241: R¹ = F R² = 2-*sek*-Butyl
242: R¹ = F R² = 2-*tert*-Butyl



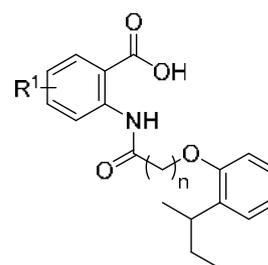
R ²	R ¹				
	H	5-F	5-OMe	5-CF ₃	4-F
Phenyl	119	174			
2-Ethylphenyl	121				
2-Ethoxyphenyl	123				
2-Isopropylphenyl	125				
2- <i>sek</i> -Butylphenyl	40	176	314	340	354
4- <i>sek</i> -Butylphenyl	130	178	316		
2- <i>tert</i> -Butylphenyl	132	180			
4- <i>tert</i> -Butylphenyl	134				
2- <i>tert</i> -Pentylphenyl	136	182	318		
2-Cyclopentylphenyl	138	184		342	356
2-Cyclohexylphenyl	140	186	320		
[1,1'-Biphenyl]-2-yl	142	188	322		
[1,1'-Biphenyl]-3-yl	144	190	324		
[1,1'-Biphenyl]-4-yl	146	192	326		
1-Naphthyl	148	194	328	344	358
2-Naphthyl	150	196	330	346	360
2-Benzylphenyl	152	198	332		362
4-Phenoxyphenyl	154	200	334	348	364
2,6-Dimethylphenyl	156	202			
2,4-Dimethylphenyl	158				
3,5-Dimethylphenyl	160				
2,6-Diisopropylphenyl	162	204		350	366
2-Isopropyl-5-methylphenyl	164	206			
5-Isopropyl-2-methylphenyl	166	208	336		
2- <i>tert</i> -Butyl-4-methylphenyl	168	210			
2-Adamantan-1-yl-4-methylphenyl	170	212			
2-Benzyl-4-chlorphenyl	172	214	338	352	368
2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylphenyl	230				



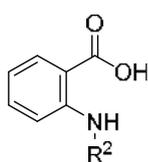
- 408:** R¹ = H
424: R¹ = 5-F
425: R¹ = 4-F
426: R¹ = 5-CF₃
427: R¹ = 5-OMe



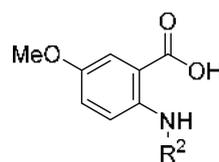
- 420:** R¹ = H R² = 2-*tert*-Pentylphenyl
421: R¹ = H R² = 2-Cyclohexylphenyl
422: R¹ = H R² = [1,1'-Biphenyl]-2-yl
423: R¹ = H R² = 1-Naphthyl
424: R¹ = H R² = 2-Naphthyl
425: R¹ = H R² = 5-*isopropyl*-2-methylphenyl
426: R¹ = OMe R² = 2-Naphthyl



- 432:** n = 4 R¹ = H
433: n = 4 R¹ = 5-F
434: n = 4 R¹ = 4-F
435: n = 4 R¹ = 5-CF₃
436: n = 5 R¹ = H
437: n = 5 R¹ = 5-F
438: n = 6 R¹ = H
439: n = 6 R¹ = 5-F



- 455:** R² = [1,1'-Biphenyl]-3-yl
456: R² = 3-Phenoxyphenyl
457: R² = 4-Phenoxyphenyl
458: R² = 4-Benzylphenyl
459: R² = 2-Fluoren
464: R² = 4-Bromphenyl
440: R² = [1,1'-Biphenyl]-4-yl



- 460:** R² = [1,1'-Biphenyl]-3-yl
461: R² = 3-Phenoxyphenyl
442: R² = 4-Phenoxyphenyl
462: R² = 4-Benzylphenyl
463: R² = 2-Fluoren
465: R² = 4-Bromphenyl
441: R² = [1,1'-Biphenyl]-4-yl

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, die vorliegende Dissertation selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt zu haben. Die eingereichte schriftliche Fassung entspricht der auf dem elektronischen Speichermedium. Ich versichere, dass diese Dissertation nicht in einem früheren Promotionsverfahren eingereicht wurde.

Ort, Datum

Katharina Pfaff, M. Sc.